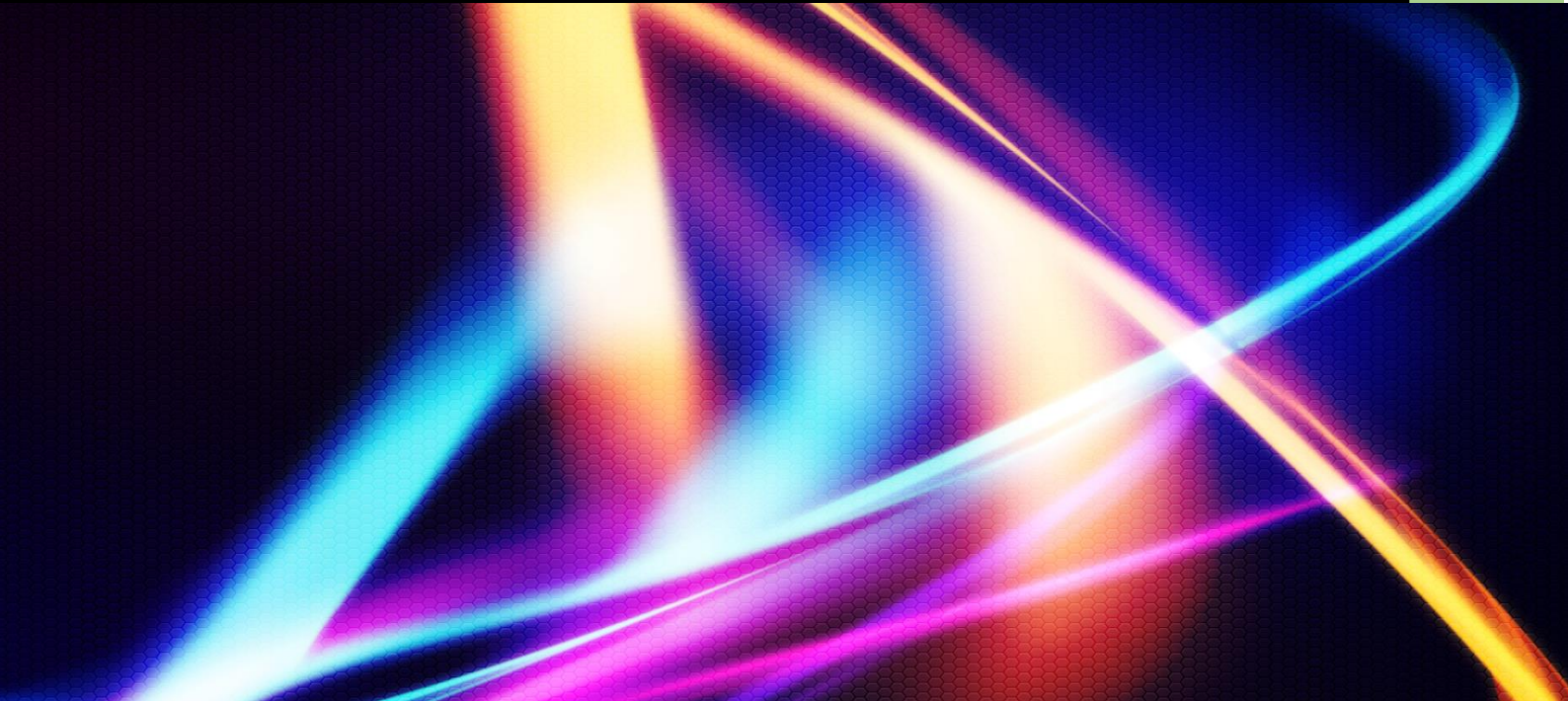


PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE: COMORBIDADES





PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE: COMORBIDADES

Autores: Marcelo Arnone, Letícia Medeiros, Wanderley Marques Bernardo

Diagramação: Ana Paula Trevisan

Descrição do método de coleta de evidência:

Diretriz foi elaborada a partir da construção de questões clínicas relevantes das principais comorbidades associadas à psoríase em placa, moderada a grave. A questão foi estruturada por meio do P.I.C.O. (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome), permitindo gerar estratégias de busca da evidência nas principais bases primárias de informação científica (Medline/Pubmed, Lilacs/SciELO, Cochrane Library). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (scores) discriminatórios: JADAD e GRADE para Ensaios Clínicos Randomizados e

New Castle Ottawa scale para estudos observacionais. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, estes foram graduados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford (disponível em www.cebm.net), incluindo a evidência disponível de maior força.

Sumário dos graus de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse declarado.

Objetivo:

Disseminar as principais comorbidades associadas aos pacientes portadores de psoríase em placa, moderada a grave.

Introdução:

A psoríase é uma doença inflamatória crônica que tem sido associada a uma série de comorbidades, as quais agregam sintomas de aparecimento simultâneo à doença primária, podendo acometer até o mesmo órgão, cujo resultado final mais importante é o aumento da morbidade e mortalidade aos pacientes.

Quais são as principais comorbidades associadas à psoríase?

Estratégia de busca:

Psoriasis AND (comorbidity OR comorbidities) AND (obesity OR overweight OR hypertension OR cardiovascular disease OR dyslipidemia OR non-alcoholic fatty liver disease OR NAFLD OR stroke OR cerebrovasculare disorder OR myocardial infarction OR diabetes mellitus OR plurimetabolic syndrome OR hepatitis C OR Crohn disease OR inflammatory bowel disease OR celiac disease OR depression OR depressive disorder OR mental disorder

OR mood disorder OR Alexithymia OR affective symptoms) = 377

Principais motivos de exclusão: estudos não randomizados, de força de evidência fraca (41); estudos não relacionados ao PICO (316); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (3).

Seleção: 17

Vanaclocha F, et al. 2014¹(B).

Inclusão: 528 pacientes acima de 18 anos de idade com diagnóstico de psoríase há mais de 6 meses e doença inflamatória intestinal. A maioria dos pacientes apresentavam psoríase em placa (89,8%) e os demais apresentavam psoríase em

gota, invertida, pustulosa e eritrodérmica. **Exclusão:** pacientes, que no julgamento do pesquisador, apresentaram qualquer circunstância que impedisse seu seguimento adequado durante 2 anos. **Desfechos:** descrever a prevalência de doenças inflamatórias intestinais e comorbidades em pacientes com psoríase. **Tempo de seguimento:** 2 anos. **Resultados:** as comorbidades mais frequentes foram depressão (12,9%), dermatite seborreica (8%), asma (4,7%), hepatopatia crônica (4,2%) e fatores de risco cardiovasculares (tabagismo - 40,5%, obesidade - 26%, dislipidemia - 24,3%, hipertensão arterial - 24,3% e diabetes mellitus - 12,3%).

Menegan DB, et al. 2014²(B).

Inclusão: pacientes maiores de 18 anos que foram submetidos a um questionário padrão contendo perguntas que abordaram idade, sexo, cor da pele e ocupação. Os participantes foram questionados quanto às doenças pregressas tais como diabetes, hipertensão, doença cardíaca, depressão e dislipidemia, além das medicações em uso e hábitos como tabagismo e o consumo de álcool. **Exclusão:** pacientes em uso de outras medicações que não as usadas para o tratamento de psoríase. **Intervenção:** 350 pacientes com psoríase. **Comparação:** 346 pacientes sem doença. **Desfechos:** avaliar a

associação de psoríase com comorbidades e fatores de risco tais como tabagismo e estilismo. **Resultados:** houve diferença significativa entre os pacientes com psoríase em relação aos indivíduos sem doença quanto aos fatores de risco para doenças cardiovasculares: circunferência abdominal (odds ratio (OR) 2,1, IC 95% 1,3 a 3,3, $p < 0,001$), índice de massa corporal (OD: 1,8, IC95% 1,1 a 2,9, $p = 0,001$), tabagismo (OR: 2,1, IC95% 1,4 a 2,9, $p < 0,001$), história pregressa de depressão (OR:2,1, IC95% 1,4 a 3,2, $p < 0,001$). Quanto a outras comorbidades também houve diferença significativa para os pacientes com psoríase para hipertensão (OR: 1,4, IC95% 1,0 a 1,9, $p = 0,003$), síndrome

metabólica (OR:1,5, IC95% 1,1 a 2,1, p=0,01) e depressão (OR:1,9, IC95% 1,3 a 2,7, p<0,001). Não houve diferença significativa para as comorbidades diabetes melitus e doença cardíaca.

Khalid U, et al. 2013³ (B).

Inclusão: pacientes dinamarqueses maiores de 10 anos de idade. **Exclusão:** pacientes com psoríase e/ou diabetes com necessidade de tratamento medicamentoso antes do início do estudo. **Intervenção:** 52.613 pacientes portadores de psoríase, sendo 6.784 com psoríase grave. **Comparação:** 1.465.643

pacientes sem psoríase. **Desfecho:** avaliar o desenvolvimento de diabetes, com necessidade de tratamento medicamentoso, após o diagnóstico de psoríase e a análise das taxas de incidência das causas de mortalidade. **Resultados:** a presença de comorbidades foi significativamente maior nos pacientes com psoríase grave em relação ao grupo de comparação ($p < 0,001$); também houve aumento da incidência por 1.000 pessoas/ano nas taxas de mortalidade de todas as causas em 24,4 (aumento de 11,83), na mortalidade por doenças cardiovasculares em 7,93 (aumento de 2,34) e no aparecimento de diabetes em 9,65 (aumento de 5,98).

Kim CC, et al. 2013⁴ (B).

Inclusão: pacientes com diagnóstico de psoríase. **Exclusão:** pacientes com outros problemas clínicos significativos. **Intervenção:** 370 pacientes com psoríase. **Comparação:** 487 pacientes sem psoríase em grupo controle.

Desfecho: analisar a associação entre psoríase e alterações metabólicas, incluindo a obesidade, intolerância à glicose, hipertensão e dislipidemia.

Resultados: não houve diferenças significativas no estado metabólico dos pacientes com psoríase em relação aos pacientes do grupo controle para os

parâmetros de índice de massa corporal, pressão arterial, valores de glicemia e níveis de colesterol.

Yiu KH, et al. 2013⁵ (B).

Inclusão: pacientes chineses de 18 a 55 anos de idade com psoríase crônica, com envolvimento de mais de 10% da superfície corporal. **Exclusão:** pacientes com evidência clínica ou radiológica de artrite psoriática, pacientes com história documentada de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença vascular periférica,

insuficiência renal, insuficiência hepática ou evidência clínico laboratório de doença concomitante inflamatória. **Intervenção:** 70 pacientes com psoríase moderada a grave. **Comparação:** 51 pacientes como grupo controle, sem psoríase. **Desfecho:** avaliação da associação de comorbidades com psoríase. **Resultados:** não houve diferença significativa para tabagismo, hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia entre os pacientes com psoríase e os pacientes do grupo controle. No entanto, os pacientes com psoríase apresentaram aumento significativo do índice de massa corporal e dos níveis séricos de proteína C reativa ultra sensível.

Tseng HW, et al. 2013⁶(B).

Inclusão: pacientes diagnosticados com psoríase leve a grave. **Intervenção:** 447 pacientes com psoríase, sendo 99 casos de psoríase grave. **Comparação:** 447 pacientes sem psoríase no grupo controle. **Desfecho:** avaliar possíveis comorbidades entre pacientes com psoríase. **Resultados:** houve aumento significativo nos pacientes com psoríase grave para hipertensão arterial (odds ratio (OD): 2,88, IC95% 1,29 a 6,43, p=0,010) e para os cânceres (OD:0,28, IC95% 0,1 a 0,75, p=0,011) em relação ao grupo controle. Não houve diferença

significativa para diabetes melitus, obesidade, hiperlipidemia, tabagismo e hiperuricemia.

Yeung H, et al. 2013⁷(B).

Inclusão: pacientes de 25 a 64 anos de idade com diagnóstico de psoríase leve (menos de 2% do comprometimento da superfície corporal), moderada (comprometimento de 3 a 10% da superfície corporal) ou grave (mais de 10% do comprometimento da superfície corporal). **Exclusão:** pacientes com dados médicos faltantes foram excluídos do estudo.

Intervenção: 9.035 pacientes com psoríase, sendo 1.081 pacientes com psoríase grave

Comparação: 90.350 pacientes sem psoríase. **Desfecho:** avaliar a prevalência de comorbidades em pacientes com psoríase leve, moderada ou grave. **Resultados:** houve aumento significativo nos pacientes portadores de psoríase para as comorbidades: doença pulmonar crônica (OR: 1,08, IC95% 1,02 a 1,15, p=0,02), diabetes melitus (OR:1,22, IC95% 1,11 a 1,35, p<0,001), doença hepática leve (OR:1,41, IC95% 1,12 a 1,76, p=0,008), infarto do miocárdio (OR: 1,34, IC95% 1,07 a 1,69, p=0,03), úlcera péptica (OR: 1,27, IC95% 1,03 a 1,58, p=0,04), doença

vascular periférica (OR: 1,38, IC95% 1,07 a 1,77, p=0,02), doença renal (OR:1,28, IC95% 1,11 a 1,48, p=0,005), doença reumatológica (OR:2,04, IC95% 1,71 a 2,42, p<0,001) e desfechos ateroscleróticos (OR:1,28, IC95% 1,11 a 1,47, p=0,004).

Damevska K, et al. 2013⁸ (B).

Inclusão: pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de psoríase em placa, por no mínimo seis meses, sem tratamento. **Exclusão:** pacientes portadores de psoríase que receberam qualquer tratamento sistêmico para psoríase, pacientes com psoríase gutata, eritrodérmica ou pustular, pacientes com história prévia

de lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide ou outra doença auto imune.

Intervenção: 122 pacientes com psoríase. **Comparação:** 122 pacientes sem psoríase. **Desfecho:** avaliar a prevalência de síndrome metabólica em pacientes com psoríase em comparação com grupo controle. **Resultados:** não houve diferença significativa na prevalência da síndrome metabólica entre os pacientes com psoríase (24,6%) e os controles (22,9%) (OR 1,095, IC 95% 0,607 a 1,974). Entre os componentes da síndrome metabólica apenas a hipertrigliceridemia ($p=0,032$) e a obesidade abdominal ($p=0,005$) foram associados com a psoríase.

Yang YW, et al. 2011⁹(B).

Inclusão: pacientes maiores de 18 anos de idade com diagnóstico de psoríase.

Intervenção: 1.685 pacientes portadores de psoríase. **Comparação:** 5.055

pacientes sem psoríase no grupo controle. **Desfecho:** avaliação da prevalência

da síndrome metabólica em pacientes com psoríase. **Resultados:** os pacientes

com psoríase apresentaram prevalência significativamente maior das seguintes

comorbidades: insuficiência cardíaca congestiva (OR: 1,63), doença cardíaca

isquêmica (OR: 1,51), insuficiência renal (OR: 1,45), diabetes sem complicações

(OR: 1,37), diabetes com complicações (OR 1,32), doença hepática (OR: 1,34), hepatite B ou C (OR: 1,34), hiperlipidemia (OR: 1,28), hipertensão (OR 1,24) e úlcera péptica (OR 1,22) do que os pacientes sem psoríase.

Cohen AD, et al. 2010¹⁰ (B).

Inclusão: pacientes acima de 18 anos de idade. **Intervenção:** 12.502 pacientes com psoríase. **Comparação:** 24.285 pacientes sem psoríase. **Desfecho:** avaliar a associação de psoríase e hipertensão arterial. **Resultados:** a prevalência de hipertensão foi significativamente maior nos pacientes com psoríase do que nos

controles (38,8% vs. 29,1%, $p < 0,001$). Também houve aumento significativa nos pacientes com psoríase para tabagismo (28,5% vs. 19,2%), diabetes (19,9% vs. 13,8%), obesidade (24,5% vs. 15,6%), doença cardíaca isquêmica (18,7% vs. 12,6%) e dislipidemia (48,6% vs. 37,9%).

Schmitt J, et al. 2010¹¹(B).

Inclusão: pacientes acima de 15 anos de idade. **Intervenção:** 3.147 pacientes com psoríase. **Comparação:** 3.147 pacientes sem psoríase. **Desfecho:** avaliar a associação de psoríase, morbidades psiquiátricas e cardiovasculares.

Resultados: a prevalência de depressão foi de 7,7% entre pacientes com psoríase (n=243) e 5,0% entre os controles (n=156) ($p < 0,001$). Uma maior prevalência entre os casos também foi observada para neuróticos, transtornos relacionados ao estresse e somatoformes (19,5% vs. 13,5%, $p < 0,001$) e nos transtornos de personalidade e comportamento (2,2% vs. 1,2%, $p = 0,003$). No geral, 42,6% e 13,4% dos pacientes com psoríase vs. 37,1% e 11,3% dos controles foram classificados como tendo hipertensão e diabetes, respectivamente. Pacientes com psoríase também foram mais frequentemente diagnosticados

com obesidade (15,6% vs. 10,5%, $p < 0,001$) e com diagnóstico de dislipidemia (9,8% vs. 7,8%, $p = 0,006$).

Al-Mutairi N, et al. 2010¹²(B).

Inclusão: pacientes acima de 18 anos de idade até 75 anos, portadores de psoríase vulgar leve a grave, recrutados de 2003 a 2007. **Intervenção:** 1.835 pacientes com psoríase, sendo 129 casos graves. **Comparação:** 1.835 pacientes sem psoríase. **Desfecho:** identificar a prevalência das comorbidades associadas à psoríase comparado com os pacientes sem psoríase. **Resultados:** na avaliação

separada por gravidade do quadro clínico dos pacientes do grupo casos houve aumento significativo para os pacientes com psoríase grave para as comorbidades: artrite inflamatória, doença coronariana, obesidade, diabetes melitus tipo II, hipertensão, dislipidemia, síndrome metabólica, câncer, desordens afetivas (depressão e ansiedade), desordens gastresofágicas (refluxo e doença de Crohn), hiperuricemia, litíase renal e doenças hepáticas.

Prodanovich S, et al. 2009¹³(B).

Intervenção: 3.236 pacientes com psoríase. **Comparação:** 2.500 pacientes sem psoríase. **Desfecho:** avaliação dos fatores de risco cardiovasculares em pacientes com psoríase em comparação com pacientes sem psoríase.

Resultados: Em análise multivariada determinou-se que a psoríase está associada de forma independente com doenças vasculares. Após controle das variáveis idade, sexo, história de hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e tabagismo, os pacientes com psoríase apresentaram significativamente mais diagnóstico de aterosclerose que o grupo controle (OR:2,18, IC95% 1,59 a 3,01).
Pacientes com diagnóstico de psoríase também apresentaram

significativamente mais diagnóstico de cardiopatia isquêmica (OR: 1,78, IC95% 1,51 a 2,11), doença cerebrovascular (OR: 1,70, IC95% 1,33 a 2,17), e doença arterial periférica (OR: 1,98; IC95% 1,38 a 2,82).

Driessen RJB, et al. 2009¹⁴(B).

Intervenção: 107 pacientes com psoríase que apresentaram falha no tratamento com fototerapia, metotrexate e ciclosporina por falta de eficácia, intolerância ou contraindicação. **Comparação:** 396 pacientes com doenças dermatológicas outras que não psoríase. **Desfecho:** avaliar os riscos cardiovasculares nos

pacientes com psoríase. **Resultados:** o IMC foi significativamente superior nos pacientes portadores de psoríase, sendo obesos 35,5% dos pacientes com psoríase e 10,4% do grupo controle (OR:5,49, $p < 0,001$). Outra característica que foi maior nos pacientes com psoríase foi o tabagismo (75,5% vs. 58,8%, OR:1,92, $p = 0,01$). O diagnóstico de diabetes, hipertensão e dislipidemia foi mais comum nos pacientes com psoríase. No entanto, apenas a hipertensão mostrou diferença significativa (34,6% vs. 24,2%, $p = 0,01$).

Cohen AD et al. 2008¹⁵(B), Birkenfeld S, et al. 2008¹⁶(B) e Dreiherr J, et al. 2008¹⁷(B).

Intervenção: 12.502 pacientes com psoríase com idade de 20 anos ou mais.

Comparação: 24.287 pacientes no grupo controles pareados por idade e sexo.

Desfecho: avaliação da associação entre psoríase e doença inflamatória intestinal e doença pulmonar obstrutiva crônica. **Resultados:** a prevalência de doença de Crohn e colite ulcerativa foi significativamente maior em pacientes com psoríase em comparação com o grupo controle (OR: 2,49; IC95% 1,71 a 3,62 para doença de Crohn e OR: 1,64, IC95% 1,15 a 2,33 para colite ulcerativa). A

prevalência de doença celíaca foi significativamente maior nos pacientes portadores de psoríase em comparação com os pacientes do grupo controle (0,29% vs. 0,11%, $p < 0,001$, OR:2,73, IC95% 1,65 a 4,53). A prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica também foi significativamente maior nos pacientes com psoríase (5,7% vs. 3,6%, $p < 0,001$, OR: 1,63 IC95% 1,47 a 1,81).

Recomendações:

Dentre as possíveis comorbidades associadas a psoríase destaca-se: obesidade, síndrome metabólica (aumento da circunferência abdominal,

dislipidemia, hipertensão arterial e aumento da glicemia), doenças cardiovasculares (doença isquêmica, infarto agudo do miocárdio, doença cerebrovascular, doença vascular periférica), doenças gastrointestinais como doença de Crohn, colite ulcerativa e doença inflamatória do fígado não gordurosa, malignidades, doença pulmonar obstrutiva crônica e fatores comportamentais como tabagismo, depressão e ansiedade, transtornos relacionados ao estresse e á personalidade.

Referências

1. Vanaclocha F, Crespo-Erchiga V, Jiménez-Puya R, Puig L, Sánchez-Carazo JL,
Ferrán M, Sancho C, Juliá B, Cea-Calvo L, Marín-Jiménez I, García-Vicuña R;
Investigadores del estudio AQUILES. Immune-Mediated Inflammatory Diseases and Other Comorbidities in Patients with Psoriasis: Baseline Characteristics of Patients in the AQUILES Study. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Aug 1. PubMed PMID: 25091923.

2. Menegon DB, Pereira AG, Camerin AC, Cestari T. Psoriasis and comorbidities in a southern Brazilian population: a case-control study. *Int J Dermatol.* 2014 Jul 29. PubMed PMID: 25070669.
3. Khalid U, Hansen PR, Gislason GH, Lindhardsen J, Kristensen SL, Winther SA, Skov L, Torp-Pedersen C, Ahlehoff O. Psoriasis and new-onset diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetes Care.* 2013 Aug;36(8):2402-7. PubMed PMID: 23491525.

4. Kim CR, Lee JH. An observational study on the obesity and metabolic status of psoriasis patients. *Ann Dermatol.* 2013 Nov;25(4):440-4. PubMed PMID: 24371391.
5. Yiu KH, Yeung CK, Zhao CT, Chan JC, Siu CW, Tam S, Wong CS, Yan GH, Yue WS, Khong PL, Chan HH, Tse HF. Prevalence and extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *J Intern Med.* 2013 Mar;273(3):273-82. PubMed PMID: 23003220.

6. Tseng HW, Lin HS, Lam HC. Co-morbidities in psoriasis: a hospital-based case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Nov;27(11):1417-25. PubMed PMID: 23134418.
7. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, Shin DB, Attor R, Troxel AB, Gelfand JM. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol*. 2013 Oct;149(10):1173-9. PubMed PMID: 23925466.

8. Damevska K, Neloska L, Gocev G, Mihova M. Metabolic syndrome in untreated patients with psoriasis: case-control study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 Dec;11(12):1169-75. PubMed PMID: 24267013.
9. Yang YW, Keller JJ, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2011 Nov;165(5):1037-43.

PubMed PMID: 21711339.
10. Cohen AD, Weitzman D, Dreiher J. Psoriasis and hypertension: a case-control

study. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):23-6. PubMed PMID: 20107721.

11. Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Aug;24(8):885-92. PubMed PMID: 20015170.
12. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol.* 2010 Feb;37(2):146-55. PubMed PMID: 20175849.

13. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG.
Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and
peripheral vascular diseases and mortality. Arch Dermatol. 2009
Jun;145(6):700-3. PubMed PMID: 19528427.
14. Driessen RJ, Boezeman JB, Van De Kerkhof PC, De Jong EM.
Cardiovascular risk factors in high-need psoriasis patients and its
implications for biological therapies. J Dermatolog Treat. 2009;20(1):42-7.
PubMed PMID: 18649164.

15. Cohen AD, Dreiher J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 May;23(5):561-5. PubMed PMID: 19207663.
16. Birkenfeld S, Dreiher J, Weitzman D, Cohen AD. Coeliac disease associated with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009 Dec;161(6):1331-4. PubMed PMID: 19785615.
17. Dreiher J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, Cohen AD. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(4):956-60. PubMed PMID: 18637897.

