

## ASSOCIAÇÃO ENTRE PSORÍASE E SÍNDROME METABÓLICA

OLIVEIRA, Diego Pasini de<sup>1</sup>  
POSSEBON, Adriana Tomazzoni<sup>2</sup>  
CLARINDO, Marcos Vinicius<sup>3</sup>  
BOCLKER, Karin Kristina Pereira<sup>4</sup>

### RESUMO

Revisões sistemáticas e metanálises de estudos observacionais evidenciaram que a psoríase foi associada com um aumento da prevalência e da incidência da SM, como também dos seus componentes individuais: obesidade, dislipidemia, diabetes melito, hipertensão arterial e resistência à insulina. Além da maior associação da síndrome metabólica à psoríase, existe também maior prevalência de cada um dos seus componentes isoladamente. A causa da associação da psoríase com a síndrome metabólica ainda não está totalmente clara para os pesquisadores, porém o início da explicação pode estar no estado pró-inflamatório crônico encontrado tanto na psoríase como nos componentes da síndrome. O possível elo entre SM e estado inflamatório é a resistência a insulina. A dificuldade de ação da insulina nos tecidos periféricos leva ao aumento do processo inflamatório crônico. As principais citocinas responsáveis pela indução de um estado de resistência insulínica são o TNF- $\alpha$  e a IL-6. A psoríase e a síndrome metabólica partem de vários mecanismos fisiopatológicos em comum, em particular a expansão e ativação de células Th1 com a produção de citocinas relacionadas a essas células, bem como determinados loci de susceptibilidade genética não bem identificados. Os aspectos metabólicos da inflamação crônica Th1/Th17 na psoríase implicariam em significativo impacto nas demais condições (obesidade, diabetes e aterosclerose) em uma relação recíproca de agravo e predisposição.

**PALAVRAS-CHAVE:** Psoríase, Síndrome Metabólica, Inflamação crônica.

### ASSOCIATION BETWEEN PSORIASIS AND METABOLIC SYNDROME

### ABSTRACT

Systematic reviews and meta-analyses of observational studies have shown that psoriasis was associated with an increased prevalence and incidence of metabolic syndrome, as well as its individual components: obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus, hypertension and insulin resistance. In addition to increased metabolic syndrome associated with psoriasis, there is also higher prevalence of each component alone. The association between the two diseases is not entirely clear to researchers, but the beginning of the explanation may lie in chronic proinflammatory state found both in psoriasis as the syndrome components. The possible link between metabolic syndrome and inflammatory condition is insulin resistance. The action of insulin difficulty in peripheral tissues leads to increased chronic inflammatory process. The main key cytokines responsible for inducing a state of insulin resistance are TNF- $\alpha$  and IL-6. Psoriasis and metabolic syndrome run various pathophysiological mechanisms in common, in particular the expansion and activation of Th1 cells produce cytokines related to such cells, as well as certain genetic susceptibility loci not well identified. Metabolic aspects of chronic inflammation Th1 / Th17 in psoriasis imply significant impact on other conditions (obesity, diabetes and atherosclerosis) in a reciprocal relationship of grievance and predisposition.

**ABSTRACT:** Psoriasis, Metabolic Syndrome, Chronic inflammation.

### 1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica autoimune de etiologia multifatorial, recorrente, debilitante, multissistêmica e imunologicamente mediada, principalmente por linfócitos T. Tem forte base genética tendo um padrão de herança poligênica (quando ambos os pais são afetados pela doença a chance de os filhos virem a desenvolver a é de 41%; quando apenas um dos pais tiver a doença a probabilidade de um filho apresentar psoríase cai para 8-14%) sujeita a fatores extrínsecos nas suas expressões. É caracterizada por lesões eritematoescamosas na pele e pode variar desde formas leves a graves. Pacientes com grau moderado a grave da doença sofrem uma deterioração significativa em sua qualidade de vida (GUDJONSSON, 2007; MILLINGTON, 2008; RICHARDSON, 2008). Entretanto, a maioria dos pacientes afetados com psoríase, 80%, apresentam a forma leve a moderada da doença (MENTER, 2008).

É considerada uma das doenças cutâneas mais comuns, distribuindo-se universalmente, sem predileção por sexo. A idade de início do quadro é bimodal, com um pico de incidência na segunda década de vida e outra na quinta década, associando-se fortemente a抗ígenos de histocompatibilidade distintos. Pode também ocorrer na infância e na senescência, visto que seu início antes dos 15 anos se correlaciona com uma maior porcentagem de superfície corporal comprometida e maior frequência de casos familiares. Estima-se que a doença acomete entre 1 a 2% das populações da Inglaterra, Alemanha e Estados Unidos. Aspectos ambientais, geográficos e mesmo étnicos podem interferir na incidência, traduzindo-se pela baixa prevalência em negros e asiáticos. É menos comum nas regiões tropicais e subtropicais (ARRUDA, 2001; CHRISTOPHENS, 2001).

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz (FAG). E-mail: diego-pasini@hotmail.com

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE.

<sup>3</sup> Médico, docente do curso de Medicina Faculdade Assis Gurgacz (FAG). Professor Orientador. E-mail: marcosviniciusdoc@hotmail.com

<sup>4</sup> Bióloga. Mestre em Zoologia - UFPR. Professor co-orientador. E-mail: karen@fag.edu.br

Conforme dados do Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia, a prevalência encontrada no Brasil de psoríase foi de cerca de 2,5% (DATASUS, 2010). Ainda, estudos estimam que a prevalência mundial da psoríase varie de 0,6 a 4,8% (NALDI, 2004).

A patogenia da psoríase é ainda em grande parte desconhecida, no entanto, as evidências sugerem que uma superprodução de citocinas pró-inflamatórias seja a gênese da doença. Entre elas, tem um papel importante o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), cujos níveis são aumentados em lesões psoriásicas em comparação com a pele saudável (RICHARDSON, 2008).

Nas duas últimas décadas, um considerável número de evidências experimentais tem fundamentado o paradigma de que a psoríase é uma dermatose mediada por linfócitos e citocinas que apresentam com padrão de resposta imune Th1 (NICKOLOFF, 2007). O paradigma de que a psoríase é uma doença inflamatória mediada por linfócitos T têm base em evidência clínicas, nas quais os tratamentos sistêmicos imunossupressores levam à remissão da doença. Além disso, a psoríase pode ser induzida em modelos experimentais de imunodeficiência grave combinada pela injeção de linfócitos T humanos oriundos das lesões psoriásicas (ROMITI, 2009).

A gravidade da psoríase é avaliada com base na porcentagem de área de superfície corporal envolvida, por exemplo, um caso considerado grave se estende por mais de 10% da área de superfície corporal (AZULAY, 2007). O objetivo do tratamento da psoríase é obter o controle da doença, redução da porcentagem de área de superfície corporal envolvida, e alcançar e manter a remissão clínica a longo prazo (GARTLEHNER, 2009).

A forma clínica mais comum da doença é a psoríase em placa, representando 90% dos pacientes acometidos. As placas podem variar de milímetros até dezenas de centímetros de extensão. Outras formas de importante relevância são: psoríase em gotas, psoríase eritrodérmica, psoríase pustulosa e a psoríase artropática (MENTER, 2008). As lesões típicas são as placas eritematoescamosas de aparência prateada e brilhante, bem delimitadas, com base eritematosa, que avançam além dos limites do couro cabeludo, para rosto, pescoço, região retroauricular, podendo acometer também membros superiores e inferiores. (AZULAY, 2007).

O diagnóstico pode ser feito clinicamente através da lesão eritematosa com descamação prateada que, quando submetida à curetagem metódica de Brocq, exibe o sinal de Auspitz. A curetagem metódica de Brocq evidencia dois sinais clínicos na lesão: o "sinal da vela" (remoção pela curetagem das escamas branco-prateadas), revelando a estratificação das escamas e o "sinal de Auspitz" (ou orvalho sangrante, que é obtido pelo aprofundamento da curetagem até as papilas dérmicas que provocam pequenos pontos hemorrágicos). Entretanto, quando houver dúvida diagnóstica, pode ser realizado exame histopatológico da lesão (AZULAY, 2007).

O quadro histológico não é específico, porém é bastante sugestivo. As primeiras alterações evidenciadas são vasodilatação e infiltrado inflamatório perivasicular. Este infiltrado invade a epiderme, onde surge discreta espongiose, invasão de neutrófilos e paraqueratose. Em uma lesão definida, ocorre alongamento regular dos cones epiteliais com afinamento na porção suprapapilar; as papilas estão alargadas e edemaciadas, exibindo capilares dilatados e tortuosos. Na epiderme, ocorre paraqueratose, desaparecimento da camada granular e presença de agrupamentos de neutrófilos (microabscessos de Munro). O infiltrado inflamatório presente é discreto e composto de células mononucleares, particularmente, linfócitos (MURPHY, 2007).

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas decorrentes da presença de fatores de risco cardiovasculares que tendem a ocorrer concomitantes em um mesmo indivíduo. É usualmente relacionada à deposição central de gordura, conhecida como obesidade visceral, e à resistência tecidual periférica à insulina (I-DBSM). O local mais fortemente implicado no desenvolvimento e na manutenção desses componentes é o tecido adiposo, em especial o perivisceral, que possui uma função endócrina explicada por meio da produção de uma vasta gama de substâncias com atividade local e à distância, numa quantidade que é proporcional ao grau de hipertrofia dos adipócitos (VAN ZWIETEN, 2006). O mecanismo preciso pelo qual isto ocorre não é claro, mas a teoria mais aceita defende que a condição de hipoxia celular resulta na expansão dos adipócitos e na ativação de vias metabólicas alternativas, bem como de libertação *in situ* de citocinas pró-inflamatórias (DE LUCA, 2008).

Foi o endocrinologista Gerald Reaven quem primeiro definiu de forma distinta a SM em 1988. Inicialmente conhecida com Síndrome X, sua nomenclatura foi mudada diversas vezes, tendo sido designada como síndrome plurimetabólica, síndrome dismetabólica, síndrome da resistência à insulina e quarteto mortal. Atualmente o termo SM é o mais aceito (VAN ZWIETEN, 2006).

A SM representa riscos significativos à saúde do paciente. Estimou-se em um trabalho que, em um grupo de pacientes sem outros fatores de risco cardiovasculares ou diabetes seguido por 11 anos, a síndrome metabólica envolveu um risco 1,5 a 2 vezes maior para o desenvolvimento de doença arterial coronária e cerca de 2 vezes maior para acidente vascular encefálico isquêmico (SHAPIRO, 2007). Ainda, de acordo com os resultados de outro estudo, a síndrome metabólica está associada com um aumento do risco em cerca de 3 vezes para o desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 (KIMBALL, 2008).

O diagnóstico de SM muitas vezes esbarra na ausência de consenso na sua definição e especialmente nos pontos de corte dos seus componentes. Pela sua simplicidade e praticidade a definição da National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (III NCEP-ATP) em 2005 é a recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM) sendo essa a empregada no presente trabalho.

Segundo tal diretriz, a SM está presente se houver três ou mais dos seguintes critérios:

- Circunferência abdominal maior que ( $>$ ) 102 cm nos homens e  $>$  88 cm em mulheres. Deve ser medida no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, por representar de forma mais fidedigna a gordura intra-abdominal;
- Pressão arterial sistólica  $>$  130 mmHg ou pressão arterial diastólica  $>$  85 mmHg ou tratamento medicamentoso;
- Triglicerídeos maior ou igual ( $\geq$ ) a 150 mg / dL ou tratamento medicamentoso;
- HDL menor que ( $<$ ) 40 mg / dL em homens ou  $<$  50 mg / dL em mulheres, ou tratamento medicamentoso;
- Glicemia de jejum  $\geq$  100 mg / dL ou tratamento medicamentoso. (I-DBSM)

Diversas situações clínicas frequentemente associam-se ao quadro de SM como: acantose nigricans, SOMP (Síndrome dos Ovários Micropolicísticos), esteatose hepática, hiperuricemia, estados pró-trombóticos, microalbuminúria e estados pró-inflamatórios na qual podemos incluir a psoríase (I-DBSM).

## **2. METODOLOGIA**

Inicialmente, para a construção dessa pesquisa, foi realizado um levantamento bibliográfico na literatura sobre o tema escolhido, a partir de livros e artigos científicos publicados no período de 2001 a 2013. As diretrizes, teses e artigos utilizados foram encontrados na base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SCIELO, Google Acadêmico, PUBMED, Sociedade Brasileira de Dermatologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia, utilizando palavras chaves como: psoríase (psoriasis), síndrome metabólica (metabolic syndrome), comorbidades psoríase e síndrome metabólica.

Após a identificação dos artigos considerados relevantes para o tema proposto, foi realizada uma análise dos mesmos, identificando informações relevantes para o proposto tema deste artigo. Na seleção desse material, foram descartados aqueles que não abordavam o tema sob a ótica desejada e foram priorizados os trabalhos com menos de 14 anos de publicação. Desse modo, foram selecionados 30 artigos, 3 livros, 1 (uma) diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

## **3. REVISÃO DE LITERATURA**

Revisões sistemáticas e metanálises de estudos observacionais evidenciaram que a psoríase foi associada com um aumento da prevalência e da incidência da SM, como também dos seus componentes individuais: obesidade, dislipidemia, diabetes melito, hipertensão arterial e resistência à insulina. Nesse sentido, pacientes com psoríase grave, comparados com aqueles com psoríase leve, apresentaram maiores chances para o desenvolvimento de SM e dos seus componentes individuais citados anteriormente. Os conceitos acerca da psoríase como inflamação sistêmica trouxeram à luz diferentes perspectivas para o seu entendimento e manejo. A participação das células T e das citocinas pró-inflamatórias na fisiopatologia da psoríase potencialmente predispõem a outras várias condições inflamatórias, sendo a SM umas das mais significativas, devido ao seu potencial de mortalidade. (ROMITI, 2013).

A causa da associação da psoríase com a síndrome metabólica ainda não está totalmente clara para os pesquisadores, porém o início da explicação pode estar no estado pró-inflamatório crônico encontrado tanto na psoríase como nos componentes da síndrome. Este processo inflamatório é mediado por linfócitos T, em especial o linfócito Th1, que produz citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-2, INF- $\gamma$ , que desencadeiam a cascata inflamatória, levando ao aumento de IL-1, 6 e 8, e maior expressão de moléculas de adesão, que ocorre na derme da placa da psoríase. O aumento desses mediadores inflamatórios é semelhante ao que encontramos nos tecidos celulares subcutâneos de obesos; desta forma, as citocinas produzidas na pele podem agir diretamente no tecido adiposo e vice-versa. Este dado é corroborado pelos elevados níveis circulantes de TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6 e proteína C reativa, que são encontrados tanto na psoríase como na obesidade e na aterosclerose (GULLIVER, 2008; SETTY, 2007).

Os fatores imunológicos que contribuem com o desenvolvimento da SM, e pela formação das placas de ateroma, são muito semelhantes àqueles envolvidos no início e na progressão de inúmeras doenças inflamatórias crônicas, inclusive da psoríase. Esta fisiopatogenia em comum explica o porquê dos pacientes com psoríase serem mais suscetíveis ao desenvolvimento de SM e eventos cardiovasculares. O possível elo entre SM e estado inflamatório é a resistência a insulina. A dificuldade de ação da insulina nos tecidos periféricos leva ao aumento do processo inflamatório crônico. Entretanto, essa relação é bidirecional, sendo que a resistência a insulina leva à inflamação, mas a evolução do estado inflamatório acentua a resistência a insulina (ROMITI, 2013). Vários estudos observacionais com diferentes métodos demonstraram maior prevalência de resistência à insulina (e/ou diabetes) em pacientes com psoríase em comparação com a população em geral (NEIMANN, 2006; SOMMER, 2006; SHAPIRO, 2007; COHEN, 2008). Estudos recentes também mostram que a síndrome metabólica tem prevalência aumentada em pacientes com psoríase (RICHARDSON, 2008; GARTLEHNER, 2009).

As principais citocinas responsáveis pela indução de um estado de resistência insulínica são o TNF- $\alpha$  e a IL-6. Elas estão fortemente associadas a um papel pro-inflamatório importante, através da ativação de macrófagos nas células do tecido adiposo, formando estruturas ao redor dos adipócitos hipóxicos e produzindo mediadores químicos que sustentam e disseminam ainda mais o processo inflamatório para os adipócitos adjacentes. Estas moléculas também causam uma diminuição na resposta de tecidos periféricos (musculoesquelético, fígado e tecido adiposo visceral) aos efeitos da insulina através inibição da fosforilação de segundos mensageiros da cadeia intracelular PI3K-Akt, causando um bloqueio da transdução de sinal. Este evento leva a duas consequências: 1) a redução da expressão da proteína transmembrana *glucose transporter 4* (GLUT-4) na superfície das células envolvidas, que afeta o carboidrato negativamente sobre a contribuição do tecido, e 2) a redução da produção de óxido nítrico (NO), o qual agrava a resistência à insulina através da diminuição do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos (DE LUCA, 2008).

A IL-6 está envolvida na fisiopatogenia da psoríase e da SM, sendo um fator contribuidor e agravante da hiperinsulinemia. Na psoríase, ela é produzida especialmente pelos ceratinócitos em decorrência de estímulo advindo dos linfócitos T via citocinas, especialmente IL-17. A IL-6 é capaz de induzir a proliferação dos ceratinócitos, favorecendo a formação e manutenção das placas de psoríase. Em um estudo envolvendo indivíduos saudáveis ficou evidente que a IL-6 se correlaciona com todos os componentes da SM. Quanto mais componentes da SM o indivíduo preenchia, maiores valores séricos da IL-6 eram encontrados. Além disso, seus níveis séricos também tiveram relação com o IMC, com os níveis séricos de insulina e com outros mediadores inflamatórios como a PCR (ROMITI, 2013).

A importância do TNF- $\alpha$  no desencadeamento da psoríase se deve ao fato dela ser uma das citocinas mais precocemente secretadas, além de ser secretada por uma grande variedade de células. Ou seja, ela participa mediando diretamente ou por intermédio da indução de uma cascata de outras citocinas. Além disso, o papel do TNF- $\alpha$  na imunopatogênese tornou-se reconhecido definitivamente quando a terapêutica que emprega os biológicos inibidores dessa citocina apresentou bons resultados no tratamento não só da psoríase, mas de diferentes doenças com características inflamatórias crônicas (LOWES, 2007). A concentração sérica de TNF- $\alpha$  em obesos é aumentada, sendo diretamente proporcional ao aumento de volume dos adipócitos. Em um estudo que comparou indivíduos de peso normal e obesos, pôde-se notar correlação entre os níveis de TNF- $\alpha$  e IMC, o que explica em partes a resistência à insulina que é característica marcante em obesos (ROMITI, 2013).

As comorbidades relacionadas a psoríase são relevantes, devendo sempre ser tratada com atenção. A síndrome metabólica, o risco de doenças cardiovasculares e malignidades, entre outros, refletem altos índices de morbimortalidade em pacientes com psoríase e interferem, objetivamente, nas opções terapêuticas e no prognóstico das pessoas acometidas. Estudos recentes mostram que pacientes que tratam sua doença autoimune de forma mais agressiva e precoce diminuem o risco de morte por doença cardiovascular associada (DIXON, 2007). Além da maior associação da síndrome metabólica à psoríase, existe também maior prevalência de cada um dos seus componentes isoladamente (QURESHI, 2009). Relações genéticas, vias inflamatórias e/ou fatores ambientais comuns parecem ser subjacente ao desenvolvimento da psoríase e das comorbidades metabólicas. Essas afecções fenotípicamente distintas compartilham similares fenômenos fisiopatológicos: inflamação crônica angiogênese, estresse oxidativo, além de selecionados genes e *loci* de suscetibilidade (ROMITI, 2013).

A psoríase e a síndrome metabólica partem de vários mecanismos fisiopatológicos em comum, em particular a expansão e ativação de células Th1 com a produção de citocinas relacionadas a essas células, bem como determinados *loci* de susceptibilidade genética não bem identificados (NEIMMAN, 2006; AZFAR, 2008). Citocinas pró-inflamatórias e outros fatores produzidos em excesso na psoríase contribuem para o aumento do risco de desenvolvimento da SM e da doença cardiovascular. A ativação e a expansão de células Th1 e Th17 seriam responsáveis pela elevada produção de citocinas inflamatórias, destacadamente TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-17, com efeitos em diversos processos, tais como angiogênese, adipogênese, sinalização da insulina, metabolismo lipídico e trânsito de células imunes (ROMITI, 2013).

Os aspectos metabólicos da inflamação crônica Th1/Th17 na psoríase implicariam em significativo impacto nas demais condições (obesidade, diabetes e aterosclerose) em uma relação recíproca de agravo e predisposição (ROMITI, 2013). Há quase 50 anos, Lea, Coinish e Block relataram aumento nas concentrações séricas dos lipídios em pacientes com psoríase. Desde então, pesquisas envolvendo esse tema vêm sendo realizadas e o interesse no assunto é crescente (RICHARDSON, 2008). Sabe-se que boa parte da produção de citocinas ocorre nos adipócitos, sendo que em pessoas obesas esperamos uma produção mais acentuada. Foi constatado que indivíduos com IMC maior que 30 com predomínio de obesidade abdominal apresentam risco mais elevado de desenvolver SM quando comparados a indivíduos apenas obesos ou apenas com obesidade abdominal. Em um estudo americano com 80000 enfermeiras foi demonstrado que medidas aumentadas de adiposidade, circunferência abdominal e do quadril (relação cintura/quadril), e ganho de peso são fatores de risco para o desenvolvimento da psoríase, sugerindo que o ganho de peso ocorreu antes da instalação da psoríase, corroborando o que foi encontrado em um estudo italiano (SETTY, 2007).

É cada vez mais comum a prevalência aumentada de aberrações nos perfis dos lipídios e das lipoproteínas, o aumento do estresse oxidativo, a redução da capacidade antioxidante e outros fatores de risco como hipertensão, obesidade e diabetes melito associados a pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas (FORD, 2005; VAN ZWIETEN, 2006).

Acredita-se que o desenvolvimento e a manutenção das placas inflamatórias evidenciadas na psoríase sejam devidas aos linfócitos T [CD4, CD8 e natural killer T (NKT)], ativados pelas células apresentadoras de抗ígenos (APCs) na epiderme (células de Langerhans) e na derme (células dendríticas). O curso inflamatório pode ser estendido, em partes, a SM, pois o estado de resistência à insulina agrava a inflamação crônica. As APCs, por meio da interação célula a célula, apresentam os抗ígenos via MHC (*main histocompatibility complex*) classe I ou II aos linfócitos T (CD8 e CD4, respectivamente) e, com auxílio das moléculas coestimulatórias (CD80, CD86 e CD40), levam esses linfócitos a proliferarem e a secretarem citocinas como IL-2, INF- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . Essas citocinas promovem um efeito cascata que culmina em uma hiperproliferação da epiderme e dos vasos sanguíneos, além de efeitos pró-inflamatórios. A secreção de TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  pelos linfócitos T ativa os queratinócitos, que passam a secretar IL-8. A IL-8 é uma citocina com potente ação quimiotática, levando ao recrutamento de neutrófilos para o interior da epiderme. Uma vez no sítio inflamatório, os linfócitos passam a liberar mediadores inflamatórios que atuam sobre as células endoteliais, fazendo com que essas passem a expressar um número maior de moléculas de adesão, permitindo um influxo cada vez maior de leucócitos para o local da inflamação e a perpetuação do processo inflamatório (GASPARIN, 2006; LI, 2008; MACDONALD, 2007; NICKOLOFF, 2007).

A hipótese de uma associação entre a síndrome metabólica e a psoríase foi suposta nos últimos anos por numerosos estudos caso-controle feitos em diversos centros, os quais também têm demonstrado que a prevalência da síndrome metabólica em pacientes com psoríase é maior do que em pacientes da população geral (STERRY, 2007).

Diferentes estudos convergiram para evidências da prevalência elevada de síndrome metabólica nos indivíduos portadores de psoríase. Somer et. al analisaram a prevalência elevada da SM na comparação de 581 pessoas com psoríase em placa e 1.044 controles. Ainda, Gisondi et. al. identificaram prevalência de 30,1% nos portadores de psoríase com idade superior a 40 anos, significativamente maior quando comparada aos controles (20,6%). Em outro estudo americano, Love et. al. realizaram uma análise populacional transversal com 2.456 indivíduos, 71 pacientes e 2.385 controles, entre 20 e 59 anos. Constatou-se que a prevalência de SM nos indivíduos portadores de psoríase (40%) foi superior a observada nos grupos de controle (23%). Langan et. al., no Reino Unido, conduziram um estudo de base populacional ainda maior, incluindo 4.065 portadores de psoríase e 40.650 controles, com idades entre 45 e 65 anos, que estabeleceu a prevalência elevada da SM associada a psoríase (ROMITTI, 2013).

Alterações nos hábitos de vida podem surtir efeitos positivos sobre as patologias abordadas. A interrupção do tabagismo, a ingestão moderada de álcool, a atividade física moderada a intensa por 30 minutos, três a cinco vezes por semana levam à redução dos fatores de risco para doença cardiovascular, e também parecem ter efeito positivo sobre a evolução da psoríase (KIMBALL, 2008). A associação entre tabagismo e psoríase pode ser explicada pelo fato de a nicotina estimular o processo inflamatório mediado por células Th1 (GULLIVER, 2008). Existem trabalhos que mostram melhora da psoríase apenas com o tratamento das comorbidades, com correção da dieta, perda de peso, diminuição da massa corpórea, normalização dos níveis de glicemia e lipídios (SARACENO, 2008). Já foi demonstrado na artrite reumatoide que o uso de estatinas pode reduzir os níveis de PCR e TNF- $\alpha$ , bem como melhora na atividade da artrite psoriásica com redução dos seus índices de gravidade (GULLIVER, 2008).

O uso do metotrexate, tanto na psoríase como na artrite psoriásica, tem demonstrado redução do risco cardiovascular quando comparado com pacientes que receberam outras terapias. Como o TNF- $\alpha$  tem papel fundamental na regulação da insulina, no metabolismo de lipídios e no controle de peso corpóreo, com o advento dos bloqueadores de TNF- $\alpha$ , como o infliximabe, o etanercepte e o adalimumabe, esperava-se um efeito benéfico sobre os componentes da síndrome metabólica. Existem poucos estudos a esse respeito, mas os dados preliminares vêm mostrando melhora na resistência e sensibilidade à insulina, pouca influência ou até piora no metabolismo de lipídios e ganho de peso e aumento da massa corpórea com o uso desses agentes. Estudos controlados ainda são necessários para melhor compreensão destes dados (CHANNUAL, 2009).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os pacientes com psoríase tendem a apresentar mais distúrbios metabólicos quando comparados com a população em geral. O estado inflamatório crônico é a principal ligação entre a psoríase e a síndrome metabólica. Isso reflete-se na melhora das duas patologias com modificações nos hábitos de vida. É importante o reconhecimento precoce da SM nos portadores de psoríase, especialmente nos quadros mais graves ou de longa duração, assim como a intervenção sobre os fatores de risco modificáveis (tabagismo, obesidade).

Desta forma a Psoríase deixou de ser vista como uma doença estritamente dermatológica para se tornar atualmente uma doença multissistêmica. Além do acometimento articular já bem conhecido, estudos recentes mostram cada vez mais a associação dessa dermatose com comorbidades metabólicas conforme abordado nesse artigo de revisão. Sob esse aspecto, sua abordagem merece maior cuidado e investigação por parte do dermatologista assistente. A realização de diagnósticos dessas comorbidades precocemente permite o tratamento em momento oportuno e encaminhamento para profissional especializado quando necessário.

## REFERÊNCIAS

- ARRUDA LHF, CAMPBELL GAM, TAKAHASHI MDF. Psoríase. **An Bras Dermatol**, v. 76, p. 141-167, 2001.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 84, supl. 1, p. 3-28, Abr. 2005.
- AZFAR RS, GELFAND JM. **Psoriasis and metabolic disease: epidemiology**. 2008.
- AZULAY L, BONALUMIN A, AZULAY DR, LEAL F. **Atlas de Dermatologia da Semiologia ao Diagnóstico**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- CHANNUAL J, WU JJ, DANN F. Effects of tumor necrosis factor-gamma blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. **Dermatol Ther**. v. 22, n. 1, p. 61-73, 2009.
- CHRISTOPHENS E. Epidemiologia da psoríase. **Curr Drug Targets Inflamm Allergy**. v. 3, n. 2, p. 121, 2004.
- COHEN AD, DREIHER J, SHAPIRO Y, VIDAVSKY L, VARDY DA, DAVIDOVICI B, MEYEROVITCH J. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. v. 22, p. 585-589, 2008.
- DE LUCA C, OLEFSKY JM. **Inflammation and insulin resistance**. **Febs Lett**, 2008;
- DIXON WG, WATSON KD, LUNT M, HYRICH KL. Reduction in the incidence of myocardial infarction in the patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology biologics register. **Arthritis & Rheumatism**, v. 56, n. 9, p. 2905-12, 2007.
- FORD ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. **Diabetes Care**, v. 28, p. 1769-1778, 2005.
- GARTLEHNER G, THIEDA P, MORGAN LC, THALER K, HANSEN RA, JONAS B. **Drug class review: targeted immune modulators: Final Report Update 2**. Portland: Oregon Health & Science University; 2009.
- GASPARIN AA. Imunidade inata e adaptativa e fisiopatologia da psoríase. **J Am Acad Dermatol**, v. 54, p. 67-80, 2006.
- GUDJONSSON JE. Genetic variation and psoriasis. **G Ital Dermatol Venereol**, v. 143, p. 299-305, 2008.
- GULLIVER W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. **Br J Dermatol**, v. 159, supl. 2, p. 2-9, 2008.
- KIMBALL AB, GLADMAN D, GELFAND DF. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. **J Am Acad Dermatol**, v. 58, n. 6, p. 1031-42, 2008.
- LI YY, ZOLLNER TM, SCHÖN MP. Targeting leukocyte recruitment in the treatment of psoriasis. **Clin Dermatol**, v. 26, n. 5, p. 527-38, 2008.
- LOWES MA, BOWCOCK AM, KRUEGER JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. **Nature**, v. 445, n. 7130, p. 866-73, 2007.
- MACDONALD A, BURDEN AD. Psoriasis: advances in pathophysiology and management. **Postgrad Med J**, v. 83, n. 985, p. 690-7, 2007.
- MENTER A, GOTTLIEB A, FELDMAN SR, VAN VOORHEES AS, LONARDI CL, GORDON KB. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. **J Am Acad Dermatol**, v. 58, n. 5, p. 826-50, 2008.
- MILLINGTON GW. Epigenetics and dermatological disease. **Pharmacogenomic**, v. 9, p. 1835-50, 2008.

MURPHY F, JIARAVUTHISAN MM, SASSEVILLE D, VENDER RB, MUHN CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review to the literature on a therapy. **J Am Acad Dermatol**, v. 57, n. 1, p. 1-27, 2007.

NALDI L, CHATENOUD L, LINDER D, BELLONI FORTINA A, PESERICO A, VIRGILI AR, BRUNI PL, INGORDO V, LO SCOCCHI G, SOLAROLI C, SCHENA D, BARBA A, DI LANDRO A, PEZZAROSSA E, ARCANGELI F, GIANNI C, BETTI R, CARLI P, FARRIS A, BARABINO GF, LA VECCHIA C. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. **J Invest Dermatol**, v. 125, p. 61-67, 2005.

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**, v. 55, p. 829-35, 2006.

NICKOLOFF BJ, QIN JZ, NESTLE FO. Immunopathogenesis of psoriasis. **Clin Rev Allergy Immunol**, v. 33, n. 1 e 2, p. 45-56, 2007.

QURESHI AA, CHOI HK, SETTY AR, CURHAN GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. **Arch Dermatol**, v. 145, p. 379-82, 2009.

RICHARDSON SK, GELFAND JM. Update on the Natural History and Systemic Treatment of Psoriasis. **Adv Dermatol**, v. 24, p. 171-196, 2008.

ROMITI R. **Novos Conceitos em Psoriase**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

ROMITI, R. **Compêndio de psoriase**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

SARACENO R, RUZZETTI M, DE MARTINO UM. Does metabolic syndrome influence psoriasis? **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 12, n. 5, p. 339-41, 2008.

SETTY AR, CURHAN G, CHOI HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 15, p. 1670-5, 2007.

SHAPIRO J, COHEN AD, DAVID M, HODAK E, CHODIK G, VAINER A, KREMER E, HEYMANN A. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. **J Am Acad Dermatol**, v. 56, n. 4, p. 629-34, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Consenso Brasileiro Sobre Psoriase**. 2005-2006. Disponível em: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br). Acesso em 14/4/2015.

SOMMER DM, JENISH S, SUCHAN M, CRISTOPHERS E, WEICHENTHAL M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. **Arch Dermatol Res**, v. 298, p. 321-328, 2006.

STERRY W, STROBER B, MENTER A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. **Br J Dermatol**, v. 157, p. 649-655, 2007.

VAN ZWIETEN PA. The metabolic syndrome: background and treatment. **Neth Heart J**, v. 14, p. 301-308, 2006.