

# Psoríase e Doença Cardiovascular: Impacto da Terapêutica com Inibidores do TNF- $\alpha$

Filipa Andrade<sup>1</sup>, Sandra Ferreira<sup>2</sup>, Tiago Torres<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

**RESUMO** – A psoríase é uma doença inflamatória crónica que atinge 2 a 3% da população. Vários estudos têm demonstrado que a psoríase se associa a um aumento de risco de doença cardiovascular devido ao aumento da prevalência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais, e à inflamação sistémica crónica que promove o desenvolvimento de disfunção endotelial e aterosclerose prematura.

Esta revisão da literatura tem como objetivo avaliar o impacto dos inibidores do fator de necrose tumoral alfa na função endotelial e no risco de doença cardiovascular nos doentes com psoríase moderada a grave.

Os estudos realizados até ao momento sugerem que o tratamento da psoríase com estes fármacos se associa a melhoria dos marcadores de disfunção endotelial e aterosclerose subclínica e a diminuição do risco de doença cardiovascular.

**PALAVRAS-CHAVE** – Aterosclerose; Doença Cardiovascular/induzida quimicamente; Endotélio Vascular/efeitos de medicamentos; Factor de Necrose Tumoral alfa/antagonistas & inibidores; Psoríase/tratamento.

## Psoriasis and Cardiovascular Disease: Impact of Therapy with TNF- $\alpha$ Inhibitors

**ABSTRACT** – Psoriasis is a chronic inflammatory disease that affects 2 to 3% of the population. Several studies have shown that psoriasis is associated with an increased risk of cardiovascular disease due to the increased prevalence of traditional cardiovascular risk factors, and chronic systemic inflammation that promotes the development of endothelial dysfunction and premature atherosclerosis. This literature review aims to evaluate the impact of tumor necrosis factor inhibitors in endothelial function and the risk of cardiovascular disease in patients with moderate to severe psoriasis.

The studies conducted to date suggest that treatment of psoriasis with these drugs is associated with improvement in endothelial dysfunction markers and subclinical atherosclerosis and a decreased risk of cardiovascular disease.

**KEYWORDS** – Atherosclerosis; Cardiovascular Diseases/chemically induced; Endothelium, Vascular/drug effects; Psoriasis/drug therapy; Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ /antagonists & inhibitors.

### 1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica e imuno-mediada que atinge cerca de 2 a 3% da população geral. Como doença sistémica associa-se a múltiplas comorbilidades, das quais se destacam as cardiometabólicas.<sup>1-3</sup>

Apesar de não ser inequívoco que a psoríase seja um fator de risco independente de doença cardiovascular, existe forte evidência de uma associação com doenças

cardiovasculares não se conhecendo ainda, na sua totalidade, os mecanismos responsáveis por esta associação.<sup>4</sup>

Recentemente tem-se procurado perceber qual o papel da terapêutica sistémica na redução do risco de doença cardiovascular e na prevenção da doença aterotrombótica. Porém, os dados sobre o efeito dos inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) a este nível são limitados.

O objetivo desta revisão da literatura é analisar a

**Correspondência:** Tiago Torres

Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Rua D. Manuel II, s/n, Serviço de Dermatologia Centro Hospitalar do Porto, piso 1  
4050-344 Porto, Portugal

**E-mail:** torres.tiago@outlook.com

**Recebido/Received**

02 Maio/May 2017

**Aceite/Accepted**

06 Junho/June 2017

## Artigo de Revisão

evidência atual do impacto dos inibidores do TNF- $\alpha$  na função endotelial e no risco de doença cardiovascular nos doentes com psoríase moderada a grave.

### 2. PSORÍASE E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Vários estudos têm mostrado que a doença cardiovascular é uma causa importante de morbilidade e mortalidade dos doentes com psoríase, e é responsável por uma diminuição substancial da sua expectativa de vida.<sup>5-7</sup>

Uma revisão sistemática e meta-análise avaliaram o risco cardiovascular em 201 239 doentes com psoríase moderada e 17 415 doentes com psoríase grave. Neste estudo verificou-se um aumento significativo do risco de EM (risco relativo, RR, 1,29; 95%, intervalo de confiança, IC, 1,02-1,63) e de AVC (RR, 1,12; 95% IC, 1,08-1,16), nos doentes com psoríase moderada. Constatou-se também um aumento significativo quer do risco de EM (RR, 1,70; 95% IC, 1,32-2,18) e AVC (RR, 1,56; 95% IC, 1,32-1,84) quer do risco de morte por doença cardiovascular (RR, 1,39; 95% IC, 1,11-1,74), nos doentes com psoríase grave. Estima-se que exista um aumento anual de 11 500 mortes por doença cardiovascular nos doentes com psoríase.<sup>8</sup>

Numa outra meta-análise verificou-se que os doentes com psoríase apresentavam um risco significativamente elevado de EM (*odds ratio*, OR, 1,25; 95% IC, 1,03-1,52), mesmo após controlo dos principais fatores de risco cardiovascular, e que esse risco era mais pronunciado nos indivíduos com doença mais grave e mais prolongada.<sup>9</sup> Também se observou um aumento significativo do risco de doença arterial coronária (DAC) (OR variou entre 1,19; 95% IC, 1,14-1,24 a 1,84; 95% IC, 1,09-3,09, dependendo do tipo de estudos analisados) que, tal como no EM, aumentava com a gravidade e a duração da doença.

Outras duas meta-análises recentes também identificaram um aumento significativo do risco de morte por doença cardiovascular e por AVC.<sup>10,11</sup>

Gelfand *et al*<sup>7</sup> mostraram que a psoríase pode tratar-se de um fator de risco independente de doença cardiovascular prematura. Um outro estudo mostrou que a incidência dos fatores de risco cardiovascular, incluindo diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial (HTA), dislipidemia e obesidade, estava aumentada relativamente à da população em geral.<sup>12</sup>

Pensa-se que a inflamação sistémica presente na psoríase pode causar ou agravar outras doenças inflamatórias como a aterosclerose, assim como a elevada incidência de fatores de risco cardiovascular nestes doentes (com provável associação genética<sup>13</sup> e à terapêutica sistémica) pode explicar esta associação, em particular nas formas mais graves e mais prolongadas da doença.<sup>4</sup>

Recentemente, as *guidelines* Europeias para prevenção da Doença Cardiovascular, incluíram psoríase grave como um factor de risco cardiovascular a considera na abordagem dos doentes, sugerindo a utilização de um factor multiplicador de 1,5 para o cálculo do risco cardiovascular global dos doentes com psoríase grave (classe de recomendação IIb, com nível de evidência C).<sup>14</sup>

### 2.1. Aterosclerose

A psoríase e a aterosclerose partilham mecanismos patogénicos e têm vias inflamatórias comuns, associadas a um estado pró-inflamatório crónico, pró-angiogénico e pró-trombótico.<sup>15-17</sup> A inflamação na psoríase é semelhante à observada na aterosclerose, no que diz respeito ao perfil de citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, interferão gama), ao tipo de infiltrado inflamatório (com linfócitos T, macrófagos e monócitos) e às características das placas, sendo que ambas exibem elevada frequência de linfócitos T auxiliares 1 (Th1) e T auxiliares 17 (Th17).<sup>16,17</sup>

Para além do acima referido, parece existir uma aterosclerose acelerada provocada pela inflamação sistémica presente na psoríase, associada à disfunção endotelial e ao stresse oxidativo, tal como ocorre noutras doenças inflamatórias crónicas sistémicas. Assim, tem-se procurando avaliar a presença de alterações vasculares precoces nos doentes com psoríase através de diversos marcadores de disfunção endotelial e aterosclerose subclínica.

A espessura da íntima-média (EIM) carotídea é usada como marcador da gravidade da aterosclerose e é um preditor independente de doença cardiovascular.<sup>18</sup> A ecografia com doppler modo B de alta resolução é aceite como um método fácil de avaliação da EIM carotídea e deteção de aterosclerose subclínica.<sup>19</sup> Uma diferença absoluta de 0,1 mm na EIM carotídea aumenta em 10-15% o risco de EM e o risco de AVC em 13 a 18%.<sup>18</sup> Enany *et al*<sup>20</sup> determinaram a EIM carotídea em 50 doentes com psoríase e 10 controlos, tendo verificado, nos doentes com psoríase, um aumento significativo da EIM da artéria carótida comparativamente ao grupo controlo. Nos doentes psoriáticos, a EIM carotídea era maior nos indivíduos mais idosos, com doença mais prolongada e mais grave. Num estudo realizado por Baci *et al*<sup>21</sup> também se observou um aumento significativo da EIM das artérias carótida comum esquerda e direita nos doentes psoriáticos. O aumento na EIM carotídea dos doentes psoriáticos foi igualmente demonstrado por Arias-Santiago *et al*.<sup>22</sup>

A rigidez arterial é um preditor de eventos cardiovasculares adversos.<sup>23,24</sup> Uma das técnicas utilizadas para a sua avaliação é a medição da velocidade da onda de pulso (VOP) arterial, definida pela distância percorrida pelo fluxo sanguíneo dividida pelo tempo que esta leva a percorrer essa distância (m/s).<sup>23</sup> Yiu *et al*<sup>25</sup> verificaram que a VOP braquial-tornozelo (VOP<sub>b-t</sub>) nos doentes com psoríase estava significativamente aumentada quando comparada com a dos indivíduos saudáveis do mesmo sexo e idade. Para além disso mostraram que, nos doentes psoriáticos, existia uma correlação positiva entre a VOP<sub>b-t</sub> e a idade. Num outro estudo, verificou-se que a psoríase moderada a grave estava associada ao aumento da rigidez arterial (avaliada pela VOP carotídea-femoral, VOP<sub>c-f</sub>), sendo este aumento tanto maior quanto mais prolongada era a duração da doença.<sup>26</sup>

A rigidez aórtica (RA) pode ser avaliada através da medição da pressão arterial (PA) combinada com o estudo ecocardiográfico.<sup>23</sup> Ardic *et al*<sup>27</sup> estudaram a relação entre a RA e a duração e a gravidade da psoríase. Os resultados

mostraram que os doentes psoriáticos apresentavam um IRA significativamente superior à dos controlos e que este parâmetro era mais elevado nos doentes com doença mais prolongada. Verificaram, ainda, que a elasticidade e a tensão aórticas eram significativamente inferiores nos doentes com psoríase e que estas tinham uma correlação negativa quer com a gravidade quer com a duração da doença. Os resultados relatados por Bicer *et al*<sup>28</sup> vão de encontro aos descritos anteriormente.

A dilatação arterial em resposta ao aumento do fluxo, dilatação mediada pelo fluxo (DMF), pode ser avaliada por eco-Doppler. A redução da dilatação arterial com base no fluxo, relativamente ao valor basal, indica disfunção endotelial e é um preditor de eventos cardiovasculares.<sup>29</sup> Em indivíduos saudáveis, a DMF da artéria braquial é superior a 8 a 10% do diâmetro basal.<sup>30</sup> Em indivíduos com doença cardiovascular a DMF está diminuída ou ausente.

A dilatação mediada pela nitroglicerina (DMN) avalia a resposta vasodilatadora endotelial-independente.<sup>23</sup>

De Simone *et al*<sup>31</sup> avaliaram a DMF e a DMN da artéria braquial, em 32 doentes com psoríase e 31 controlos. Neste estudo foram incluídos indivíduos com fatores de risco cardiovascular mas sem história de eventos cardiovasculares adversos. A percentagem de DMF da artéria braquial relativamente ao diâmetro basal foi significativamente inferior nos doentes com psoríase quando comparada com a dos controlos. O mesmo não se verificou com a DMN, cujas diferenças não atingiram significado estatístico. Ulusoy *et al*<sup>32</sup> obtiveram resultados semelhantes quando compararam os valores de DMF e DMN de 28 doentes psoriáticos com 28 controlos.

A tonometria arterial periférica digital avalia a função endotelial através da medição das variações na amplitude das ondas de pulso digitais em resposta à hiperemia – índice de hiperemia reativa (IHR). Alguns estudos mostraram que o IHR é um preditor independente de eventos cardiovasculares adversos e que se correlaciona com fatores de risco cardiovascular.<sup>33,34</sup> Yiu *et al*<sup>25</sup> mostraram não existir diferenças significativas entre os IHR de doentes psoriáticos comparativamente ao grupo controlo, tendo-se verificado o mesmo no estudo realizado por Jensen *et al*.<sup>35</sup>

Estudos observacionais mostram que a inflamação, detetada por tomografia por emissão de positões com 18F-fluorodesoxiglicose associada à tomografia computadorizada (FDG-PET/CT) nas artérias aorta e carótida, pode ser um preditor futuro de eventos cardiovasculares.<sup>36-38</sup> Um estudo recente levado a cabo por Mehta *et al*<sup>39</sup> permitiu detetar numerosas áreas de inflamação tecidual e vascular, em 6 doentes com psoríase. Os autores compararam ainda a inflamação vascular medida pela FDG-PET/CT em quatro dos seis doentes com psoríase com quatro controlos. Os doentes com psoríase apresentaram um aumento significativo de inflamação em múltiplos segmentos da aorta, mesmo após ajuste para os fatores de risco cardiovascular tradicionais. Um outro estudo conduzido por Naik *et al*<sup>40</sup> avaliou a relação entre a inflamação vascular, medida por FDG-PET/CT, através da média da razão *target-to-background* (TBR)

aórtica, e a gravidade da psoríase, através do índice da área e gravidade da psoríase. Nesse estudo verificou-se que a gravidade da doença estava associada ao aumento da TBR, mesmo efetuando ajuste para a idade, sexo e score de risco de Framingham.

A maioria dos estudos acima referidos sugere que a psoríase se associa a disfunção endotelial e aterosclerose precoce, especialmente nos casos mais graves e prolongados da doença, independentemente dos fatores de risco cardiovascular tradicionais.

### 3. EFEITO DA TERAPÊUTICA COM INIBIDORES DO TNF-A NO RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

Jókai *et al*<sup>41</sup> avaliaram o impacto do tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$  na EIM arterial em 16 doentes com psoríase grave. A EIM arterial foi medida nas artérias carótida e braquial, através de ecografia com doppler modo B de alta resolução, no momento da avaliação inicial e após os 6 meses de tratamento. Para avaliar o grau de aterosclerose subclínica, os valores da EIM carótídea foram comparados com os de indivíduos saudáveis do mesmo sexo e idade. A avaliação inicial por eco-Doppler mostrou ausência de aterosclerose em grande parte dos doentes (13 dos 16), tendo sido determinado um valor de EIM arterial (global) de  $0,87 \text{ SD} \pm 0,34 \text{ mm}$ . Constatou-se ainda que, em 11 desses 13 doentes, a EIM carótídea estava aumentada comparativamente à dos indivíduos saudáveis do mesmo sexo e idade. Após 6 meses de tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$  verificou-se, nesses 13 doentes, uma diminuição significativa nos valores da EIM arterial ( $0,71 \text{ SD} \pm 0,23 \text{ mm}$ ;  $p = 0,0002$ ). Essa tendência também foi encontrada quando se avaliou a EIM em cada artéria separadamente (na artéria carótida a EIM passou de  $0,98 \text{ SD} \pm 0,41$  para  $0,82 \text{ SD} \pm 0,24 \text{ mm}$ ,  $p = 0,011$  e na artéria braquial a EIM passou de  $0,75 \text{ SD} \pm 0,21$  para  $0,60 \text{ SD} \pm 0,16 \text{ mm}$ ,  $p = 0,006$ ). No que diz respeito aos restantes 3 doentes envolvidos no estudo, cuja avaliação inicial por eco-Doppler mostrou a presença de aterosclerose (EIM acima do valor superior ao normal relativamente a indivíduos saudáveis do mesmo sexo e idade) e de calcificação arterial, observou-se uma tendência para o agravamento da EIM. Assim, conclui-se que os inibidores do TNF- $\alpha$  diminuem a EIM nos doentes com psoríase grave e que não exibem doença aterosclerótica prévia irreversível (Tabela 1).

Avgerinou *et al*<sup>42</sup> avaliaram o efeito do adalimumab na VOP<sub>c-f</sub> e na DMF, medidas no início do estudo e às 12 semanas, em 14 doentes com psoríase. Os autores verificaram, à 12ª semana, um aumento significativo da DMF nos doentes com psoríase tratados com adalimumab ( $p = 0,01$ ) mas não encontraram variações significativas na VOP<sub>c-f</sub> (Tabela 1).

Pina *et al*<sup>43</sup> realizaram um estudo prospetivo, com 29 doentes com psoríase moderada a grave, cujo objetivo era avaliar o impacto do adalimumab na função endotelial e rigidez arterial através da determinação da DMF na artéria braquial e da VOP carótídea. Estes parâmetros foram medidos no início de terapêutica com adalimumab e após 6 meses de tratamento. Foram excluídos do estudo doentes

# Artigo de Revisão

**Tabela 1 - Principais estudos que avaliam o impacto dos inibidores do TNF- $\alpha$  no risco de doença cardiovascular.**

Autor	PARÂMETRO AVALIADO	TRATAMENTO	RESULTADOS
Jókai <i>et al</i> <sup>41</sup>	EIM carotídea e braquial	Inibidores do TNF- $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Ausência de aterosclerose</b> Diminuição significativa da EIM arterial global (<math>0,87 \pm 0,34</math> mm <math>\rightarrow</math> <math>0,71 \pm 0,23</math> mm; <math>p = 0,0002</math>) Diminuição da EIM carotídea (<math>0,98 \pm 0,41</math> mm <math>\rightarrow</math> <math>0,82 \pm 0,24</math> mm, <math>p = 0,11</math>) Diminuição da EIM braquial (<math>0,75 \pm 0,21</math> mm <math>\rightarrow</math> <math>0,60 \pm 0,16</math> mm, <math>p = 0,006</math>)</li> <li><b>Presença de aterosclerose</b> Tendência para agravamento da EIM.</li> </ul>
Avgerinou <i>et al</i> <sup>42</sup>	VOP <sub>c-f</sub> , DMF	Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>VOP<sub>c-f</sub></b> Ausência de variações significativas (<math>8,80 \pm 2,5</math> m/s <math>\rightarrow</math> <math>8,85 \pm 2,4</math>, <math>p = 0,89</math>).</li> <li><b>DMF</b> Aumento significativo (<math>p = 0,01</math>).</li> </ul>
Pina <i>et al</i> <sup>43</sup>	VOP <sub>carotídea</sub> , DMF <sub>braquial</sub>	Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>VOP<sub>carotídea</sub></b> Diminuição significativa (<math>6,28 \pm 1,04</math> m/s <math>\rightarrow</math> <math>5,69 \pm 1,31</math> m/s, <math>p = 0,03</math>).</li> <li><b>DMF<sub>braquial</sub></b> Aumento significativo (<math>6,19 \pm 2,44\%</math> <math>\rightarrow</math> <math>7,46 \pm 2,43\%</math>, <math>p = 0,008</math>).</li> </ul>
Bissonnette <i>et al</i> <sup>44</sup>	MeanMaxTBR	Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>MeanMaxTBR no vaso com maior valor basal de TBR</b> Grupo adalimumab (<math>-0,23 \pm 0,007</math>, <math>p = ,004</math>) vs grupo controlo (<math>-0,13 \pm 0,11</math>, <math>p = 0,35</math>). Diferença entre dois grupos sem significado estatístico (<math>-0,13 \pm 0,13</math>, <math>p = 0,32</math>).</li> </ul>
Wu <i>et al</i> <sup>45</sup>	EM	Inibidores do TNF- $\alpha$ , fármacos orais/fototerapia, agentes tópicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Redução significativa da incidência de EM em 50% com inibidores do TNF-<math>\alpha</math> vs terapêutica tópica (HR 0,50; 95% IC, 0,32-0,79).</li> <li>Doentes com <math>&gt; 60</math> anos tratados com inibidores do TNF-<math>\alpha</math> têm maior redução do risco (HR, 0,32; 95% IC, 0,14-0,73) vs doentes com <math>\leq 60</math> anos (HR, 0,46; 95% IC, 0,25-0,88).</li> <li>Terapêutica prolongada não se associou a uma diminuição significativa do risco de EM (HR, 1,36; 95% IC, 0,04-2,90).</li> </ul>
Wu <i>et al</i> <sup>46</sup>	EM	Inibidores do TNF- $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apenas os doentes com psoríase apresentaram uma redução significativa do risco de EM (HR, 0,26; 95% IC, 0,12-0,56).</li> </ul>
Wu <i>et al</i> <sup>47</sup>	EM	Inibidores do TNF- $\alpha$ , fármacos orais/fototerapia, agentes tópicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminuição significativa do risco de EM com inibidores do TNF-<math>\alpha</math> (HR 0,35; 95% IC, 0,20-0,62) e fármacos orais/fototerapia (HR 0,36; 95% IC, 0,22-0,59) vs agentes tópicos, em doentes caucasianos.</li> <li>Diminuição significativa do risco de EM com inibidores do TNF-<math>\alpha</math> (HR 0,27; 95% IC, 0,11-0,67) vs agentes tópicos, em doentes não-caucasianos; diminuição estatisticamente não significativa do risco de EM com fármacos orais/fototerapia vs. agentes tópicos.</li> </ul>
Wu <i>et al</i> <sup>48</sup>	EM	Inibidores do TNF- $\alpha$ , fármacos orais ou fototerapia, agentes tópicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminuição significativa do risco de EM com inibidores do TNF-<math>\alpha</math> (HR, 0,37; 95% IC, 0,21-0,65 nos homens) e HR, 0,22; 95% IC, 0,09-0,56 nas mulheres) vs agentes tópicos.</li> </ul>
Wu <i>et al</i> <sup>49</sup>	EM	Etanercept, anticorpo monoclonal, etanercept ou anticorpo monoclonal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Redução significativa do risco de EM (HR 0,53; 95% IC, 0,31-0,92) com etanercept vs agentes tópicos; sem redução do risco com anticorpos monoclonais (HR, 0,25; 95% IC, 0,06-1,03) ou etanercept ou anticorpos monoclonais (HR, 0,53; 95% IC, 0,27-1,06) vs agentes tópicos.</li> <li>Sem redução do risco de EM após 2, 3 e 4 anos de terapêutica vs terapêutica durante 1 ano.</li> </ul>
Ahlehoff <i>et al</i> <sup>50</sup>	Morte cardiovascular EM e AVC	Metotrexato, inibidores TNF- $\alpha$ , inibidores da IL-12/13, ciclosporina, retinoides, outras terapêuticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminuição significativa do risco cardiovascular com metotrexato (HR 0,53; IC, 95% 0,34-0,83, <math>p = 0,005</math>) e com inibidores do TNF-<math>\alpha</math> vs outras terapêuticas (HR 0,46; 95% IC, 0,22-0,98, <math>p = 0,04</math>)</li> </ul>

AVC acidente vascular cerebral, DMF dilatação mediada pelo fluxo, EIM espessura íntima-média, EM enfarte do miocárdio, HR hazard ratio, IL interleucina, MeanMaxTBR médias dos valores máximos de target-to-background, IC intervalo confiança, VOPc-f velocidade da onda de pulso carotídea-femoral, TNF- $\alpha$  fator de necrose tumoral alfa

com história de eventos cardiovasculares adversos, DM, doença renal, HTA e índice de massa corporal igual ou superior a 35 kg/m<sup>2</sup>. Verificou-se que a DMF aumentava de forma significativa entre o início do estudo ( $6,19 \pm 2,44\%$ ) e 6 meses após tratamento com adalimumab ( $7,46 \pm 2,43\%$ ,  $p = 0,008$ ), tendo-se registado também uma diminuição significativa da VOP carotídea ( $6,28 \pm 1,04$  m/s no início do estudo e  $5,69 \pm 1,31$  m/s aos 6 meses,  $p = 0,03$ ). De acordo com este estudo, o adalimumab melhora a função endotelial e a rigidez arterial nos doentes com psoríase moderada a grave, não-diabéticos e sem HTA ou obesidade severa (Tabela 1).

Um estudo recente randomizado, controlado e cego envolveu 30 doentes com psoríase moderada a grave, candidatos a terapêutica sistémica.<sup>44</sup> Os doentes foram randomizados (2:1) em dois grupos, o grupo tratado com adalimumab e o grupo controlo (doentes tratados com agentes tópicos, fototerapia ou sem tratamento), e seguidos durante 16 semanas. A inflamação vascular foi avaliada em dois momentos distintos: 10 dias antes do início da terapêutica com adalimumab e à 15ª semana de tratamento, nas artérias carótidas e aorta ascendente, com recurso a imagens obtidas por 18FDG-PET/CT. Os resultados foram mensurados pela determinação da média dos valores máximos de TBR (*MeanMaxTBR*), pela média dos valores médios de TBR (*MeanMeanTBR*) e pelo valor de TBR no segmento mais doente, obtidos quer no vaso com maior valor basal de TBR, quer nas artérias carótidas e aorta ascendente separadamente.

Relativamente à *MeanMaxTBR* no vaso com maior basal de TBR – objetivo principal do estudo – verificou-se uma diferença estatisticamente significativa no grupo tratado com adalimumab ( $-0,23 \pm 0,007$ ,  $p = 0,004$ ) contrariamente ao grupo controlo em que não existiu tal diferença ( $-0,13 \pm 0,11$ ,  $p = 0,35$ ). No entanto, a diferença entre os grupos não atingiu significado estatístico ( $-0,13 \pm 0,13$ ,  $p = 0,32$ ).

Por outro lado, quando se compararam a *MeanMaxTBR*, o TBR do segmento mais doente e a *MeanMeanTBR*, nas artérias carótidas e aorta ascendente, separadamente, as diferenças entre o grupo tratado com adalimumab e o grupo controlo foram estatisticamente significativas.

Neste estudo não se observaram diferenças significativas na redução do nível da inflamação vascular entre o grupo de doentes tratados com adalimumab e o grupo controlo. Para além disso, a diminuição da TRB à 15ª semana no grupo de doentes tratados com adalimumab não se refletiu nem em alterações na inflamação sistémica nem em melhoria clínica (Tabela 1).

Com o objetivo de avaliar o impacto dos inibidores do TNF- $\alpha$  na incidência de EM em doentes com psoríase, Wu *et al*<sup>45</sup>, num estudo coorte retrospectivo com 8845 doentes com psoríase e/ou artrite psoriática, compararam o risco de EM em três grupos distintos de doentes: 1673 tratados nos últimos dois meses com inibidores do TNF- $\alpha$ , 2097 tratados com agentes orais ou fototerapia e 5075 tratados com agentes tópicos. Os inibidores do TNF- $\alpha$  e os fármacos orais/fototerapia associaram-se a uma redução estatisticamente

significativa da incidência de EM (55% e 43%, respetivamente) quando comparados com a terapêutica tópica. Após o ajuste para outros fatores de risco cardiovascular, constatou-se que os doentes tratados com inibidores do TNF- $\alpha$  apresentavam uma diminuição de 50% do risco de EM comparativamente ao grupo de doentes sob terapêutica tópica (HR 0,50; 95% IC, 0,32-0,79,  $p = 0,003$ ). Os autores verificaram também diferenças na redução do risco de EM de acordo com a idade. Os doentes com mais de 60 anos, tratados com inibidores do TNF- $\alpha$ , apresentaram uma redução do risco de EM superior (HR, 0,32; 95% IC, 0,14-0,73,  $p = 0,006$ ) à dos doentes com idade igual ou inferior a 60 anos (HR, 0,46; 95% IC, 0,25-0,88,  $p = 0,02$ ). Constatou-se ainda que a terapêutica prolongada com inibidores do TNF- $\alpha$  (> 685 dias) não se associou a uma diminuição significativa do risco de EM (HR, 1,36; 95% IC, 0,04-2,90,  $p = 0,43$ ) comparativamente ao tratamento de curta duração (Tabela 1).

Num estudo subsequente do mesmo coorte, os autores avaliaram, no grupo de doentes tratados com inibidores do TNF- $\alpha$ , a redução do risco de EM nos doentes com psoríase, artrite psoriática ou ambas as doenças, e constataram que apenas os doentes com psoríase apresentaram uma redução significativa do risco de EM (HR, 0,26; 95% IC, 0,12-0,56,  $p = 0,0005$ ) (Tabela 1).<sup>46</sup>

Avaliaram também a relação entre a etnia e o género com a terapêutica com inibidores do TNF- $\alpha$  e a redução do risco de EM (Tabela 1).<sup>47,48</sup>

A utilização de inibidores do TNF- $\alpha$ , em doentes caucásianos, estava associada a uma diminuição significativa do risco de EM (HR 0,35; 95% IC, 0,20-0,62,  $p < 0,0001$ ) comparativamente aos agentes tópicos, verificando-se o mesmo para os fármacos orais/fototerapia (HR 0,36; 95% IC, 0,22-0,59,  $p < 0,0001$ ).<sup>47</sup> Nos doentes não caucásianos meditados com inibidores do TNF- $\alpha$  observou-se também uma redução significativa do risco de EM (HR 0,27; 95% IC, 0,11-0,67,  $p = 0,012$ ) quando comparados com a terapêutica tópica, o mesmo não se verificando para aqueles tratados com fármacos orais/fototerapia cuja redução do risco de EM não foi estatisticamente significativa. Deste modo, este estudo mostrou que, na população não-caucasiana, existia uma associação mais notória entre a diminuição do risco de EM e os inibidores do TNF- $\alpha$ , comparativamente às restantes terapêuticas.

Dos 1673 doentes tratados com inibidores do TNF- $\alpha$ , 913 eram do sexo masculino e 760 do sexo feminino. Verificou-se, em ambos os casos, uma diminuição significativa do risco de EM (HR, 0,37; 95% IC, 0,21-0,65,  $p < 0,0001$  para os homens e HR, 0,22; 95% IC, 0,09-0,56,  $p = 0,0012$  para as mulheres) comparativamente aos doentes tratados com agentes tópicos.<sup>48</sup> Deste modo, o género não parece ter impacto no efeito dos inibidores do TNF- $\alpha$  no risco de EM.

Um outro estudo do mesmo coorte teve como objetivo perceber qual o impacto dos diferentes inibidores do TNF- $\alpha$  e do tempo da utilização destes fármacos no risco de EM.<sup>49</sup>

No que concerne à avaliação do impacto dos diferentes



## Artigo de Revisão

inibidores do TNF- $\alpha$ , dividiu-se os doentes em 3 grupos de acordo com os fármacos utilizados: 927 doentes foram tratados com etanercept, 217 com anticorpo monoclonal e 480 doentes com etanercept ou com anticorpo monoclonal. Verificou-se, após o ajuste para as covariáveis (género, idade e artrite psoriática) que o etanercept estava associado a uma redução significativa do risco de EM (HR 0,53; 95% IC, 0,31-0,92,  $p = 0,02$ ) comparativamente aos agentes tópicos. Para os doentes tratados com anticorpos monoclonais (HR, 0,25; 95% IC, 0,06-1,03,  $p = 0,06$ ) e para os doentes tratados com etanercept ou anticorpos monoclonais (HR, 0,53; 95% IC, 0,27-1,06,  $p = 0,07$ ) as reduções observadas não foram estatisticamente significativas. Relativamente à avaliação do impacto do tempo de tratamento, nos doentes tratados com inibidores do TNF- $\alpha$  durante 2, 3 e 4 anos, observou-se um aumento estatisticamente não significativo do risco de EM comparativamente aos doentes sob terapêutica durante 1 ano (Tabela 1).

Um estudo coorte Dinamarquês de base populacional avaliou as taxas de incidência de eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, EM e AVC) em doentes com psoríase grave tratados com terapêutica sistémica.<sup>50</sup> Após uma análise de multivariáveis, observou-se que os doentes tratados com metotrexato apresentaram um risco significativamente inferior de morte cardiovascular, EM e AVC comparativamente ao grupo de doentes tratados com outras terapêuticas (HR 0,53; 95% IC, 0,34-0,83,  $p = 0,005$ ), e que os fármacos biológicos tinham um efeito protetor comparável, mas estatisticamente não significativo (HR, 0,58; 95% IC, 0,30-1,10,  $p = 0,10$ ) (Tabela 1). Avaliando a taxa incidência de eventos cardiovasculares dos inibidores do TNF- $\alpha$  e da interleucina 12/23 separadamente verificou-se que apenas os inibidores do TNF- $\alpha$  se associaram a diminuição do risco cardiovascular (HR 0,46; 95% IC 0,22-0,98,  $p = 0,04$ ). Constatou-se também que o metotrexato e os fármacos biológicos se associaram a um menor risco de morte por todas as causas (HR, 0,47; 95% IC, 0,25-0,88,  $p = 0,02$  e HR, 0,56; 95% IC 0,42-0,76,  $p < 0,001$ , respetivamente). O tratamento com ciclosporina e retinoides não se associou a diminuição do risco cardiovascular quando comparados com o grupo de doentes tratados com outras terapêuticas.

### 4. CONCLUSÃO

A associação entre a terapêutica anti-inflamatória e a redução do risco cardiovascular foi demonstrada em doentes com artrite reumatoide.<sup>51</sup> No entanto, são ainda escassos os estudos relativos ao impacto dos agentes biológicos, nomeadamente dos inibidores do TNF- $\alpha$ , nos doentes com psoríase, essencialmente através de marcadores não bioquímicos. De facto, existe bastante evidencia do efeito positivo da terapêutica sistémica biológica e não biológica em marcadores analíticos inflamatórios.<sup>42,52,53</sup>

Os estudos realizados até ao momento sugerem que os inibidores do TNF- $\alpha$  se associam a melhoria dos marcadores de disfunção endotelial e aterosclerose subclínica, embora seja necessário determinar se estes fármacos

conseguem, de uma forma consistente, reduzir ou reverter a disfunção endotelial e retardar a aterosclerose precoce que atinge os doentes com psoríase. Não obstante, é necessário perceber se a diminuição da inflamação e da disfunção endotelial se traduz na redução da morbilidade e mortalidade cardiovasculares.

Os estudos levados a cabo por Wu *et al* indicam que, nos doentes com psoríase, os inibidores do TNF- $\alpha$  reduzem significativamente o risco de EM comparativamente à terapêutica tópica, e que essa redução de risco parece ser maior para os doentes com mais de 60 anos, apesar de não se alterar com o tempo de tratamento e com o género dos doentes. O estudo realizado por Ahlehoff *et al* também mostra um efeito benéfico dos inibidores do TNF- $\alpha$  no risco cardiovascular.

Apesar de existir evidência crescente de que o tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$  nos doentes com psoríase moderada a grave poderá mitigar a morbimortalidade cardiovascular, continua por esclarecer qual o real benefício desses fármacos. Por outro lado, ainda que esse benefício venha a ser confirmado por estudos randomizados e controlados e os fármacos possam ser um instrumento no combate à doença cardiovascular, continuará a ser fundamental, a nível da prevenção primária, identificar e vigiar os fatores cardiovasculares modificáveis, esses comprovadamente relacionados com o aumento da incidência de doença cardíaca e fortemente associados aos doentes com psoríase.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

### REFERÊNCIAS

1. Machado-Pinto J, Diniz Mdos S, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2016;91:8-14.
2. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90:9-20.
3. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386:983-94.
4. Torres T, Sales R, Vasconcelos C, Selores M. Psoriasis and cardiovascular disease. *Acta Med Port*. 2013; 26:601-7.
5. Torres T, Bettencourt N. Psoriasis: the visible killer. *Rev Port Cardiol*. 2014; 33:95-9.
6. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007; 143:1493-9.
7. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis

- DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 006; 296:1735-41.
8. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2:e000062.
9. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnette T, Misery L, Cribier B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(Suppl 3):12-29.
10. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2013; 133:2340-6.
11. Xu T, Zhang YH. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol*. 2012; 167:1345-50.
12. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159:895-902.
13. Torres T, Chiricozzi A, Chimenti S, Saraceno R. Genetic markers for cardiovascular disease in psoriasis: the missing piece. *Mol Diagn Ther*. 2014; 18:93-5.
14. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A, et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2016; 37; 2315-81.
15. Ryan C, Kirby B. Psoriasis Is a Systemic Disease with Multiple Cardiovascular and Metabolic Comorbidities. *Dermatol Clin*. 2015; 33:41-55.
16. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011; 20:303-7.
17. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Puig L, Emery P, Barker JN, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and comorbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 1785-96.
18. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115:459-67.
19. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010; 31:1682-9.
20. Enany B, El Zohiery AK, Elhilaly R, Badr T. Carotid intima-media thickness and serum leptin in psoriasis. *Herz*. 2012; 37: 527-33.
21. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23: 1-6.
22. Arias-Santiago S, Almazan-Fernandez F, Sancho-Lopez J, Ruiz-Carrascosa JC, Castellote-Caballero L. Cardiovascular risk and cytokines profile in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: AB127.
23. Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ, Armstrong AW. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2014; 20:513-28.
24. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006; 113: 664-70.
25. Yiu KH, Yeung CK, Chan HT, Wong RM, Tam S, Lam KF, et al. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br J Dermatol*. 2011; 164:514-20.
26. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, Valbusa F, Marino F, Zamboni M, et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology*. 2009; 218: 110-3.
27. Ardic I, Kaya MG, Yarlioglu M, Karadag Z, Dogan A, Yildiz H, et al. Impaired aortic elastic properties in normotensive patients with psoriasis. *Blood Press*. 2010; 19: 351-8.
28. Bicer A, Acikel S, Kilic H, Ulukaradag Z, Karasu BB, Cemil BC, et al. Impaired aortic elasticity in patients with psoriasis. *Acta Cardiol*. 2009; 64:597-602.
29. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilatation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest*. 2005; 127:2254-63.
30. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol*. 2003; 91:19H-24H.
31. De Simone C, Di Giorgio A, Sisto T, Carbone A, Ghitti F, Tondi P, et al. Endothelial dysfunction in psoriasis patients: cross sectional case-control study. *Eur J Dermatol*. 2011; 21: 510-4.
32. Ulusoy RE, Karabudak O, Yokusoglu M, Kilicaslan F, Kirilmaz A, Cebeci BS. Noninvasive assessment of impaired endothelial function in psoriasis. *Rheumatol Int*. 2010; 30:479-83.
33. Heffernan KS, Karas RH, Patvardhan EA, Jafri H, Kuvin JT. Peripheral arterial tonometry for risk stratification in men with coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2010; 33: 94-8.
34. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*. 2010; 31:1142-8.
35. Jensen PR, Zachariae C, Hansen P, Skov L. Normal endothelial function in patients with mild-to-moderate psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91:516-20.
36. Rominger A, Saam T, Wolpers S, Cyran CC, Schmidt M, Foerster S, et al. 18F-FDG PET/CT identifies patients at

## Artigo de Revisão

- risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med*. 2009; 50:1611-20.
37. Aziz K, Berger K, Claycombe K, Huang R, Patel R, Abela GS. Noninvasive detection and localization of vulnerable plaque and arterial thrombosis with computed tomography angiography/positron emission tomography. *Circulation*. 2008; 117:2061-70.
38. Paulmier B, Duet M, Khayat R, Pierquet-Ghazzar N, Laisy JP, Maunoury C, et al. Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on PET imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events. *J Nucl Cardiol*. 2008; 15:209-17.
39. Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthy P, Raper A, et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol*. 2011; 147:1031-9.
40. Naik HB, Natarajan B, Stansky E, Ahlman MA, Teague H, Salahuddin T, et al. Severity of Psoriasis Associates With Aortic Vascular Inflammation Detected by FDG PET/CT and Neutrophil Activation in a Prospective Observational Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35:2667-76.
41. Jókai H, Szakonyi J, Kontár O, Marschalkó M, Szalai K, Kárpáti S, et al. Impact of effective tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:523-9.
42. Avgerinou G, Tousoulis D, Siasos G, Oikonomou E, Maniatis K, Papageorgiou N, et al. Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  treatment with adalimumab improves significantly endothelial function and decreases inflammatory process in patients with chronic psoriasis. *Int J Cardiol*. 2011; 151:382-3.
43. Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, Armesto S, Gonzalez-Lopez MA, Gómez-Acebo I, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. *J Dermatol*. 2016; 43:1267-72.
44. Bissonnette R, Tardif JC, Harel F, Pressacco J, Bolduc C, Guertin MC. Effects of the tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonist adalimumab on arterial inflammation assessed by positron emission tomography in patients with psoriasis: results of a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6:83-90.
45. Wu JJ, Poon KY, Channual JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012; 148:1244-50.
46. Wu JJ, Poon KY. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or both. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13:932-4.
47. Wu JJ, Poon KY. Association of ethnicity, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69:167-8.
48. Wu JJ, Poon KY. Association of gender, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69:650-1.
49. Wu JJ, Poon KY, Bebachuk JD. Association between the type and length of tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2013; 12:899-903.
50. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29:1128-34.
51. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*. 2011;50:518-31.
52. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- $\alpha$  levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol*. 2010;163:1282-90.
53. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Psoriasis therapy and cardiovascular risk factors: a 12-week follow-up study. *Am J Clin Dermatol*. 2010; 11:423-32.