

# Risco Cardiovascular em Pacientes Psoriásicos: Avaliação de Parâmetros Clínicos, Funcionais e Morfológicos

*Cardiovascular Risk in Psoriasis Patients: Clinical, Functional and Morphological Parameters*

Angélica Navarro de Oliveira,<sup>1b</sup> Marcela M. Simões, Ricardo Simões, Marcus Vinicius Bolivar Malachias,<sup>1b</sup> Bruno Almeida Rezende<sup>1b</sup>

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - Instituto de Pós-Graduação, Belo Horizonte, MG – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A psoríase correlaciona-se a distúrbios metabólicos, aterosclerose precoce e aumento do risco cardiovascular.

**Objetivos:** Avaliar marcadores de doença cardiovascular na população psoriásica.

**Métodos:** Estudo observacional transversal, envolvendo 11 participantes psoriásicos e 33 controles. Foram avaliados parâmetros antropométricos, laboratoriais, hemodinâmicos e de imagem. A rigidez arterial foi avaliada por oscilometria da artéria braquial. A espessura médio-intimal (EMI) e a função diastólica do ventrículo esquerdo foram avaliadas por meio da ecografia e ecocardiografia Doppler. As comparações de variáveis numéricas entre grupos foram realizadas por teste t-Student e Wilcoxon Mann-Whitney para amostras independentes, adotando-se o nível de significância de 5%.

**Resultados:** Os pacientes psoriásicos apresentaram aumento de VOP ( $9,1 \pm 1,8$  e  $8 \pm 2$  m/s,  $p = 0,033$ ), EMI da artéria carótida comum esquerda ( $p = 0,018$ ) e maior proporção de percentil  $> 75$  pela tabela ELSA (54,5 e 18,2%,  $p = 0,045$ ) e quando comparados aos controles. Pacientes psoriásicos também mostraram aumento nos seguintes parâmetros em relação ao grupo controle, respectivamente: pressão arterial sistólica periférica/central ( $137,1 \pm 13,2$  e  $122,3 \pm 11,6$  mmHg,  $p = 0,004$ )/ ( $127 \pm 13$  e  $112,5 \pm 10,4$  mmHg,  $p = 0,005$ ), pressão arterial diastólica periférica/central ( $89,9 \pm 8,9$  e  $82,2 \pm 8$  mmHg,  $p = 0,022$ ) / ( $91 \pm 9,3$  e  $82,2 \pm 8,3$  mmHg,  $p = 0,014$ ), colesterol total ( $252 \pm 43,5$  e  $198 \pm 39,8$  mg/dL,  $p < 0,001$ ), colesterol LDL ( $167 \pm 24$  e  $118 \pm 40,8$  mg/dL,  $p < 0,001$ ) e proteína C reativa ( $7,6 \pm 35,4$  e  $1 \pm 1,2$  mg/L,  $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** Pacientes psoriásicos apresentam elevações de VOP e EMI, além de maiores pressões arteriais periféricas e centrais, níveis séricos de colesterol e de proteína C reativa, denotando maior risco cardiovascular. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):242-249)

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares; Psoríase; Rigidez Vascular; Hipertensão; Hipercolesterolemia; Oscilometria/métodos; Artéria Braquial.

## Abstract

**Background:** Psoriasis correlates with metabolic disorders, early atherosclerosis and increased cardiovascular risk.

**Objectives:** To assess markers of cardiovascular disease in psoriatic patients.

**Methods:** Cross-sectional, observational study involving 11 psoriatic participants and 33 controls. Anthropometric, biochemical, hemodynamic and imaging parameters were evaluated. Arterial stiffness was assessed by oscillometric measurement of the brachial artery. Intima-media thickness (IMT) and left ventricular diastolic function were assessed by Doppler echography and echocardiography. Between-group comparisons of numerical variables were performed by the Student's t-test or Wilcoxon Mann-Whitney test for independent samples. Significance level was set at 5%.

**Results:** Psoriatic patients showed increased pulse wave velocity (PWV) ( $9.1 \pm 1.8$  vs  $8.0 \pm 2$  m/s,  $p = 0.033$ ), IMT of the left common carotid artery ( $p = 0.018$ ) and a higher percentage of patients above the 75<sup>th</sup> percentile according to the ELSA table when compared with controls (54.5 vs 18.2%,  $p = 0.045$ ). Psoriatic patients also showed an increase in peripheral/central systolic blood pressure ( $137.1 \pm 13.2$  vs  $122.3 \pm 11.6$  mmHg,  $p = 0.004$ )/( $127 \pm 13$  vs  $112.5 \pm 10.4$  mmHg,  $p = 0.005$ ), peripheral/central diastolic blood pressure ( $89.9 \pm 8.9$  vs  $82.2 \pm 8$ ,  $p = 0.022$ )/( $91 \pm 9.3$  vs  $82.2 \pm 8.3$ ,  $p = 0.014$ ), total cholesterol ( $252 \pm 43.5$  vs  $198 \pm 39.8$  mg/dL,  $p < 0.001$ ), LDL cholesterol ( $167 \pm 24$  vs  $118 \pm 40.8$  mg/dL,  $p < 0.001$ ) and C-reactive protein ( $7.6 \pm 35.4$  vs  $1 \pm 1.2$  mg/L  $p < 0.001$ ) compared with controls.

**Conclusion:** Psoriasis patients show increased PWV, IMT, peripheral and central blood pressures, and serum cholesterol and C-reactive protein levels, denoting a higher cardiovascular risk. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):242-249)

**Keywords:** Cardiovascular Diseases; Psoriasis; Arterial Stiffness; Hypertension; Hypercholesterolemia; Oscillometry/methods; Brachial Artery.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Angélica Navarro Navarro de Oliveira •

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - Instituto de Pós-Graduação - Alameda Ezequiel Dias, 275. CEP 30130-110, Belo Horizonte, MG – Brasil

Email: [angelicanavarro@terra.com.br](mailto:angelicanavarro@terra.com.br)

Artigo recebido em 17/06/2018, revisado em 27/10/2018, aceito em 21/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190123

## Introdução

A psoríase é uma doença crônica inflamatória imunomediada e recidivante que afeta a pele e articulações, acometendo 2 a 4% da população adulta mundial.<sup>1,2</sup> A psoríase vulgar é a variação mais comum e incorre em cerca de 85% a 90% dos pacientes psoriásicos. Fenotipicamente é caracterizada por placas cutâneas secas, vermelhas, com escamas branco-prateadas e bem definidas, principalmente em cotovelos, joelho, couro cabeludo e região lombar.<sup>3</sup> As causas da psoríase são multifatoriais, com numerosos componentes chaves, incluindo susceptibilidade genética e gatilhos do meio ambiente, em combinação com ruptura da barreira cutânea e imunodisfunção.<sup>3,4</sup>

A psoríase, assim como outras doenças auto-imunes, está associada a alterações sistêmicas já bem documentadas, como disfunções articulares, endócrinas e do sistema cardiovascular.<sup>5-8</sup> A aterosclerose é um dos mecanismos mais frequentes das doenças cardiovasculares (DCV) e considerada uma doença inflamatória crônica dos vasos sanguíneos. Sabe-se que a incidência de aterosclerose está aumentada na psoríase e parece estar diretamente associada à gravidade do acometimento cutâneo observado nesta doença.<sup>6</sup> Além disso, estudos epidemiológicos prévios demonstram a alta prevalência de fatores de risco cardiovascular nos psoriásicos, incluindo síndrome metabólica, obesidade, hipertensão, *diabetes mellitus*, resistência à insulina e dislipidemia.<sup>6,7,9-11</sup>

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, sendo fundamental a identificação e a correção de seus fatores de risco.<sup>12-14</sup> Existem diversos marcadores clínicos e subclínicos de detecção precoce do risco cardiovascular, incluindo achados de exame físico, avaliação por testes metabólicos, métodos funcionais e de imagem.<sup>15</sup>

Considerando a estreita relação entre a psoríase e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, este trabalho propôs investigar alterações cardiovasculares subclínicas, mediante a avaliação da rigidez arterial (RA), da medida da espessura médio-intimal da artéria carótida comum (EMI) e alterações na função diastólica do ventrículo esquerdo (FDVE), além de parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes psoriásicos de estágios moderado e grave. A identificação destas alterações pode contribuir para que medidas preventivas e terapêuticas precoces possam ser instituídas neste perfil de paciente.

## Métodos

### Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal, analítico, realizado entre Maio de 2016 e Março de 2018.

### Participantes

Para o grupo de pacientes psoriásicos (GP) foram recrutados 11 voluntários do sexo masculino, sem evidência de DCV conhecida ou aparente, com idade entre 40 e 65 anos, classificados pelo *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) >7<sup>16</sup> de forma consecutiva, durante atendimento médico

em um centro de especialidades médicas público em Belo Horizonte, MG. Todos os 11 pacientes recrutados no grupo GP, contudo, apresentavam PASI > 10, demonstrando significativo acometimento cutâneo pela doença. Para o grupo controle (GC) foram selecionados 33 voluntários do sexo masculino saudáveis e sem evidências de DCV diagnosticada ou aparente, não acometidos por psoríase, pareados por idade, oriundos do mesmo centro de especialidades e também de uma clínica particular da mesma cidade. O recrutamento do GC se deu por meio de convite durante avaliação dermatológica para outras doenças que não a psoríase. O número de indivíduos recrutados foi obtido a partir de cálculo amostral específico proposto por Siqueira et al.<sup>17</sup> Na ocasião do cálculo do tamanho da amostra foi feita a suposição de que as variâncias das medidas de RA dos participantes do GP e do GC são iguais. Além disso, considerou-se uma razão de 3 controles para 1 caso, devido à baixa prevalência de psoríase grave.

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: acometimento por doença crônica que requeira uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou corticoterapia sistêmica, acometimento por neoplasias em tratamento ou com menos de 5 anos de diagnóstico, insuficiência renal crônica grave (ritmo de filtração glomerular < 30 ml/min), insuficiência hepática ou diagnóstico prévio de doenças coronarianas, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Foram excluídos do estudo os pacientes psoriásicos que apresentaram PASI < 7 (na avaliação dos participantes do GP).

## Métodos

Todos os pacientes foram avaliados por médico cardiologista e foram investigadas condições como tabagismo (considerados fumantes os pacientes que relataram fumar pelo menos 1 cigarro ao dia nos últimos 12 meses),<sup>18</sup> etilismo (ingestão de 15 doses/semana nos últimos 12 meses – 1 dose equivale a uma lata de cerveja),<sup>19</sup> hipertensão arterial (de acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2016),<sup>12</sup> dislipidemia (de acordo com a atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017),<sup>14</sup> *diabetes mellitus* (de acordo com diretriz da American Diabetes Association – 2018)<sup>20</sup> e uso de medicamentos e fatores que pudessem estar relacionados aos critérios de exclusão do estudo.

Também se submeteram à verificação de peso, altura e cálculo do índice de massa corporal (IMC), área de superfície corporal (ASC), medidas da cintura, do quadril e relação cintura/quadril (RCQ). Foram utilizados equipamentos calibrados e certificados por IMETRO/ANVISA.

Foram obtidas amostras para exames laboratoriais e dosagem de Proteína C Reativa (PCR), colesterol LDL, colesterol HDL e colesterol total (CT).

Os pacientes pertencentes ao GP foram classificados segundo o PASI, índice elaborado por Fredriksson e Pettersen em 1978,<sup>21</sup> para a avaliação da extensão das placas. Essa metodologia foi adotada por ser a ferramenta de escolha na classificação da gravidade da doença,<sup>16</sup> tendo sido realizada por um dermatologista. A análise da extensão e intensidade do acometimento é feita em quatro regiões anatômicas: cabeça, tronco, membros inferiores e membros superiores.

As mensurações das pressões arteriais periférica (braquial,) central e dos parâmetros de avaliação da RA foram adquiridos de forma não invasiva pelo equipamento *Mobil-O-Graph NG* (IEM, Stolberg, Alemanha), com algoritmo ARC Solver (the *ARC Solver method, Austrian Institute of Technology*) embutido. Este dispositivo é um monitor oscilométrico de pressão braquial ambulatorial de 24 horas, aprovado pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos da América e *Enne Conforme* da Europa. Sua unidade de detecção de pressão arterial e RA é validada de acordo com as recomendações da *British Hypertension Society* e recentemente pelo *American Heart Association Council on Hypertension*.<sup>22-24</sup> Após a medida do perímetro do membro e escolha do manguito adequado, o aparelho foi posicionado de maneira semelhante aos procedimentos definidos por diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia.<sup>12</sup> Foram executadas três medições consecutivas de maneira automatizada e os resultados foram expressos como a média entre as medições obtidas. A estimativa da RA foi feita por meio das variáveis velocidades de onda de pulso (VOP), *augmentation index* (Alx) ajustado para a frequência cardíaca (FC) de 75 batimentos por minuto (Alx@75). O equipamento também forneceu as medidas de frequência cardíaca (FC), pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e pressão de pulso (PP), periféricas e centrais.

A análise da EMI foi obtida após estudo completo pelo duplex scan de artérias carótidas, por meio do modo bidimensional, com um transdutor linear de 10-MHZ Vivid S6 (GE healthcare, Telaviv, Israel), de acordo com as recomendações do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia.<sup>25</sup> A seguir foi obtido a medida a um centímetro distal da artéria carótida comum, de forma semi-automática, na parede posterior do vaso. Considerou-se a EMI média, não incluindo as placas, para a determinação do percentil da medida da EMI. Uma vez obtidos os valores médios da EMI de cada lado, foram comparados com a tabela sugerida, para a obtenção do percentil equivalente. O maior percentil deve ser considerado aquele no qual se encontra o indivíduo estudado, de acordo com a faixa etária. No presente estudo, utilizamos a tabela do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil),<sup>26</sup> que avalia as doenças crônicas na população brasileira, na faixa etária entre 40 e 65 anos, de etnia branca, mulata ou negra e comparada também com a tabela do estudo *Multi Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA).<sup>27</sup> Foram consideradas como tendo aumento significativo as medidas acima do percentil 75.

Um exame ecocardiográfico bidimensional completo associado com estudo Doppler e Doppler tecidual foi realizado, de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE).<sup>28</sup> Analisamos as imagens de três ciclos cardíacos associadas ao eletrocardiograma (ECG). Foram analisadas as medidas das dimensões do ventrículo esquerdo (VE), volume atrial esquerdo (AE), espessura parietal, massa ventricular esquerda indexada, fração de ejeção do VE e as imagens ao Color Doppler de todas as valvas. A análise da função diastólica do ventrículo esquerdo (FDVE) foi realizada de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*, de 2016, pelo estudo Doppler.<sup>29</sup> Foram obtidos os parâmetros

de pico de velocidade da onda de enchimento precoce do VE (onda E), o pico de velocidade da onda de enchimento atrial (onda A), a relação E/A, o tempo de desaceleração da onda E (DT) e a medida do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). As velocidades do Doppler tecidual foram obtidas medial e lateralmente ao anel mitral, no corte de 4 câmaras para a medida do pico da velocidade diastólica inicial (e'). Foram adotados os critérios recomendados pela ASE, atualizados em 2016,<sup>29</sup> tanto para a realização destas técnicas, quanto no tocante à classificação correspondente: função diastólica normal, disfunção diastólica em grau I (relaxamento anormal do VE), grau II (padrão pseudonormal) e grau III (padrão restritivo). A disfunção subclínica (ou seja, assintomática ou não evidente) foi diagnosticada por meio das disfunções sistólica e/ou diastólica do VE.

Não foi possível a realização do cegamento do ecocardiografista para a psoríase, pois a manifestação cutânea da doença é clinicamente evidente.

### Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e percentuais. As variáveis numéricas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk, e foram apresentadas como média  $\pm$  desvio-padrão (DP), em caso de normalidade, ou como mediana  $\pm$  distância interquartilica ([DI] diferença entre o terceiro e o primeiro quartis), caso contrário. Na avaliação da associação entre variáveis categóricas foi empregado o teste exato de Fisher ou teste qui-quadrado de independência. A comparação de variáveis numéricas entre grupos foi realizada via teste t-Student ou Wilcoxon Mann-Whitney para amostras independentes, em caso de atendimento ou não à normalidade. A análise foi desenvolvida no programa R versão 3.3.2 e foi adotado nível de significância de 5%.

Para atender ao objetivo do estudo estimamos a diferença média das medidas de RA entre o GP e o GC. O cálculo do tamanho da amostra foi então realizado para se verificar o teste da diferença entre duas médias. Na ocasião do cálculo do tamanho da amostra foi feita a suposição de que as variâncias das medidas de RA dos psoriásicos e do grupo controle seriam iguais. Além disso, utilizou-se uma razão de 3 controles para 1 psoriásico, devido à dificuldade de identificação de pacientes em estágio moderado e grave (PASI  $\geq$  7) sem uso de corticoterapia, considerando-se nível de significância de  $\alpha = 5\%$  e poder de  $1 - \beta = 80\%$ .

### Resultados

A amostra do estudo foi composta por 44 indivíduos, sendo 33 do GC e 11 do GP. A mediana da idade foi  $60,5 \pm 11,3$  anos e 59,1% eram da raça branca. Os valores médios para ASC, IMC e relação cintura/quadril foram  $1,93 \pm 0,20$  m<sup>2</sup>,  $28,1 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> e  $0,96 \pm 0,06$ , respectivamente. Não houve diferença entre as idades para GC e GP (Tabela 1).

Quanto ao estilo de vida e comorbidades, 29,5% eram etilistas, 29,5% tabagistas, 40,9% eram portadores de hipertensão arterial sistêmica, 20,5% de diabetes melito e 29,5% de dislipidemia. Os grupos de análise não diferiram

Tabela 1 – Dados antropométricos, estilo de vida, comorbidades e exames laboratoriais dos pacientes da amostra

Variáveis	Grupo Controle (n = 33)	Grupo Psoriásico (n = 11)	Valor de p
Idade (anos)	60 ± 9	64 ± 12,5	0,391*
<b>Raça</b>			0,479†
Branca	21 (63,6%)	5 (45,5%)	
Parda/Negra	12 (36,4%)	6 (54,5%)	
ASC (m <sup>2</sup> )	1,92 ± 0,20	1,94 ± 0,23	0,835‡
Peso (kg)	79,8 ± 15,1	84,7 ± 21,6	0,494‡
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 4,7	30,9 ± 5,9	0,079‡
Relação cintura/quadril	0,96 ± 0,06	0,97 ± 0,05	0,576‡
<b>Hábitos</b>			
Tabagismo	7 (21,2%)	6 (54,5%)	0,086†
Etilismo	10 (30,3%)	3 (27,3%)	1,000§
<b>Comorbidades</b>			
Hipertensão	11 (33,3%)	7 (63,6%)	0,093§
Dislipidemia	10 (30,3%)	3 (27,3%)	1,000§
Diabetes mellitus	6 (18,2%)	3 (27,3%)	0,669§
<b>Exames laboratoriais</b>			
Colesterol total (mg/dL)	198 ± 39,8	252 ± 43,5	< 0,001*
Colesterol HDL (mg/dL)	46 ± 13,5	38 ± 16,5	0,283*
Colesterol LDL (mg/dL)	118 ± 40,8	167 ± 24	< 0,001*
Proteína C Reativa (mg/L)	1 ± 1,2	7,6 ± 35,4	< 0,001*

Os p-valores referem-se aos testes \*Wilcoxon Mann-Whitney para amostras independentes (dados como mediana ± DI), †qui-quadrado de independência, ‡t-Student para amostras independentes (dados como média ± DP) e §teste exato de Fisher. IMC: índice de massa corporal; ASC: área de superfície corporal.

em relação à presença de comorbidades. Na avaliação dos exames laboratoriais, o GP apresentou maiores níveis de colesterol total, colesterol LDL e proteína C reativa (todos com  $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

Os medicamentos de uso sistêmico mais utilizados pelos pacientes deste estudo foram bloqueadores dos receptores de angiotensina (29,5%), estatinas (22,7%) e diuréticos (18,2%), não havendo diferenças significativas para o uso destes medicamentos entre os grupos (dados não mostrados). Para o tratamento da psoríase, 2 pacientes (18%) do GP utilizavam metotrexato. Apenas 1 paciente pertencente ao GP (9%) utilizava corticoide tópico regularmente para controle das lesões cutâneas, no momento da realização do estudo.

Os pacientes do GP apresentaram aumento de VOP ( $9,1 \pm 1,8$  e  $8 \pm 2$  m/s,  $p = 0,033$ ), EMI da artéria carótida comum esquerda ( $p = 0,018$ ) e maior proporção de percentil acima de 75 pela tabela ELSA (54,5 e 18,2%,  $p = 0,045$ ) e) quando comparados ao GC.

O GP também apresentou aumento de PAS periférica ( $137,1 \pm 13,2$  e  $122,3 \pm 11,6$  mmHg,  $p = 0,004$ ), PAS central ( $127 \pm 13$  e  $112,5 \pm 10,4$  mmHg,  $p = 0,005$ ), PAD periférica ( $89,9 \pm 8,9$  e  $82,2 \pm 8$  mmHg,  $p = 0,022$ ), PAD central ( $91 \pm 9,3$  e  $82,2 \pm 8,3$  mmHg,  $p = 0,014$ ), colesterol total ( $252 \pm 43,5$  e  $198 \pm 39,8$  mg/dL,  $p < 0,001$ ), colesterol LDL ( $167 \pm 24$  e  $118 \pm 40,8$  mg/dL,  $p < 0,001$ ) e PCR ( $7,6 \pm 35,4$  e  $1 \pm 1,2$  mg/L,  $p < 0,001$ ).

Os grupos não diferiram em relação aos valores do  $Alx@75$  (Tabela 2).

## Discussão

A psoríase tem sido considerada como uma condição inflamatória auto-imune com repercussões importantes em outros sistemas.<sup>5,6,8</sup> Há evidências de maior incidência de obesidade, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial e maior ocorrência de DCV - como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, entre psoriásicos.<sup>30,31</sup> Desta forma, as manifestações cutâneas parecem ser apenas um dos fatores associados a esta doença complexa. Especula-se que a grande quantidade de mediadores inflamatórios circulantes nos pacientes psoriásicos, além da PCR, como TNF $\alpha$ , IL-6 possam ter relação com a resposta inflamatória relacionada ao remodelamento vascular, que possivelmente estaria associado às alterações cardiovasculares observadas.<sup>31,32</sup>

No presente estudo, foram selecionados pacientes psoriásicos com PASI > 7, ou seja, em grau moderado e grave da doença. O alto valor de PCR observado nestes pacientes, quando comparado ao grupo controle, sugere intensa resposta inflamatória que, associada aos mais altos níveis de pressão arterial e colesterol LDL, poderia contribuir para o remodelamento arterial e justificar as alterações hemodinâmicas e estruturais encontradas.<sup>7,10</sup>

Tabela 2 – Parâmetros avaliados por ultrassonografia e por oscilometria da artéria braquial

Parâmetros	Grupo Controle (n = 33)	Grupo Psoriásico (n = 11)	Valor de p
TRIV (ms)	94 ± 15	104 ± 12	0,106*
TD (ms)	180 ± 43	190 ± 36,5	0,322*
E/A	0,86 ± 0,47	0,88 ± 0,18	0,456*
E/e' lateral	5,96 ± 1,42	5,90 ± 2,28	0,937 <sup>†</sup>
E/e' septal	6,92 ± 1,82	7,17 ± 3,14	0,616*
Volume AE (ml/m <sup>2</sup> )	18,41 ± 4,55	17,50 ± 5,48	0,626 <sup>‡</sup>
VSFVE (ml)	34 ± 9	38 ± 8	0,086*
VDFVE (ml)	106 ± 26	113 ± 17	0,606*
FEVE (%)	68 ± 3	68 ± 3	0,763*
EMI D (mm)	0,60 ± 0,12	0,62 ± 0,16	0,481*
EMI E (mm)	0,61 ± 0,14	0,72 ± 0,21	0,018*
Percentil > 75 MESA	6 (18,2%)	3 (27,3%)	0,669 <sup>§</sup>
Percentil > 75 ELSA	6 (18,2%)	6 (54,5%)	0,045 <sup>§</sup>
PLACAS	9 (27,3%)	5 (45,5%)	0,287 <sup>§</sup>
PAS periférica (mmHg)	122,3 ± 11,6	137,1 ± 13,2	0,004 <sup>‡</sup>
PAD periférica (mmHg)	82,2 ± 8	89,9 ± 8,9	0,022 <sup>‡</sup>
PAM (mmHg)	99,2 ± 11,5	108,3 ± 16	0,105 <sup>‡</sup>
PP (mmHg)	39,8 ± 6	47,3 ± 11,4	0,058 <sup>‡</sup>
Frequência cardíaca (bpm)	70 ± 14	72 ± 11	0,989*
PAS central (mmHg)	112,5 ± 10,4	127 ± 13	0,005 <sup>‡</sup>
PAD central (mmHg)	82,2 ± 8,3	91 ± 9,3	0,014 <sup>‡</sup>
PP central (mmHg)	29,3 ± 7	36 ± 8,8	0,020*
Alx @75(l/min/m <sup>2</sup> )	17,64 ± 10,84	19,15 ± 10	0,675 <sup>‡</sup>
VOP (m/s)	8 ± 2	9,1 ± 1,8	0,033*

Os p-valores referem-se aos seguintes testes: \*Wilcoxon Mann-Whitney (dados como mediana ± DI), <sup>†</sup>t-Student (dados como média ± DP) para amostras independentes e <sup>§</sup>teste de Fisher. Onda E: enchimento rápido do ventrículo esquerdo. Onda A: contração atrial. e': pico da velocidade diastólica inicial ao Doppler tecidual. VE: ventrículo esquerdo. TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo, TD: tempo de desaceleração do ventrículo esquerdo, E/A: relação entre as ondas E e A do enchimento diastólico do ventrículo esquerdo, E/e': relação entre as ondas E e e'. AE: átrio esquerdo. VSFVE: volume sistólico final do VE. VDFVE: volume diastólico final do VE. FEVE: fração de ejeção do VE. EMI: espessura médio-intimal. D: direita. E: esquerda. MESA: Multi Ethnic Study of Atherosclerosis. ELSA: Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PP: pressão de pulso; Alx @75 (Augmentation Index ajustado para a FC de 75 batimentos por minuto), VOP: velocidade da onda de pulso.

Coban et al.<sup>33</sup> demonstraram que a inflamação sistêmica da psoríase promove aumento da resistência à insulina, resultando em alterações da síntese de adipocinas, tais como visfatina, vaspina, omentina e adiponectina que podem elevar o LDL-colesterol e colesterol total, além da pressão arterial.<sup>33</sup> Na patogênese da aterosclerose estão envolvidos o desequilíbrio do metabolismo lipídico e uma resposta imune mal-adaptada, implicando na inflamação da parede arterial. Os altos níveis circulantes de mediadores inflamatórios da psoríase contribuem para a geração de uma resposta inflamatória vascular associada a migração de monócitos e oxidação de colesterol LDL que são os elementos chave no desenvolvimento da placa aterosclerótica.<sup>31,32</sup> Tem sido, contudo, descrito o chamado “paradoxo lipídico” nas doenças inflamatórias, predominantemente na artrite reumatoide, onde os níveis de colesterol total e LDL-colesterol diminuem significativamente nos 3 a 5 anos anteriores ao surgimento

dos sinais da doença.<sup>34,35</sup> Também há evidências de possíveis interferências das intervenções farmacológicas nos níveis lipídicos desses pacientes.<sup>36</sup>

Em nosso estudo, apesar do alto grau de comprometimento da doença, o GP apresentou significativa elevação das lipoproteínas aterogênicas em relação ao GC. Apenas 2 pacientes (18%) utilizavam medicação sistêmica, especificamente o metrotexate. Nenhum dos pacientes utilizava medicamentos biológicos. O uso de corticoterapia sistêmica foi fator de exclusão da amostra justamente para evitar um possível viés sobre os achados. Uma revisão sistemática avaliou os efeitos metabólicos do metrotexate em pacientes com artrite reumatoide;<sup>37</sup> um estudo não encontrou diferenças no perfil lipídico após um ano de tratamento; outro relatou melhora nos valores lipídicos, correlacionando-se com mudanças nos níveis de PCR e velocidade de hemossedimentação; finalmente, outro não encontrou alterações das lipoproteínas, mesmo

com reduções na PCR. Mediante os resultados conflitantes desses estudos e o baixo percentual de pacientes em uso de metotrexate, inferimos não ser relevante a possibilidade de interferência da medicação nos resultados do presente estudo.<sup>37</sup>

Entre as alterações hemodinâmicas observadas no GP, o aumento da RA demonstrado pela maior VOP revela um precoce envelhecimento vascular.<sup>38</sup> Nossos resultados mostram-se concordantes com alguns outros trabalhos que já haviam reportado o aumento da VOP em pacientes psoriásicos.<sup>39-45</sup> O aumento da VOP tem sido considerado um importante fator preditivo para desfechos cardiovasculares e maior mortalidade.<sup>38</sup>

A aterosclerose carotídea pode ser avaliada por meio da medida da EMI e da presença de placas. Para complementar nosso estudo, utilizamos métodos de imagem que confirmaram um aumento da EMI esquerda no GP, assim como em outros ensaios que encontraram resultado semelhante, independentemente de outros fatores de risco.<sup>43,44</sup> Quando comparamos nossos achados aos valores de referência do estudo ELSA, revelamos uma maior incidência de percentil acima de 75 nos pacientes do GP. No entanto, o mesmo resultado não foi observado quando foram utilizados os valores de referência do estudo internacional MESA. Esse achado reflete a necessidade de utilização de tabelas de normalidade adequadas e validadas para populações específicas.

Em relação à presença de placas, a aparente maior incidência em pacientes com psoríase em comparação ao GC não foi estaticamente significativa, provavelmente devido ao tamanho da amostra. Do mesmo modo, apesar do estudo de Shang et al.<sup>45</sup> ter apontado maior incidência de disfunção diastólica em pacientes com psoríase, não observamos diferença significativa nos parâmetros à ecografia cardíaca em nossa amostra. Os valores aumentados de PAS e PAD, tanto periférica quanto central, encontrados no grupo GP podem guardar relação com as alterações vasculares encontradas, fato também já descrito em outros trabalhos.<sup>46,47</sup> Apesar do número reduzido de pacientes no GP ser uma limitação do estudo, devido à dificuldade em se identificar pacientes com PASI > 7 que se enquadrassem nos critérios de inclusão, conseguimos demonstrar uma estreita relação entre a psoríase e fatores relacionados a maior probabilidade de desenvolvimento de desfechos cardiovasculares. Essas associações, verificadas nos casos de psoríase moderada a grave, são significativamente maiores que as encontradas na população geral. Estudos mais abrangentes, com uma amostragem maior, poderiam contribuir para demonstrar a importância de outros fatores preditivos de DCV, como elevação do Alx@75 e EMI direita, que não se mostraram significativos estatisticamente em nosso estudo.

Diretrizes atuais reconhecem o grau aumentado de risco cardiovascular em pacientes com psoríase e a necessidade de sua identificação e melhor estratificação.<sup>48</sup> No entanto, os algoritmos de predição de risco cardiovascular, como o de

Framingham, não consideram o efeito inflamatório sistêmico secundário da doença psoriásica.<sup>9,49</sup> Parâmetros funcionais, como a medida da RA; estruturais, como os recursos de imagem cardíaca e vascular, e os biomarcadores laboratoriais, poderiam ser utilizados para melhorar a sensibilidade dos tradicionais algoritmos de estratificação de risco nos pacientes com psoríase.

### Conclusão

Nosso estudo demonstra que pacientes psoriásicos apresentam elevações de EMI carotídea e VOP, além de maiores pressões arteriais centrais e periféricas, níveis séricos de colesterol e de PCR.

### Limitações

O presente estudo apresenta como potencial limitação a amostra reduzida, tendo em vista a dificuldade de se identificar pacientes psoriásicos em estágio moderado e grave (PASI > 7), sem tratamento corticosteroíde, fato que poderia influir nas variáveis avaliadas. A pesquisa também apresenta possível limitação por incluir voluntários de uma única localidade.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Oliveira AN, Simões MM, Simões R, Rezende BA, Malachias MVB; Obtenção de dados: Oliveira AN, Simões MM, Rezende BA, Malachias MVB; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira AN, Rezende BA, Malachias MVB.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Angélica Navarro de Oliveira pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais sob o número de protocolo 1.267.197. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(1):16-7.
2. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017;63(4):278-85.
3. Ayala-Fontán N, Soler DC, McCormick TS. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis (Auckl)*. 2016 Feb;6:7-32.
4. Duarte GV, Porto-Silva L, de Oliveira MF. Epidemiology and treatment of psoriasis: a Brazilian perspective. *Psoriasis (Auckl)*. 2015 Apr;5:55-64.
5. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
6. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):1014-24.
7. Miller IM, Skaaby T, Ellervik C, Jemec GB. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1180-7.
8. Ogdie A, Schwartzman S, Eder L, Maharaj AB, Zisman D, Raychaudhuri SP, et al. Comprehensive treatment of psoriatic arthritis: managing comorbidities and extraarticular manifestations. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2315-22.
9. 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*. 2010;31(8):1000-6.
10. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
11. Takimura CK, Lemos PA, Perin MA, da Silva EE, Ambrose J, Ramires JA, et al. Angiographic geometric predictors of myocardial infarction are not associated with ultrasonographic markers of plaque vulnerability. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(2):99-105.
12. Malachias MV, Ferreira S, Souza WK, Ribeiro JM, Miranda RD, Jardim TS. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 11 - Arterial Hypertension in the elderly. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):64-6.
13. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
14. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afiune A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Suppl 1):1-76.
15. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
16. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210(3):194-9.
17. Siqueira AL, Sakurai E, Souza MCFM. Dimensionamento de amostragem em estudos clínicos e epidemiológicos. 1 ed. Salvador: Associação Brasileira de Estatística (ABE), 2001. p.126.
18. Rondina RD, Gorayeb R, Botelho C, Silva AM. A Relação entre Tabagismo e Características Socio-Demográficas em Universitários. *Psic, Saúde & Doenças*. 2005 Jul;6:35-45.
19. World Health Organization. (WHO). Global status report: alcohol policy. Geneva; 2004.
20. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-27.
21. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
22. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit*. 2013;18(3):173-6.
23. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*. 2011;58(5):825-32.
24. Nunan D, Wassertheurer S, Lasserson D, Hametner B, Fleming S, Ward A, et al. Assessment of central haemodynamics from a brachial cuff in a community setting. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:48.
25. Freire CM, Alcantara ML, Santos SN, Veloso O, Porto CLL, Barros MV, et al. Recomendação para a Quantificação pelo Ultrassom da Doença Aterosclerótica das Artérias Carótidas e Vertebrais: Grupo de Trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC - SBC. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2015 Abril; 28:e1- 64
26. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315-24.
27. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke*. 2011;42(11):3017-21.
28. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
29. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60.
30. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1048-56.
31. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17(11):1410-22.
32. Ketelhuth DF, Hansson GK. Modulation of autoimmunity and atherosclerosis - common targets and promising translational approaches against disease. *Circ J*. 2015;79(5):924-33.
33. Coban M, Tasli L, Turgut S, Özkan S, Tunç Ata M, Akın F. Association of Adipokines, Insulin Resistance, Hypertension and Dyslipidemia in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Ann Dermatol*. 2016;28(1):74-9.
34. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Fitz-Gibbon PD, Thorneau TM, Gabriel SE. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1310-4.
35. Soeiro AM, Haddad M, de Almeida MC, Ruppert AD, Serrano CV. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: what is known about this relationship and what can currently be done for affected patients? *Rev Port Cardiol*. 2012;31(3):225-32.
36. Urruela MA, Suarez-Almazor ME. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: changes with rheumatoid arthritis therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(5):428-37.
37. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):295-307.

38. Mikael LR, Paiva AM, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PC, Vitorino PV, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3):253-8.
39. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(5):829-35.
40. Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(4):338-43.
41. Costa L, Caso F, D'Elia L, Atteno M, Peluso R, Del Puente A, et al. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol.* 2012;31(4):711-5.
42. Balta I, Balta S, Demirkol S, Celik T, Ekiz O, Cakar M, et al. Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology.* 2014;65(1):74-8.
43. Eder L, Gladman DD. Atherosclerosis in psoriatic disease: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2015;7(5):187-95.
44. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(5):1014-26.
45. Shang Q, Tam LS, Yip GW, Sanderson JE, Zhang Q, Li EK, et al. High prevalence of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1363-70.
46. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Mehta NN, Kimmel SE, Margolis DJ, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol.* 2015;151(2):161-9.
47. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1173-9.
48. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1767-80.
49. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1990-6.

