Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Felipe Ladeira de Oliveira

Investigação de nefropatia na psoríase moderada e grave através da pesquisa de microalbuminuria

Rio de Janeiro
2023

Felipe Ladeira de Oliveira

Investigação de nefropatia na psoríase moderada e grave através da pesquisa de microalbuminúria

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.ª Dra. Luna Azulay Abulafia

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/ REDE SIRIUS/ CB/A

O48 Oliveira, Felipe Ladeira de.
Investigação de nefropatia na psoríase moderada e grave através da pesquisa de microalbuminúria / Felipe Ladeira de Oliveira. – 2023.
55 f.

Orientadora: Prof.ª Dra. Luna Azulay Abulafia

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em Ciências Médicas.

1. Nefropatias – Complicações – Teses. 2. Psoríase – Complicações – Teses. 3. Dermatologia – Teses. I. Abulafia, Luna Azulay II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.517

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

_____ _____

Assinatura Data

Felipe Ladeira de Oliveira

Investigação de nefropatia na psoríase moderada e grave através da pesquisa de microalbuminúria

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Aprovada em 26 de novembro de 2023.

Orientadora: Prof.ª Dra. Luna Azulay Abulafia

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. Rogério Lopes Rufino Alves

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____

Prof. Dr. Arles Martins Brotas

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____

Prof. Dr. David Rubem Azulay

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2023

RESUMO

OLIVEIRA, Felipe Ladeira de. **Investigação de nefropatia na psoríase moderada e grave através da pesquisa de microalbuminúria**. 2023. 55 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Esse estudo possui como objetivo avaliar a presença de acometimento renal precoce na psoríase moderada a grave, com ou sem artrite psoriásica, por meio de exames laboratoriais séricos e urinários. Os objetivos específicos do estudo foram: avaliar a presença de microalbuminúria, avaliar o valor da creatinina sérica e avaliar o valor do clearance de creatinina. O estudo em questão justifica-se na forma de contribuir na busca e ampliação de dados científicos que permitam avaliar a controversa associação entre acometimento renal e psoríase através da mensuração da microalbuminúria como instrumento de rotina na investigação laboratorial. Foi realizado um estudo transversal da população com psoríase do ambulatório de imunossupressores e imunobiológicos do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto e do consultório médico particular do Instituto de Dermatologia e Estética do Rio de Janeiro durante os anos de 2018 a 2023. Nesse estudo, foram submetidos à consulta médica 142 pacientes com psoríase moderada a grave em placas associada ou não à artrite psoriásica, dentre os quais foram selecionados 60 pacientes. Foram, então, solicitados exames laboratoriais urinários e sanguíneos. Após a análise dos dados apenas três pacientes do sexo feminino apresentaram microalbuminúria utilizando o *spot* urinário como ferramenta laboratorial. Duas dessas pacientes apresentaram obesidade grau II e apenas uma apresentou sobrepeso de acordo com o cálculo do IMC e classificação. A presença de hipertensão e diabetes foi observada em apenas uma das pacientes com microalbuminúria. Nenhuma das três pacientes estavam em uso atual de fármacos nefrotóxicos para o tratamento da psoríase, porém as 3 pacientes utilizaram metotrexate ou ciclosporina como tratamento prévio da psoríase. Importante mencionar que nenhuma das três pacientes apresentaram clearance de creatinina alterado e/ou creatinina sérica alterada.

Palavras-chave: psoríase; microalbuminúria; comorbidades; nefropatia; tratamento sistêmico.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Felipe Ladeira de. *Investigation of nephropathy in moderate and severe psoriasis through microalbuminuria investigation*. 2023. 55 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

This study aims to evaluate the presence of early renal involvement in moderate to severe psoriasis, with or without psoriatic arthritis, through serum and urinary laboratory tests. The specific objectives of the study were: evaluate the presence of microalbuminuria, evaluate the serum creatinine value and evaluate the creatinine clearance value. The study in question is justified in terms of contributing to the search and expansion of scientific data that allow the assessment of the controversial association between renal involvement and psoriasis through the measurement of microalbuminuria as a routine instrument in laboratory investigation. A cross-sectional study was carried out on the population with psoriasis at the immunosuppressant and immunobiological outpatient clinic of the Dermatology Service of the Hospital Universitário Pedro Ernesto and the private medical office of the Institute of Dermatology and Aesthetics of Rio de Janeiro during the years 2018 to 2023. In this study 142 patients with moderate to severe plaque psoriasis associated or not with psoriatic arthritis underwent medical consultation, from which 60 patients were selected. Urinary and blood laboratory tests were then requested. After analyzing the data, only three female patients presented microalbuminuria using the urinary spot as a laboratory tool. Two of these patients presented grade II obesity and only one overweight according to the BMI calculation and classification. The presence of hypertension and diabetes was observed in only one of the patients with microalbuminuria. None of the three patients were using current nephrotoxic medications to treat psoriasis, but three patients used methotrexate or cyclosporine as prior treatment for psoriasis. It is important to mention that none of the three patients presented altered creatinine clearance and/or altered serum creatinine.

Keywords: psoriasis; microalbuminuria; comorbidities; nephropathy; systemic treatment.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critério de CASPAR: pode ser aplicado aos pacientes que apresentem doença musculoesquelética 16

Tabela 2 – Descritiva Completa para Idade e Peso 27

Tabela 3 – Distribuição de Sexo e Forma da Psoríase 27

Tabela 4 – Distribuição das Variáveis Tipo Sim/Não 28

Tabela 5 – Relação entre a Psoríase Cutânea e Cutâneo Articular com Fatores Qualitativos 29

Tabela 6 – Relação de “Clearance de Creatinina Reduzido” com Fatores Qualitativos . 30

Tabela 7 – Relação da “Presença de Microalbuminúria” com Fatores Qualitativos 31

Tabela 8 – Relação da “Creatinina Sérica Elevada” com Fatores Qualitativos 32

Tabela 9 – Categoriais de IMC 40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
BSA	*Body Surface Area*
CASPAR	*Classification for Psoriatic Arthritis*
CKD-EPI	*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
DM	Diabetes mellitus
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	*High Density Lipoproteins*
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IDERJ	Instituto de Dermatologia e Estética do Rio de Janeiro
IFN	Interferon
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
LDL	*Low Density Lipoprotein*
MDRD	*Modification of Diet in Renal Disease*
PASI	*Psoriasis Area Severity Index*
PCR	Proteína C reativa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TH	T *Helper*
TNF	*Tumoral Necrosis Factor*
VHS	Velocidade de hemosedimentação

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
α	Alfa
β	Beta
≥	Maior ou igual
mg/dL	Miligrama por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
cm	Centímetro
<	Menor
>	Maior
mL/min	Mililitro por minute
mg/g	Miligrama por grama
±	Mais ou menos
Kg	Kilo
=	Igual
mg/24horas	Miligramas por 24 horas

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	9
1	**FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**	11
1.1	**Epidemiologia**	11
1.2	**Patogênese**	11
1.3	**Características clínicas cutâneas da psoríase em placas**	12
1.4	**Características clínicas da artrite psoriásica**	14
1.5	**Comorbidades**	16
1.6	**O rim no contexto da psoríase**	19
2	**OBJETIVOS**	22
2.1	**Geral**	22
2.2	**Específicos**	22
3	**MÉTODOS**	23
3.1	**Casuística**	23
3.1.1	Critérios de inclusão	25
3.1.2	Critérios de exclusão	25
3.2	**Procedimentos**	25
3.3	**Análise estatística**	26
3.3.1	P- valor	26
3.3.2	Observações quanto ao cálculo estatístico	26
4	**RESULTADOS FINAIS**	27
5	**DISCUSSÃO**	33
	CONCLUSÕES	41
	REFERÊNCIAS	42
	APÊNDICE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	54
	ANEXO - Comitê de Ética em Pesquisa	55

INTRODUÇÃO

A psoríase constitui uma doença imune-inflamatória crônica, a qual acomete de forma primária pele e articulações e afeta 1,4 a 5% da população mundial[1-2]. Além de tal fato, estudos demonstram que apresentações clínicas moderadas a graves de psoríase podem associar-se a diversas comorbidades sistêmicas como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HAS), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e obesidade[2]. Desta forma, considera-se o processo inflamatório crônico como elo entre psoríase e comorbidades metabólicas ou cardiovasculares; adicionando, portanto, um componente extra de mortalidade em casos graves da doença, quando a inflamação se correlaciona com a síndrome metabólica[3]. Nas últimas décadas, estudos publicados propuseram a possibilidade da associação entre acometimento renal e psoríase, inclusive sugerindo que tal evento não seja infrequente e que existam três possíveis etiologias por meio do qual ocorre: mediado por células relacionadas à imunidade, induzido por fármacos e dano renal crônico vinculado a comorbidades[4]. Além do mencionado, há a hipótese de que a presença de microalbuminúria em pacientes com psoríase é sugestiva de disfunção glomerular subclínica e que algumas doenças glomerulares são mais comuns na presença da psoríase[5]. Apesar do fato de que alguns estudos já utilizem a nomenclatura “nefropatia psoriásica”, tal associação ainda é controversa e ainda há debate científico da possível relação causal entre psoríase e nefropatia[4].

O estudo da psoríase, dermatose eritemato-descamativa de elevada prevalência, inclui a avaliação de suas características clínicas e extensão das lesões cutâneas, assim como presença de artrite psoriásica, coexistência de comorbidades seguindo-se a adequada avaliação laboratorial e manejo terapêutico tópico e/ou sistêmico[6].

O estudo em questão contribui na busca e ampliação de dados científicos que permitam ou não demonstrar a controversa associação entre acometimento renal e psoríase através da mensuração da microalbuminúria como instrumento de rotina na investigação laboratorial de tais pacientes. Desta forma, o estudo desenvolvido visa a obtenção de maior embasamento científico, permitindo reduzir a frequência ou evitar complicações renais em pacientes com psoríase através da detecção precoce do acometimento renal e posterior escolha ou modificação (se necessário) do esquema de tratamento sistêmico da psoríase. É válido mencionar que existe um número limitado de estudos que demonstram a associação entre psoríase e doenças renais, sendo que se reportou em publicações prévias as seguintes formas de acometimento renal em pacientes com psoríase: nefropatia por Imunoglobulina A (IgA),

glomeruloesclerose segmentar focal, nefropatia membranosa[7]. Desta forma, diante das publicações científicas divergentes acerca do tema, é fundamental e extremamente relevante a continuidade das pesquisas no sentido de esclarecer a existência ou não de nefropatia a partir da análise laboratorial da excreção da albumina.

1 **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

1.1 **Epidemiologia**

A psoríase constitui uma dermatose inflamatória crônica, não contagiosa de caráter recorrente e relativamente frequente na população mundial, acometendo cerca de 125 milhões de indivíduos em todo o mundo[8,9]. A prevalência da psoríase varia geograficamente[6]. Fato evidenciado através das diferentes taxas de prevalência entre países da América do Norte, Europa e América do Sul, conforme exemplificado em números a seguir: Espanha 1,4%, Canadá 3,3% e Brasil 1,31%[6,9].

No Brasil, a composição étnica, aumento da longevidade, além de características climáticas e de insolação podem implicar em dados epidemiológicos únicos e diferentes prevalências regionais de psoríase, além de influenciar a gravidade da psoríase[9].

1.2 **Patogênese**

A patogênese da psoríase é complexa e não totalmente elucidada. A ativação excessiva de partes do sistema imunológico adaptativo é considerada primordial para a patogênese da psoríase[10]. Nas etapas iniciais da patogênese da psoríase, uma variedade de células, incluindo células dendríticas plasmocitoides, queratinócitos, células T *natural killer* e macrófagos secretam citocinas que ativam células dendríticas mieloides[10].

No contexto da psoríase, uma vez ativadas, as células dendríticas mieloides secretam interleucina (IL) -12 e IL-23[10]. Por sua vez, a IL-12 induz diferenciação de células T nativas para células TH1[10]. As células TH1 secretam interferon (IFN)-γ e as células *Tumoral Necrosis Factor* (TNF)-α; TH22 secretam IL-22; e as células TH17 secretam IL-17, IL-22 e TNF-α[10,11]. A IL-23 é fundamental para a sobrevivência e proliferação das células TH17 e TH22, sendo que também induz a produção de IL-17 e por sua vez, estimula os queratinócitos a produzir citocinas inflamatórias[10,11].

Existem 6 isoformas de IL-17 (A-F) e IL-17A corresponde à citocina mais importante no contexto da psoríase, já que age sobre os queratinócitos por meio de 2 efeitos principais:

indução de diversos mediadores inflamatórios e facilita a proliferação de queratinócitos anormais; além disso possui ação sinérgica com TNF-α induzindo a transcrição de genes de diversas citocinas inflamatórias: IL-1β, IL-8 (exerce quimioatração de neutrófilos), IL-6 e TNF-α [10-12].

1.3 **Características clínicas cutâneas da psoríase em placas**

De forma geral, as placas da psoríase podem apresentar diâmetro e espessura variável (de fina à espessa) com morfologia variável (ex. numular e anular) e geralmente são bem delimitadas, simétricas, eritematodescamativas e infiltradas, sendo que tal morfologia de lesão representa 80-90 % de todas as manifestações da psoríase[9,10].

Acerca da cor as lesões possuem eritema que varia de róseo a vermelho ou violáceo, apresentando cor mais escura em fototipos elevados e nos membros inferiores[9].

Sobre a localização, a psoríase em placas pode ocorrer em qualquer região do corpo, sendo as áreas a seguir acometidas com maior frequência: couro cabeludo, tronco, região interglútea, superfícies extensoras como, por exemplo, joelhos e cotovelos[10,12].

Digno de nota o chamado halo de Woronoff, o qual é definido pela presença de área hipocrômica ao redor das placas eritematosas, sendo que este sinal ocorre após exposição à radiação ultravioleta ou tratamento com corticoides tópicos, mas pode ser encontrado em casos de psoríase não tratada[9,13-14]. A patogênese de tal halo ainda não foi totalmente elucidada, mas pode resultar da inibição local da síntese de prostaglandina E_2[13]. Consequentemente há redução da vasodilatação e redução do eritema na área do halo[13].

Descrito pela primeira vez em 1877, o fenômeno de Köebner é definido pelo surgimento de novas lesões de psoríase em locais de trauma físico e com o formato deste, como: áreas de prurido, pressão, escoriações, queimadura solar e tatuagem[6,10,15]. O fenômeno Köebner ocorre mais frequentemente no inverno, tal fato é relacionado à melhora da psoríase durante os meses de maior temperatura, nos quais a exposição ao solar é maior[15].

O estresse emocional também é associado à piora da psoríase, sendo que em seu estudo que reuniu mais de 2.000 pacientes que apresentavam psoríase, Farber *et al.*[16] demonstraram que em 37% dos casos houve aumento na gravidade da doença durante períodos de estresse. A liberação endógena neuro-humoral de moléculas pode desencadear o fenômeno de Köebner e causar a propagação da doença[15]. Em geral, o intervalo para

ocorrência do fenômeno é entre 10 e 20 dias, todavia pode ser tão curto quanto 3 dias ou tão longo quanto 2 anos[15]. Tal período de atraso reflete o grau de sensibilidade para o desenvolvimento da resposta de Köebner, que pode ser uma característica única da pele do paciente[15].

Ao utilizar a curetagem metódica de Brocq, obtêm-se dois achados clínicos da psoríase: sinal da vela (estratificação das escamas) e o sinal do orvalho sangrante ou fenômeno de Auspitz (leve rompimento da camada superficial da lesão resulta em sangramento puntiforme)[10,17].

A frequência do prurido em pacientes que apresentam psoríase varia de forma consistente entre 62% e 97% em diferentes grupos populacionais; além disso, muitos pacientes apresentam prurido intenso[18]. O prurido, sintoma subjetivo, é mais frequente e mais intenso no sexo feminino; no entanto, ambos os sexos podem ser acometidos pelo prurido[19]. O prurido pode ser o sintoma mais importante, mais grave e mais problemático no contexto da psoríase[20] e que geralmente acomete as seguintes áreas do corpo: dorso, membros inferiores, braços, nádegas, tronco e couro cabeludo; sendo que a face e o pescoço são geralmente acometidos de forma menos frequente[21].

Ainda não está clara a correlação entre a gravidade da psoríase e a intensidade do prurido, já que os pacientes podem relatar prurido nas lesões e em pele saudável. Prurido extenso e escoriações podem resultar na formação de novas lesões cutâneas de psoríase em resposta a esse trauma, devido ao fenômeno de Köebner[18]. O prurido pode persistir diariamente, ao longo do dia, ou piorar apenas à noite[18]. Sensações de picadas, beliscões, cócegas, rastejamento e queimação, bem como uma sensação de dor, descrevem o prurido presente na psoríase[18].

O prurido mais intenso ocorre durante o desenvolvimento das lesões ou durante a disseminação das lesões; em outros casos, o prurido pode preceder o surgimento das lesões de psoríase[10,18,22]. Diversos fatores podem agravar o prurido na psoríase, incluindo estresse psicológico, xerose cutânea, água quente, suor, temperatura ambiente elevada, exercícios, refeições abundantes, mau humor, decúbito e contato com roupas (por exemplo, roupas de lã, sintéticas, apertadas e quentes)[18,21,22].

Os diagnósticos diferenciais para psoríase incluem doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas, como dermatite atópica, dermatite seborreica, pitiríase rósea, sífilis e linfoma cutâneo de células T[10]. O eczema atópico pode se apresentar de forma semelhante à psoríase em placas com morfologia de máculas eritematosas pruriginosas e placas que podem apresentar descamação[10,23]. No entanto, as lesões de eczema atópico apresentam prurido de

maneira mais consistente e não apresentam a demarcação clara característica na borda da lesão observada na psoríase em placas.

A investigação diagnóstica para psoríase inclui uma história familiar positiva para a doença e exame físico de pele e aparelho ungueal, que inclui avaliação da morfologia e distribuição de lesões de psoríase. Na maioria dos pacientes, a psoríase é diagnosticada clinicamente[10,23,24], no entanto, a biópsia cutânea pode ser necessária para os casos em que a apresentação é atípica[10,23].

1.4 **Características clínicas da artrite psoriásica**

A artrite psoriásica representa uma espondiloartropatia soronegativa de caráter inflamatório e acomete cerca de 30% dos pacientes com psoríase, sendo que a doença cutânea precede a artrite psoriásica na maioria dos pacientes.

Importante mencionar o papel das citocinas inflamatórias como TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-17 e IL-18 as quais são cruciais na patogênese da doença e que se encontram em *upregulation* no sangue periférico, lesões cutâneas, membrana e fluido sinovial de pacientes com artrite psoriásica[25].

Os sinais e sintomas de cunho inflamatório que diferenciam clinicamente a artrite psoriásica de doenças articulares não inflamatórias (como por exemplo, a osteoartrite) devem ser bem explorados na anamnese: rigidez articular pela manhã com duração maior que 30 minutos, rigidez articular mais intensa ao acordar e/ou durante a noite, melhora da rigidez com atividades e exercícios, pode haver rápido início da artrite e piora progressiva em questão de semanas, podendo sentir o calor do local acometido ao tocar na articulação e leve edema[25,26].

O curso da artrite é cíclico (pode piorar e tornar-se menos grave algum tempo depois) e a artrite psoriásica pode acometer qualquer articulação periférica, entese ou coluna vertebral, de maneira simétrica ou assimétrica[6,25,26].

A artrite psoriásica é classificada em cinco formas clínicas: axial, poliartrite simétrica, oligoartrite assimétrica, artrite interfalangeana distal e artrite mutilante[25].

A prevalência de envolvimento axial é estimada em até 70% de pacientes que apresentam artrite psoriásica[25]. Na verdade, na artrite psoriásica a dor cervical, dorsal, lombar e lombar geralmente associada ao envolvimento periférico é capaz de limitar os movimentos,

piorando com a inatividade física e associado com rigidez matinal sustentada. A dor e a rigidez melhoram com a atividade cotidiana e o uso de AINEs[25].

Por sua vez a poliartrite simétrica possui como grande diagnóstico diferencial a artrite reumatoide, sendo fundamental uma avaliação minuciosa clínico-laboratorial, já que na artrite psoriásica observa-se fator reumatoide negativo, acometimento axial concomitante, sindesmófitos assimétricos e sacroileíte unilateral, além da ocorrência de entesopatia e acometimento da parede anterior do tórax[25].

A forma interfalangeana distal simétrica ou assimétrica é caracterizada por modificações erosivas acometendo inicialmente as margens das articulações interfalangeanas distais, sendo que sucessivamente há acometimento articular central e pode ser associado à onicopatia[25]. Tal artrite, como manifestação única, pode se ocorrer em cerca de 5% dos casos de artrite psoriásica já estabelecida e mais raramente nas fases iniciais da doença. A artrite em questão pode ocorrer associada à manifestação de artrite periférica e se sobrepor à forma axial em mais de 15% dos casos[25].

A oligoartrite assimétrica caracteriza-se pelo acometimento assimétrico de menos de quatro articulações, sendo a dactilite (o chamado “dedo em aspecto de salsicha”) um achado clínico típico e pode representar o início da doença articular[25].

Finalmente, a artrite mutilante representa uma forma rara da artrite psoriásica ocorrendo em menos de 1% dos pacientes, acarretando grave comprometimento funcional[25].

Há exames laboratoriais recomendados para *screening*, sendo de valor solicitar fator reumatoide (negativo na artrite psoriásica), proteína C reativa (PCR) e velocidade de homossedimentação (VHS). O PCR e VHS podem estar elevados em aproximadamente 50% dos pacientes com artrite psoriásica. Considerando a baixa sensibilidade e especificidade, não têm valor diagnóstico, mas são de grande utilidade no monitoramento da atividade da doença[26]. Por sua vez, exames de imagem como radiografia, ultrassonografia e ressonância magnética são recomendados como forma de avaliação da artrite psoriásica, já que são capazes de detectar precocemente, por exemplo, dactilite e entesite[26].

Os critérios de Classification for Psoriatic Arthritis (CASPAR) constituem critérios diagnósticos de artrite psoriásica, sendo que para obedecer aos critérios, o paciente deve apresentar: artrite, entesite ou espondilite associado a três ou mais dos pontos da tabela abaixo[27].

Tabela 1 - Critério de CASPAR: pode ser aplicado aos pacientes que apresentem doença musculoesquelética

Critérios	***Score***
Psoríase cutânea	
Presente?	2
História prévia?	1
História familial?	1
Acometimento ungueal	1
Dactilite ou história de dactilite	1
Fator reumatoide negativo	1
Neoformação óssea justa-articular em radiografia	1

Legenda: *Classification for Psoriatic Arthritis* (CASPAR).
Fonte: adaptada de Mahmood[27]

1.5 **Comorbidades**

A associação entre psoríase e desordens articulares, hoje conhecida como artrite psoriásica, é relatada desde 1818[28]. Todavia, comorbidades variadas são descritas de forma minuciosa principalmente desde a última década, dentre as quais se destacam: doença cardiovascular, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2[28,29].

A doença cardiovascular é uma causa comum de morbidade e mortalidade mundialmente. Nas últimas décadas, é crescente a associação entre psoríase e uma série de fatores de risco cardiovascular (síndrome metabólica, assim como seus componentes individuais, obesidade, hipertensão, dislipidemia e diabetes tipo 2) e, consequentemente, com doenças cardiovasculares[30-32]. Embora o mecanismo exato de tal associação não seja clara, envolve mediadores inflamatórios humorais e celulares, que também são importantes na geração de arteriosclerose e outros fatores de risco cardiovascular[30]. Mansouri *et al.*[33] compararam a calcificação da artéria coronária em 127 pacientes com psoríase moderada a grave em relação à pacientes diabéticos sem psoríase. Ambos os grupos apresentaram risco de calcificação equivalente, três vezes maior do que em um subgrupo de pacientes hígidos. Um estudo publicado por Lerman et al.[34] demonstrou prevalência equivalente de placa ateromatosa na artéria coronária com tendência a se romper e causar infarto do miocárdio em pacientes com psoríase em relação a pacientes com 10 anos a mais que apresentavam dislipidemia estabelecida. Os principais eventos cardiovasculares adversos são representados

por: infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e morte de cunho cardiovascular[30]. Desta forma, recomenda-se que o *screening* clínico e laboratorial seja realizado em pacientes que apresentam psoríase por meio de avaliação do peso e altura, circunferência abdominal, cálculo de índice de massa corpórea, glicose sérica, hemoglobina glicada e perfil lipídico[30]. Além disso, é fundamental modificar o estilo de vida, incentivando a prática de exercícios físicos, dieta hipocalórica e interrupção permanente do tabagismo[35].

A síndrome metabólica é um termo utilizado para descrever a presença dos fatores de risco cardiovascular como obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e resistência insulínica. O diagnóstico de síndrome metabólica é realizado quando os pacientes preenchem a ≥ 3 dos 5 critérios a seguir: glicose de 100 mg/dL ou maior (ou paciente em uso de fármaco para tratar hiperglicemia), pressão arterial de 130/85 mmHg ou maior (ou paciente em uso de anti-hipertensivo), triglicerídeo de 150 mg/dL ou maior (ou utilizando fármacos para tratamento de hipertrigliceridemia), *High Density Lipoproteins* (HDL) menor que 40 mg/dL em homens e menor que 50 mg/dL em mulheres (ou em uso de fármacos para controle do HDL), circunferência abdominal de 102 cm ou mais em homens e 88 cm ou mais em mulheres[36].

A influência da síndrome metabólica no contexto da psoríase é notável, conforme demonstrado por Langan *et al.*[37], os quais compararam 4.065 pacientes com psoríase para com 40.650 pacientes no grupo controle. Em tal estudo, 34% dos pacientes com psoríase preencheram os critérios para síndrome metabólica, em comparação com 26% do grupo controle. No geral, 2.044 participantes apresentavam psoríase leve, ou seja, *Body Surface Area* (BSA) < 2%, 1377 apresentavam psoríase moderada (3-10% BSA) e 475 apresentavam psoríase grave (BSA > 10%). No estudo em questão, a psoríase foi associada à síndrome metabólica, variando de forma dependente da gravidade (leve a grave). Os autores concluíram que a psoríase está associada à síndrome metabólica e que tal associação é maior à medida que piora a gravidade da psoríase. A síndrome metabólica também é importante no contexto da artrite psoriásica, já que a prevalência de tal comorbidade em pacientes que apresentam artrite psoriásica varia de 23,5% a 58,1%[31]. Desta forma, os componentes individuais da síndrome metabólica serão revisados abaixo.

A relação entre psoríase e obesidade ainda não é totalmente elucidada. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF-α, IL-1β e IL-6) e adiponectina são detectados no soro de pacientes obesos e, além disso, o TNF-α é expresso e secretado no tecido adiposo em níveis correlacionados com o grau de adiposidade[38]. Por sua vez, o tecido adiposo visceral, também referido como obesidade central, está associado ao diabetes e

doença cardiovascular[38]. O tecido adiposo visceral é maior em pacientes com psoríase e fortemente associado com doença vascular subclínica[38]. Um estudo de Setty et al.[39] envolvendo 78.626 pacientes do sexo feminino, sendo que 892 das quais relataram ter psoríase, mostrou que a gordura e o ganho ponderal eram fatores de risco para o desenvolvimento de psoríase.

A hipertensão representa um fator de risco cardiovascular bem conhecido, contribuindo para o desenvolvimento de isquemia miocárdica, acidente vascular cerebral, e morte cardiovascular. Todavia, sua relação com psoríase ainda é controversa na literatura, já que diversos estudos relataram uma associação positiva entre psoríase e hipertensão, enquanto que outros estudos referem que a incidência de psoríase é elevada entre pacientes hipertensos, (esses casos também incluíram psoríase fármaco induzida) e ainda houve estudos que não encontraram indícios de associação entre hipertensão e psoríase[40-43]. Deste modo, mais estudos são necessários com objetivo de esclarecer se a hipertensão está de fato associada ou não à incidência de psoríase. Por outro lado, deve-se observar que alguns medicamentos usados no tratamento da psoríase podem induzir ou piorar a hipertensão[44]. A ciclosporina constitui um exemplo clássico e geralmente causa hipertensão de início precoce ou piora a hipertensão pré-existente[44]. O bloqueador dos canais de cálcio, anlodipino, costuma reverter com sucesso os efeitos da hipertensão induzida pela ciclosporina[45].

A dislipidemia representa a elevação persistente do colesterol e/ou triglicerídeos séricos, sendo que ao longo do tempo sua consequência é a aterosclerose, comorbidade conhecida em pacientes com psoríase. Pacientes com psoríase apresentam níveis reduzidos de HDL e/ou aumento do Low Density Lipoprotein (LDL), elevação da lipoproteína de densidade muito baixa e elevação dos níveis de triglicerídeos[46]. O HDL possui uma função de transporte reverso de colesterol, capacidade antioxidante e propriedades anti-inflamatórias regulando a diferenciação de células dendríticas e reduzindo a ativação de células T e a produção de IL-12[47]. No entanto, tais propriedades são reduzidas durante a inflamação crônica, como ocorre na psoríase. Por sua vez, o tratamento da psoríase restaura a composição e função do HDL[48]. O LDL acumula-se nos vasos sanguíneos gerando oxigênio ativo e prejudicando a função das células endoteliais vasculares[47].

O diabetes é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia induzida por defeitos na produção ou ação da insulina. A hiperglicemia crônica está associada a danos a órgãos em longo prazo, como disfunção e insuficiência dos olhos, rins, nervos periféricos e coração e vasos sanguíneos. Importante mencionar que a causa mais comum de morte em diabéticos é a doença cardiovascular[49] e do ponto de vista epidemiológico, é sugerido que a

associação entre psoríase e diabetes tipo 2 depende da gravidade da psoríase[50]. Augustin et al.[51] avaliaram a prevalência de comorbidades na psoríase em estudo transversal retrospectivo a partir de banco de dados de seguro saúde. As taxas de prevalência de diabetes em 33.981 pacientes com psoríase versus 1.344.071 controles foram determinadas após ajuste para hipertensão, obesidade e dislipidemia. Após a análise de dados, conclui-se que a taxa de prevalência de diabetes foi maior em pacientes com psoríase (12,1%) do que nos controles (6,0%). Ikumi et al.[52] demonstraram que o nível sérico de glicose e hemoglobina glicada foram altamente correlacionadas com psoríase, principalmente por meio de IL-17, em pacientes com diabetes tipo 2. Armstrong et al.[53] relataram o efeito da psoríase, no desenvolvimento de eventos microvascular e macrovascular, associada ao diabetes em estudo de coorte que reuniu de 6.164 pacientes diabéticos que apresentavam psoríase, o qual foi em comparado com uma coorte de pacientes diabéticos que não apresentavam psoríase. Os autores descobriram que entre os pacientes diabéticos, a psoríase é geralmente associada a maiores taxas de complicações de cunho microvascular, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, bem como complicações macrovasculares, como eventos cardiovasculares.

A esteatose hepática não alcoólica é um processo no qual a gordura é depositada no fígado, na ausência de consumo significativo de álcool ou uso de fármacos - como corticoides, metotrexato, tamoxifeno ou amiodarona - que propiciam a esteatose[54]. Em comparação com pacientes que apresentam psoríase leve, os pacientes com doença moderada e grave possuem uma maior prevalência de esteatose hepática não alcoólica e cirrose[55].

A inflamação sistêmica de baixo grau e a resistência à insulina na psoríase pode explicar a ligação entre as duas condições. O TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6 e IL-17 expressos na psoríase podem influenciar o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina, particularmente em hepatócitos e adipócitos. Além disso, os pacientes que apresentam psoríase possuem níveis elevados de leptina e níveis reduzidos de adiponectina, que promovem a resistência à insulina e estão etiologicamente ligados ao desenvolvimento e progressão da esteatose hepática não alcoólica[56,57].

1.6 **O rim no contexto da psoríase**

Há um aumento na incidência de nefropatia no contexto da psoríase, sendo esta entidade clínica denominada “nefropatia psoriática”[58]. Todavia, a correlação entre tais

doenças ainda é controversa[58-60]. Ainda não se sabe se a nefropatia na psoríase é coincidente ou causadora[58,60].

O envolvimento renal no curso evolutivo da psoríase não é um evento infrequente ou raro[58,60]. Existem três possibilidades de associação entre dano renal e psoríase: imunomediada, fármaco-induzida e crônica[58,60-62].

A inflamação crônica conduzida por imunidade mediada por células com ativação de células T e variadas interleucinas e citocinas, incluindo TNF-α, é considerada a causa de lesão glomerular na psoríase[63]. Estudos enfatizam o papel dos mecanismos imunológicos e genéticos, com níveis séricos aumentados de imunocomplexos: imunoglobulina G (IgG), IgA e imunoglobulina M (IgM) identificados, assim como alteração na função de células T supressoras foi definido[61,64].

É descrita a coexistência de psoríase e glomerulonefrite, sendo geralmente nefropatia por IgA (a mais comum), glomeruloesclerose segmentar e focal e nefropatia membranosa, e tal fato reforça a hipótese de que mecanismos imunológicos, como alteração funcional das células T e níveis aumentados de imunocomplexos, estão relacionados à lesão glomerular na psoríase[62,65]. Além disso, linfócitos TH1 e TH17 são as principais células regulatórias envolvidas na patogênese da psoríase[11]. Paralelamente, estudos demonstraram que os linfócitos TH17 podem induzir inflamação nos rins através de mediação de células do epitélio tubular, células mesangiais e macrófagos[66,67].

Do ponto de vista de lesão renal fármaco-induzida deve-se avaliar determinados fármacos utilizados no tratamento da psoríase. A eliminação do metotrexate é principalmente renal (90%) através da filtração glomerular e secreção tubular. A toxicidade renal de tal fármaco ocorre em 2% dos pacientes tratados e caracteriza-se por insuficiência renal não oligúrica associada à deterioração acentuada da função renal, e deste modo, aumentando o risco de toxicidade sistêmica[68,69]. A etiologia do dano renal induzido pelo metotrexate está relacionada à precipitação do fármaco e de seus metabólitos nos túbulos renais, sendo que além do dano direto nas células tubulares, diversos fatores podem aumentar a toxicidade do fármaco, incluindo insuficiência renal, alteração da dosagem, infecções e interações medicamentosas[68,69].

Por sua vez, a nefrotoxicidade da ciclosporina pode ser aguda ou crônica e dependente da dose e da duração do tratamento[44]. Casos agudos são atribuídos à disfunção hemodinâmica e causa alterações funcionais e reversíveis[44]. Ocorre devido à vasoconstrição da arteríola aferente, causada por um aumento de fatores vasoconstritores incluindo endotelina,

tromboxano e a ativação do sistema renina-angiotensina, e uma redução de fatores vasodilatadores como prostaciclina, prostaglandinas e óxido nítrico[70].

A nefrotoxicidade crônica leva a um dano irreversível da arquitetura renal e o seu desenvolvimento depende de diferentes fatores, incluindo a capacidade da ciclosporina de promover apoptose e o efeito inflamatório e fibrogenético da aldosterona produzida pela ativação do sistema renina-angiotensina[44,71]. Importante mencionar que a nefrotoxicidade induzida pela ciclosporina resulta de fibrose intersticial, hialinose arteriolar e esclerose glomerular[72].

A última possibilidade baseia-se no conhecimento da lesão renal crônica. O desenvolvimento de insuficiência renal crônica na psoríase parece estar conectado ao estado inflamatório crônico, causando uma deterioração de todos os órgãos, incluindo o rim, com um aumento na produção de citocinas[60].

A observação do aumento da albuminúria que se correlaciona com a gravidade da psoríase, foi relatada como sugestiva de disfunção glomerular subclínica, e diversas doenças glomerulares foram apontadas como sendo mais comuns na psoríase conforme já mencionado[5]. No entanto, a avaliação de proteinúria e marcadores precoces de lesão renal também seria valiosa para esclarecer a associação da psoríase e seu tratamento com inflamação e dano renal[5].

2 **OBJETIVOS**

2.1 **Geral**

Avaliar a presença de acometimento renal na psoríase moderada a grave por meio do exame *spot* urinário definido como amostra isolada de urina.

2.2 **Específicos**

Os três objetivos específicos tangem os pacientes com psoríase moderada a grave com ou sem artrite psoriásica. São eles: a) avaliar a presença de microalbuminúria; b) avaliar o valor da creatinina sérica; c) avaliar o valor do clearance de creatinina.

3 **MÉTODOS**

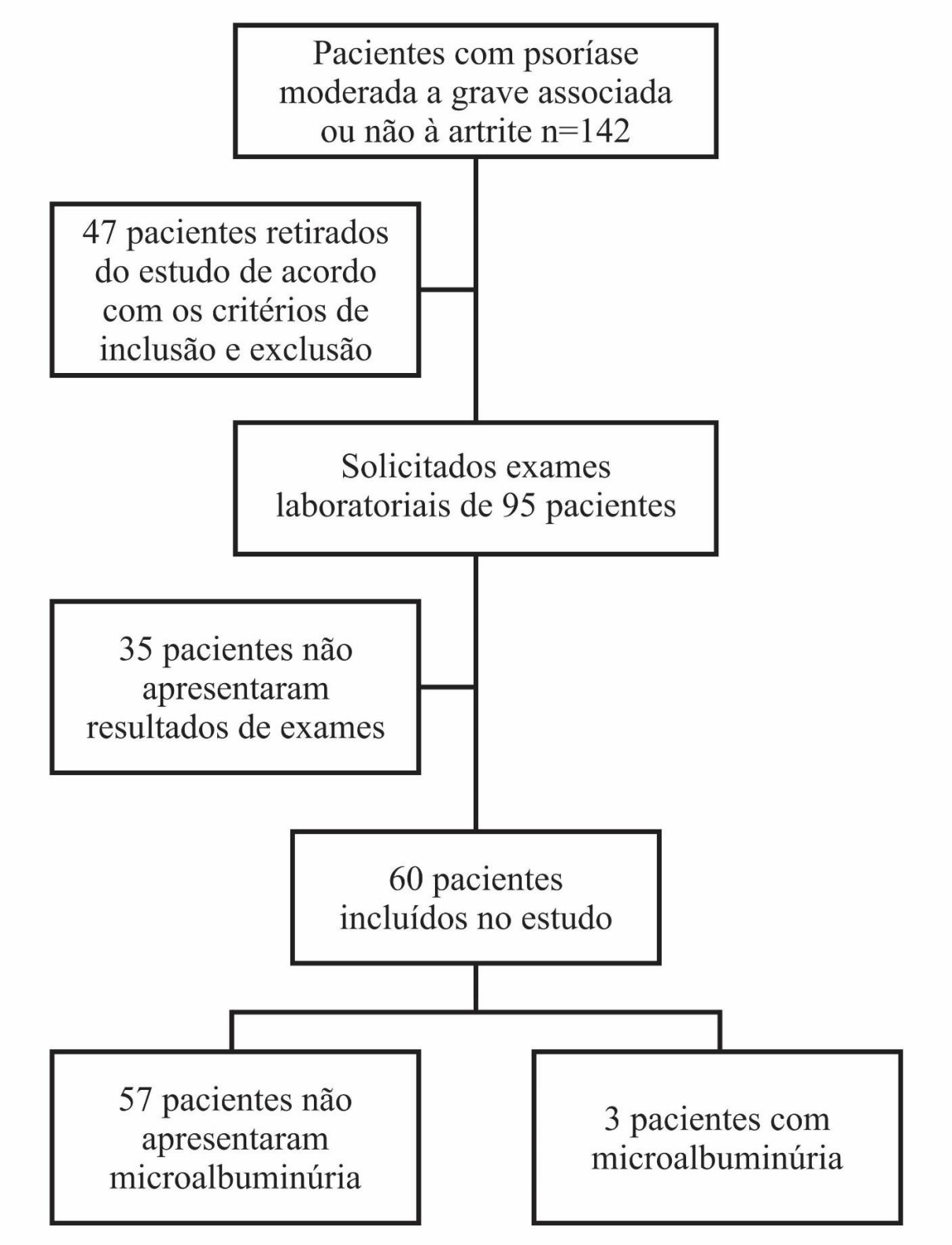
3.1 **Casuística**

Nesse estudo observacional e transversal, foram submetidos à consulta médica 142 pacientes com psoríase moderada a grave em placas associada ou não à artrite psoriásica, dentre os quais foram selecionados 60 pacientes após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e posterior, sendo, então, solicitados exames laboratoriais urinários e sanguíneos (Figura, a seguir).

Os pacientes eram provenientes do ambulatório de imunosupressores e biológicos do setor de dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e do consultório médico particular - Instituto de Dermatologia e Estética do Rio de Janeiro (IDERJ) conduzido pela Dra. Luna Azulay, os quais estavam em tratamento sistêmico da doença. Os dados dos pacientes pertinentes ao estudo, assim como exames laboratoriais (realizados no laboratório do HUPE ou em laboratório externo), foram colhidos de janeiro de 2018 até setembro de 2023.

O cálculo do tamanho da amostra foi estabelecido em 55 pacientes baseando-se na prevalência da psoríase no Brasil (1,31%), no intervalo de confiança de 95% e na margem de erro de 3%.

Figura – Fluxograma apresentando os pacientes



Fonte: O autor, 2023.

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos que apresentavam psoríase e que necessitaram de fototerapia ou tratamento sistêmico durante o curso da doença, de todas as etnias e pertencentes a todos os grupos etários, desde que houvesse compreensão e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por parte dos mesmos.

3.1.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão para tais pacientes foram representados pelos seguintes: existência de outras doenças dermatológicas que estejam em atividade, pacientes que apresentam psoríase e que utilizam AINEs no momento da consulta, tratamento prévio com fármacos nefrotóxicos não utilizados para o tratamento da psoríase, história clínica de doenças que causam dano renal secundário não relacionado a comorbidades de psoríase, pacientes com sinais e sintomas presentes de infecção urinária, presença de febre, incapacidade de compreensão do TCLE e gestantes.

3.2 **Procedimentos**

O estudo e seus protocolos foram aprovados pelo comitê de ética e o TCLE foi obtido de todos os participantes (APÊNDICE).

Dados demográficos dos pacientes foram registrados no início do estudo. Para avaliação da gravidade da doença utilizou-se o *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) *score* revisado a partir dos prontuários dos serviços citados anteriormente. A psoríase moderada a grave é definida quando PASI > 10^9.

Para estabelecer o diagnóstico de artrite psoríasica, utilizou-se os critérios de CASPAR e avaliação pela reumatologia.

Com objetivo de mensurar o clearance de creatinina foram coletadas amostras da primeira urina da manhã de forma a quantificar a microalbuminúria e a creatinina urinária

através do exame laboratorial de *spot* urinário, que utilizou a primeira urina da manhã. Importante citar que amostras de urina não foram aceitas durante ou logo após a menstruação.

O clearance de creatinina foi calculado utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault, considerando o valor normal de 110-150 mL/min e 100-130 mL/min no sexo masculino e feminino, respectivamente; e a microalbuminúria foi definida como a proporção albumina-para-creatinina de 30 a 300 mg/g, assim como a creatinina sérica foi mensurada laboratorialmente em cada paciente, sendo considerado como valor normal de 0,5 a 1,1 mg/dL.

3.3 **Análise estatística**

3.3.1 P-valor

O resultado de cada comparação possui uma estatística chamada de p-valor. Esta estatística é que auxilia a conclusão sobre o teste realizado.

Caso esse valor seja maior que o nível de significância adotado (erro ou α), conclui-se, portanto, que a H_0 (a hipótese nula) é a hipótese verdadeira, caso contrário fica-se com H_1, a hipótese alternativa. Definiu-se para este estudo um nível de significância (quanto admite-se errar nas conclusões estatísticas, ou seja, o erro estatístico que estamos cometendo nas análises) de 0,05 (5%).

3.3.2 Observações quanto ao cálculo estatístico

Todos os intervalos de confiança construídos ao longo do estudo, foram construídos com 95% de confiança estatística.

Utilizou-se testes estatísticos paramétricos, pois testou-se a normalidade das variáveis quantitativas de desfecho principal através do teste de Kolmogorov-Smirnov ($N \geq 30$) e conclui-se que existe distribuição de normalidade.

4 RESULTADOS FINAIS

Na Tabela 2, a idade média é de 53,9 ± 3,6 anos, ou seja, a média pode variar de 50,3 a 57,5 anos com 95% de confiança estatística. O peso médio é de 82,6 ± 3,9 Kg.

Tabela 2 - Descritiva Completa para Idade e Peso

	Média	**Mediana**	**Desvio Padrão**	**CV**	**Q1**	**Q3**	**IQR**	**Min**	**Max**	**N**	**IC**
Idade	53,9	53,5	14,4	27%	44,8	64,3	19,5	14	82	60	3,6
Peso	82,6	79,6	15,3	19%	70,0	93,6	23,6	62,0	126,0	60	3,9

Legenda: coeficiente de variação (CV); 1º quartil (Q1); 3º quartil (Q3); mínimo (Min); máximo (Max); intervalo de confiança (IC).

Nota: A mediana é uma medida de posição, ela nos divide a amostra ao meio, ou seja, que 50% dos indivíduos estão acima do valor da mediana e 50% abaixo. Esta é uma estatística analisada em relação à média, pois quanto mais próximo seu valor for em relação à média, mais simétrica será a distribuição e uma distribuição assimétrica, possui uma grande variabilidade com certeza. A variabilidade é medida pelo desvio padrão. Quanto mais próximo (ou maior) esse valor for em relação à média, maior será a variabilidade, o que é ruim, pois assim não teremos uma homogeneidade dos dados. O Coeficiente de Variação (CV) é uma estatística que avalia o quanto a variabilidade representa da média. O ideal é que este índice seja o mais baixo possível (<50%), pois desta forma, teremos uma baixa variabilidade e consequentemente uma homogeneidade dos resultados. Os quartis são descritivos de posição, ou seja, não são influenciadas por valores extremos (como a média e desvio padrão). O 1º quartil (Q1) nos mostra a distribuição até 25% da amostra e o 3º quartil (Q3) mostra a distribuição até 75% da amostra.

Fonte: O autor, 2023.

Na Tabela 3, observa-se que não existe diferença estatística na distribuição do sexo e da forma de psoríase. Amostra está balanceada quanto a esses dois fatores.

Tabela 3 - Distribuição de Sexo e Forma de Psoríase

		N	**%**	**P-valor**
Sexo	Feminino	27	45,0	0,723
	Masculino	33	55,0	
Forma da Psoríase	Cutânea	28	46,7	0,465
	Cutâneo Articular	32	53,3	

Nota: Caracterização da distribuição da frequência relativa (percentuais ou prevalência) do sexo e também da forma da psoríase. Utilizamos o teste de Igualdade de Duas Proporções para comparar as frequências relativas

Fonte: O autor, 2023.

Na Tabela 4, a seguir, observa-se que em praticamente todos os fatores há diferença estatística entre os percentuais de “Sim” e “Não”. Porém, em dois fatores não há diferença estatística, são eles: “presença de artrite” e “clearance de creatinina reduzido”. Na nossa amostra, apenas 3 pacientes apresentaram microalbuminúria laboratorialmente.

Tabela 4 - Distribuição das Variáveis Tipo Sim/Não

	Sim		Não		P-valor
	N	%	N	%	
Presença de Comorbidades	39	65,0	21	35,0	0,001
Presença de HAS	22	36,7	38	63,3	0,003
Presença de Diabetes	13	21,7	47	78,3	<0,001
Presença de Outras Comorbidades	21	35,0	39	65,0	0,001
Tratamento Anterior com Fototerapia	14	23,3	46	76,7	<0,001
Tratamento Anterior com Metotrexate	36	60,0	24	40,0	0,028
Tratamento Anterior com Acitretina	16	26,7	44	73,3	<0,001
Tratamento Anterior com Ciclosporina	15	25,0	45	75,0	<0,001
Tratamento Anterior com Infliximabe	4	6,7	56	93,3	<0,001
Tratamento Anterior com Alefacepte	2	3,3	58	96,7	<0,001
Tratamento Anterior com Etanercepte	2	3,3	58	96,7	<0,001
Tratamento Anterior com Ustekinumabe	1	1,7	59	98,3	<0,001
Tratamento Anterior com Adalimumabe	7	11,7	53	88,3	<0,001
Presença de Artrite	34	56,7	26	43,3	0,144
Creatinina Urinária Elevada	4	6,7	56	93,3	<0,001
Presença de Microalbuminúria	3	5,0	57	95,0	<0,001
Creatinina Sérica Elevada	5	8,3	55	91,7	<0,001
Ureia Sérica Elevada	2	3,3	58	96,7	<0,001
Clearance Baixo	28	46,7	32	53,3	0,465

Legenda: Hipertensão arterial sistêmica (HAS).
Fonte: O autor, 2023.

Na Tabela 5, a seguir, a relação entre a psoríase cutânea e cutâneo articular com fatores qualitativos também foi abordada observando-se que existe diferença (relação estatística) entre os grupos para a distribuição de dois fatores, são eles: “Presença de HAS” e “Tratamento Anterior com Adalimumabe”. O índice positivo de HAS foi de 21,4% para psoríase cutânea contra 50,0% para forma cutâneo articular (p-valor < 0,022). Por fim, o índice positivo de “Tratamento Anterior com Adalimumabe” ficou em 0,0% para psoríase cutânea contra 21,9% para forma cutâneo articular (p-valor = 0,008). Não foi observada relação entre clearance de creatinina reduzido e creatinina sérica elevada com psoríase.

Tabela 5 - Relação entre a Psoríase Cutânea e Cutâneo Articular com Fatores Qualitativos

Fatores Qualitativos		Cutâneo Articular		Cutânea		Total		P-valor
		N	%	N	%	N	%	
Presença de Microalbuminúria	Não	30	93,8	27	96,4	57	95,0	0,635
	Sim	2	6,3	1	3,6	3	5,0	
Clearance Baixo	Não	17	53,1	15	53,6	32	53,3%	0,972
	Sim	15	46,9	13	46,4	28	46,7	
Creatinina Sérica Elevada	Não	30	93,8	25	89,3	55	91,7	0,533
	Sim	2	6,3	3	10,7	5	8,3	
Creatinina Urinária Elevada	Não	31	96,9	25	89,3	56	93,3	0,240
	Sim	1	3,1	3	10,7	4	6,7	
Presença de Comorbidades	Não	11	34,4	10	35,7	21	35,0	0,914
	Sim	21	65,6	18	64,3	39	65,0	
Presença de Diabetes	Não	24	75,0	23	82,1	47	78,3	0,503
	Sim	8	25,0	5	17,9	13	21,7	
Presença de HAS	Não	16	50,0	22	78,6	38	63,3	0,022
	Sim	16	50,0	6	21,4	22	36,7	
Presença de Outras Comorbidades	Não	21	65,6	18	64,3	39	65,0	0,914
	Sim	11	34,4	10	35,7	21	35,0	
Tratamento Anterior com Acitretina	Não	24	75,0	20	71,4	44	73,3	0,755
	Sim	8	25,0	8	28,6	16	26,7	
Tratamento Anterior com Adalimumabe	Não	25	78,1	28	100,0	53	88,3	0,008
	Sim	7	21,9	0	0,0	7	11,7	
Tratamento Anterior com Alefacepte	Não	31	96,9	27	96,4	58	96,7	0,923
	Sim	1	3,1	1	3,6	2	3,3	
Tratamento Anterior com Ciclosporina	Não	23	71,9	22	78,6	45	75,0	0,550
	Sim	9	28,1	6	21,4	15	25,0	
Tratamento Anterior com Etanercepte	Não	31	96,9	27	96,4	58	96,7	0,923
	Sim	1	3,1	1	3,6	2	3,3	
Tratamento Anterior com Fototerapia	Não	27	84,4	19	67,9	46	76,7	0,131
	Sim	5	15,6	9	32,1	14	23,3	
Tratamento Anterior com Infliximabe	Não	30	93,8	26	92,9	56	93,3	0,890
	Sim	2	6,3	2	7,1	4	6,7	
Tratamento Anterior com Metotrexate	Não	11	34,4	13	46,4	24	40,0	0,342
	Sim	21	65,6	15	53,6	36	60,0	
Tratamento Anterior com Ustekinumabe	Não	32	100,0	27	96,4	59	98,3	0,281
	Sim	0	0,0	1	3,6	1	1,7	
Ureia Sérica Elevada	Não	31	96,9	27	96,4	58	96,7	0,923
	Sim	1	3,1	1	3,6	2	3,3	
Sexo	Feminino	17	53,1	10	35,7	27	45,0	0,176
	Masculino	15	46,9	18	64,3	33	55,0	

Legenda: Hipertensão arterial sistêmica (HAS).
Fonte: O autor, 2023.

Na Tabela 6, a seguir, a relação de “Clearance de Creatinina Reduzido” com fatores qualitativos foi avaliada e observou-se que existe significância estatística na relação com “Tratamento Anterior com Acitretina”. Dessa forma, o índice positivo (resposta sim) do “Tratamento Anterior com Acitretina” ficou em 15,6% para aqueles que “não possuem clearance reduzido” contra 39,3% para aqueles “possuem clearance reduzido”.

Tabela 6 - Relação de “Clearance de Creatinina Reduzido” com Fatores Qualitativos

Fatores Qualitativos		Não Baixo		Baixo		Total		P-valor
		N	%	N	%	N	%	
Presença de Artrite	Não	14	43,8	12	42,9	26	43,3	0,944
	Sim	18	56,3	16	57,1	34	56,7	
Presença de Comorbidades	Não	14	43,8	7	25,0	21	35,0	0,129
	Sim	18	56,3	21	75,0	39	65,0	
Presença de Diabetes	Não	24	75,0	23	82,1	47	78,3	0,503
	Sim	8	25,0	5	17,9	13	21,7	
Presença de HAS	Não	21	65,6	17	60,7	38	63,3	0,694
	Sim	11	34,4	11	39,3	22	36,7	
Presença de Outras Comorbidades	Não	23	71,9	16	57,1	39	65,0	0,233
	Sim	9	28,1	12	42,9	21	35,0	
Tratamento Anterior com Acitretina	Não	27	84,4	17	60,7	44	73,3	0,039
	Sim	5	15,6	11	39,3	16	26,7	
Tratamento Anterior com Adalimumabe	Não	26	81,3	27	96,4	53	88,3	0,068
	Sim	6	18,8	1	3,6	7	11,7	
Tratamento Anterior com Alefacepte	Não	31	96,9	27	96,4	58	96,7	0,923
	Sim	1	3,1	1	3,6	2	3,3	
Tratamento Anterior com Ciclosporina	Não	23	71,9	22	78,6	45	75,0	0,550
	Sim	9	28,1	6	21,4	15	25,0	
Tratamento Anterior com Etanercepte	Não	30	93,8	28	100	58	96,7	0,178
	Sim	2	6,3	0	0,0	2	3,3	
Tratamento Anterior com Fototerapia	Não	22	68,8	24	85,7	46	76,7	0,121
	Sim	10	31,3	4	14,3	14	23,3	
Tratamento Anterior com Infliximabe	Não	31	96,9	25	89,3	56	93,3	0,240
	Sim	1	3,1	3	10,7	4	6,7	
Tratamento Anterior com Metotrexate	Não	13	40,6	11	39,3	24	40,0	0,916
	Sim	19	59,4	17	60,7	36	60,0	
Tratamento Anterior com Ustekinumabe	Não	31	96,9	28	100	59	98,3	0,346
	Sim	1	3,1	0	0,0	1	1,7	
Ureia Sérica Elevada	Não	32	100	26	92,9	58	96,7	0,124
	Sim	0	0,0	2	7,1	2	3,3	
Sexo	Feminino	18	56,3	9	32,1	27	45,0	0,061
	Masculino	14	43,8	19	67,9	33	55,0	

Legenda: Hipertensão arterial sistêmica (HAS).
Fonte: O autor, 2023.

Na Tabela 7, a seguir, na relação da “Presença de Microalbuminúria” com fatores qualitativos há resultados estatisticamente significativos quando se trata do sexo e tratamento anterior com etanercepte. Destaca-se que há somente três casos positivos de microalbuminúria no presente estudo, todos no sexo feminino. Logo, observa-se que a microalbuminúria, no estudo, não possui relação com outras comorbidades (incluindo hipertensão arterial e/ou diabetes) ou com fármacos que não sejam o etanercepte.

Tabela 7 - Relação da “Presença de Microalbuminúria” com Fatores Qualitativos

Fatores Qualitativos		Não		Sim		Total		P-valor
		N	%	N	%	N	%	
Clearance Baixo	Não	32	56,1	0	0,0	32	53,3	0,057
	Sim	25	43,9	3	100,0	28	46,7	
Creatinina Sérica Elevada	Não	52	91,2	3	100,0	55	91,7	0,592
	Sim	5	8,8	0	0,0	5	8,3	
Creatinina Urinária Elevada	Não	53	93,0	3	100,0	56	93,3	0,635
	Sim	4	7,0	0	0,0	4	6,7	
Presença de Artrite	Não	25	43,9	1	33,3	26	43,3	0,720
	Sim	32	56,1	2	66,7	34	56,7	
Presença de Comorbidades	Não	21	36,8	0	0,0	21	35,0	0,192
	Sim	36	63,2	3	100,0	39	65,0	
Presença de Diabetes	Não	45	78,9	2	66,7	47	78,3	0,615
	Sim	12	21,1	1	33,3	13	21,7	
Presença de HAS	Não	36	63,2	2	66,7	38	63,3	0,902
	Sim	21	36,8	1	33,3	22	36,7	
Presença de Outras Comorbidades	Não	38	66,7	1	33,3	39	65,0	0,238
	Sim	19	33,3	2	66,7	21	35,0	
Tratamento Anterior com Acitretina	Não	42	73,7	2	66,7	44	73,3	0,789
	Sim	15	26,3	1	33,3	16	26,7	
Tratamento Anterior com Adalimumabe	Não	51	89,5	2	66,7	53	88,3	0,230
	Sim	6	10,5	1	33,3	7	11,7	
Tratamento Anterior com Alefacepte	Não	55	96,5	3	100,0	58	96,7	0,741
	Sim	2	3,5	0	0,0	2	3,3	
Tratamento Anterior com Ciclosporina	Não	44	77,2	1	33,3	45	75,0	0,087
	Sim	13	22,8	2	66,7	15	25,0	
Tratamento Anterior com Etanercepte	Não	56	98,2	2	66,7	58	96,7	0,003
	Sim	1	1,8	1	33,3	2	3,3	
Tratamento Anterior com Fototerapia	Não	44	77,2	2	66,7	46	76,7	0,674
	Sim	13	22,8	1	33,3	14	23,3	
Tratamento Anterior com Infliximabe	Não	53	93,0	3	100,0	56	93,3	0,635
	Sim	4	7,0	0	0,0	4	6,7	
Tratamento Anterior com Metotrexate	Não	23	40,4	1	33,3	24	40,0	0,809
	Sim	34	59,6	2	66,7	36	60,0	
Tratamento Anterior com Ustekinumabe	Não	56	98,2	3	100,0	59	98,3	0,817
	Sim	1	1,8	0	0,0	1	1,7	
Ureia Sérica Elevada	Não	55	96,5	3	100,0	58	96,7	0,741
	Sim	2	3,5	0	0,0	2	3,3	
Sexo	Feminino	24	42,1	3	100,0	27	45,0	0,049
	Masculino	33	57,9	0	0,0	33	55,0	

Legenda: Hipertensão arterial sistêmica (HAS).
Fonte: O autor, 2023.

De forma complementar, na Tabela 8, a relação da “Creatinina Sérica Elevada” com fatores qualitativos foi avaliada e observa-se que não há significância estatística com comorbidades, assim como tratamento da psoríase com fármacos sistêmicos.

Tabela 8 - Relação da “Creatinina Sérica Elevada” com Fatores Qualitativos

Fatores Qualitativos		Não Elevada		Elevada		Total		P-valor
		N	%	N	%	N	%	
Presença de Artrite	Não	23	41,8	3	60,0	26	43,3	0,432
	Sim	32	58,2	2	40,0	34	56,7	
Presença de Comorbidades	Não	20	36,4	1	20,0	21	35,0	0,463
	Sim	35	63,6	4	80,0	39	65,0	
Presença de Diabetes	Não	42	76,4	5	100,0	47	78,3	0,219
	Sim	13	23,6	0	0,0	13	21,7	
Presença de HAS	Não	34	61,8	4	80,0	38	63,3	0,419
	Sim	21	38,2	1	20,0	22	36,7	
Presença de Microalbuminúria	Não	52	94,5	5	100,0	57	95,0	0,592
	Sim	3	5,5	0	0,0	3	5,0	
Presença de Outras Comorbidades	Não	37	67,3	2	40,0	39	65,0	0,221
	Sim	18	32,7	3	60,0	21	35,0	
Tratamento Anterior com Acitretina	Não	41	74,5	3	60,0	44	73,3	0,481
	Sim	14	25,5	2	40,0	16	26,7	
Tratamento Anterior com Adalimumabe	Não	48	87,3	5	100,0	53	88,3	0,396
	Sim	7	12,7	0	0,0	7	11,7	
Tratamento Anterior com Alefacepte	Não	53	96,4	5	100,0	58	96,7	0,665
	Sim	2	3,6	0	0,0	2	3,3	
Tratamento Anterior com Ciclosporina	Não	42	76,4	3	60,0	45	75,0	0,418
	Sim	13	23,6	2	40,0	15	25,0	
Tratamento Anterior com Etanercepte	Não	53	96,4	5	100,0	58	96,7	0,665
	Sim	2	3,6	0	0,0	2	3,3	
Tratamento Anterior com Fototerapia	Não	43	78,2	3	60,0	46	76,7	0,357
	Sim	12	21,8	2	40,0	14	23,3	
Tratamento Anterior com Infliximabe	Não	51	92,7	5	100,0	56	93,3	0,533
	Sim	4	7,3	0	0,0	4	6,7	
Tratamento Anterior com Metotrexate	Não	22	40,0	2	40,0	24	40,0	1,000
	Sim	33	60,0	3	60,0	36	60,0	
Tratamento Anterior com Ustekinumabe	Não	54	98,2	5	100,0	59	98,3	0,761
	Sim	1	1,8	0	0,0	1	1,7	
Sexo	Feminino	26	47,3	1	20,0	27	45,0	0,241
	Masculino	29	52,7	4	80,0	33	55,0	

Legenda: Hipertensão arterial sistêmica (HAS).
Fonte: O autor, 2023.

5 **DISCUSSÃO**

Nas Tabelas 2 e 3 descrevemos a amostra quanto à idade, peso, sexo e forma da psoríase. Particularmente, com relação à Tabela 3, verificamos que a amostra está balanceada quanto a sexo e forma da psoríase.

A Tabela 4, "Distribuição das Variáveis Tipo Sim/Não", reflete a importância da variedade de tratamentos sistêmicos utilizados no ambulatório assim como a frequência de comorbidades associadas ou não à síndrome metabólica. Tal variedade é observada inclusive nas três pacientes que apresentaram microalbuminúria, já que em sua totalidade utilizaram seis tratamentos prévios diferentes, todavia duas dessas pacientes não apresentam HAS e DM, as quais estão relacionadas à síndrome metabólica.

A Tabela 5, "Relação entre a psoríase cutânea e cutâneo articular com fatores qualitativos", demonstra relevância estatística do tratamento prévio com adalimumabe. No presente estudo não houve relato de administração de adalimumabe como tratamento prévio da psoríase nas três pacientes que apresentaram microalbuminúria, porém uma delas possui histórico de uso de etanercepte no tratamento da psoríase. Além disso, o magnésio não foi mensurado neste estudo, já que mensuração da nefrotoxicidade tubular de forma isolada não faz parte dos objetivos. Melgaço et al.[73] conduziram um estudo retrospectivo reunindo 15 pacientes que apresentavam psoríase em tratamento com fármacos biológicos (infliximabe, adalimumabe, etanercepte) com objetivo de avaliar a função renal em pacientes que apresentavam psoríase e que utilizavam fármacos biológicos. Durante o acompanhamento, a depuração da creatinina ou microalbuminúria não mudou significativamente. Os dados laboratoriais apenas mostraram uma redução significativa dos níveis de magnésio circulante.

Ainda explorando o contexto que relaciona a tríade psoríase, biológicos e alterações renais, dentre os três casos de microalbuminúria do presente estudo, o tratamento atual utilizado em dois casos é o adalimumabe, porém o clearance de creatinina de tais pacientes não apresentou alterações, não havendo déficit da taxa de filtração glomerular que justificasse interrupção imediata do tratamento e biópsia renal. Wei et al.[74] relataram um único caso de insuficiência renal aguda em um paciente que apresentava psoríase em tratamento com adalimumabe após 18 meses de uso do fármaco. Os marcadores séricos eram compatíveis com lúpus eritematoso sistêmico, todavia os sinais clássicos de nefrite lúpica não estavam presentes. A biópsia renal evidenciou nefropatia por IgA. Assim que o tratamento foi suspenso, o paciente recuperou a função renal, sugerindo que o adalimumabe representou a

causa da nefropatia. Não está claro como o adalimumabe pode causar danos renais, mas foi confirmado que a terapia prolongada com antiTNF-α induz a produção de autoanticorpos. Recentemente um relato de caso também evidenciou nefropatia por IgA induzida por adalimumabe em paciente com doença de Crohn após 4 anos de uso do fármaco[75]. Há uma paciente do presente estudo que fez uso prévio de etanercept e apresentou microalbuminúria, porém, não referiu sinais e sintomas prévios ou atuais que remetam a glomerulonefrite. Menè et al.[76] relataram o caso de um paciente com psoríase em tratamento com etanercepte. Após 5 meses de tratamento, tal paciente desenvolveu hematúria microscópica, proteinúria, insuficiência renal progressiva associada à anemia e hipertensão. A biópsia renal do paciente demonstrou uma glomerulonefrite extracapilar. Na amostra do presente estudo as pacientes com tratamento prévio e atual com infliximabe não apresentaram microalbuminúria independente da duração do tratamento. Chin et al.[77] descreveram um caso de nefropatia membranosa em paciente do sexo feminino com psoríase em tratamento com infliximabe. A correlação temporal entre o início do tratamento e o desenvolvimento da nefropatia membranosa sugeriu um possível papel do infliximabe no surgimento da doença renal. Uma resolução progressiva foi alcançada após a suspensão do fármaco. Por outro lado, a possibilidade de resolução espontânea da nefropatia membranosa não pode ser excluída[77]. Importante reconhecer que os pacientes do ambulatório de dermatologia do HUPE em uso do adalimumabe não apresentaram sinais e sintomas que denotem doenças renais, não sendo justificado a biópsia renal nos mesmos. Ochi et al.[78] relataram um paciente do sexo masculino de 60 anos, o qual já havia apresentado proteinúria e hematúria durante tratamento com adalimumabe e achados clínicos que remitiram após cessar o tratamento. Em tal paciente optou-se pelo secuquinumabe e após 5 meses de tratamento observou-se nefrite associada à disfunção renal, hematúria e proteinúria grave associada ao edema. Posteriormente, confirmado por biópsia, identificou-se nefropatia por IgA.

Desta forma, é válido mencionar que a possível associação entre síndrome nefrítica e glomerulonefrite com uso de fármacos biológicos é abordada em poucos estudos em pacientes que apresentam psoríase. Tal correlação não foi observada no estudo desenvolvido nessa dissertação.

Há 2 casos de microalbuminúria no presente estudo que ocorreram em pacientes que não apresentam HAS e DM (Quadro, a seguir), não sendo dependente de tais componentes da síndrome metabólica conforme relatado por Wan et al.[65] que compararam 143.833 pacientes com psoríase, 7.354 casos de psoríase grave e 136.529 pacientes com psoríase leve, com 689.702 pacientes não acometidos pela doença. Tais autores confirmaram associação entre o

risco de doença renal crônica e psoríase, independente de comorbidades tradicionais como diabetes mellitus, doença cardiovascular e síndrome metabólica.

Quadro - Dados das três pacientes que apresentaram microalbuminúria

Dados	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	Feminino	Feminino	Feminino
Idade	40 anos	35 anos	71 anos
IMC	28,40 (sobrepeso)	37,29 (obesidade grau II)	35,43 (obesidade grau II)
Forma da psoríase	Cutâneo-Articular	Cutânea	Cutâneo-Articular
Ano de apresentação da psoríase	2000	2005	2000
Presença de HAS e DM	Não	Não	Sim
Tratamentos prévios	Fototerapia, metotrexate e ciclosporina	Acitretin, ciclosporina e etanercepte	Metotrexate
Tratamento atual	Adalimumabe	Ustekinumabe	Adalimumabe
Clearance de creatinina alterado	Não	Não	Não
Creatinina sérica alterada	Não	Não	Não

Legenda: Índice de massa corporal (ICM); Hipertensão arterial sistêmica (HAS); Diabetes mellitus (DM).
Fonte: O autor, 2023.

Na nossa amostra de 60 pacientes a ateroesclerose não foi mencionada durante a anamnese, porém há dois pacientes com história prévia de infarto agudo do miocárdio, que não são as pacientes que apresentaram microalbuminúria. Importante ressaltar que a lesão aterosclerótica dos rins constitui uma das causas mais comuns de doença renal crônica[79] e pacientes com psoríase são conhecidos por terem um risco aterosclerótico maior devido ao dano crônico às células endoteliais justificado pela inflamação crônica[80].

No presente estudo não houve diagnóstico prévio ou atual de doença renal nos 60 pacientes da nossa amostra. Em estudo de coorte, Chi et al.[3] observaram que a psoríase grave é um fator de risco independente para incidência de doença renal crônica e doença renal em estágio terminal. Além disso, pacientes que apresentavam psoríase grave tinham duas vezes mais probabilidade de adquirir doença renal crônica e três vezes mais chances de adquirir doença renal em estágio terminal em comparação com pacientes sem psoríase.

A microalbuminúria é considerada um marcador de dano glomerular e pode ser utilizada como um preditor na nefropatia diabética ou hipertensiva[81]. A detecção precoce de dano glomerular, quando é mínimo e/ou em estágio reversível, é extremamente importante, inclusive no contexto sistêmico da psoríase. No presente estudo de 60 pacientes com psoríase

moderada a grave, apenas 3 apresentaram microalbuminúria, todavia não houve sintomas de doenças renais ou alteração no clearance de creatinina. No momento da consulta e exame laboratorial, tais pacientes não utilizavam fármacos nefrotóxicos como metotrexate e ciclosporina utilizados no tratamento da psoríase, conforme é esclarecido na Tabela 8. Estudos realizados em pacientes que apresentavam psoríase encontraram aumento da excreção urinária de albumina em psoriáticos em comparação com controles saudáveis[82-84]. Em apenas um desses estudos foram incluídos pacientes com hipertensão e diabetes mellitus[82]. Ao contrário de tais estudos, Kaftan et al.[85] não relataram uma diferença significativa na excreção urinária de albumina entre pacientes com psoríase e indivíduos saudáveis. No entanto, os autores em questão observaram uma correlação significativa entre a excreção urinária de albumina e a gravidade da psoríase. Além disso, Dervisoglu et al.[81] também revelaram uma correlação significativa entre excreção urinária de albumina e o PASI, associando a excreção urinária de albumina com a gravidade da psoríase, reforçando a hipótese de que dano glomerular subclínico pode existir em pacientes que apresentam psoríase. Vital mencionar que a prevalência da microalbuminúria corresponde a 22% em pacientes psoriáticos com doença leve e 38-42% em pacientes que apresentam lesões mais extensas de psoríase, de acordo com Szepietowski e Szepietowski apud Jiao et al. [86].

É fundamental o conhecimento da definição laboratorial de microalbuminúria na coleta de 24 horas: excreção de albumina de 30-299 mg/24 horas[86,87]. De forma adicional, a mensuração direta de albumina na urina, ao invés da mensuração da proteína total na urina, é um método mais sensível e preciso para detectar mudanças na permeabilidade glomerular[88]. Existem duas formas comuns de coleta da urina com o objetivo de mensurar a microalbuminúria laboratorialmente: urina de 24 horas e *spot* urinário. O método tradicional e de referência na mensuração de proteína presente na urina é o exame de urina de 24 horas, todavia a maioria dos estudos que associam a proteinúria ao risco de doença cardiovascular ou renal utilizam o *spot* urinário como forma de mensuração da proteinúria[89]. Além disso, a urina de 24 horas não representa um exame prático em crianças e adolescentes e até mesmo em adultos tal exame geralmente apresenta uma coleta com acurácia deficiente[89,90]. De acordo com a diretriz, o *spot* urinário é suficiente na prática clínica e coletas de urina com horários pré-determinados não são solicitados como rotina[88]. Acerca do *spot* urinário, amostras de urina randomizadas em horários pré-determinados possuem a limitação de que pode haver uma variação sistemática na excreção de albumina urinária ao longo do curso do dia. Com objetivo de evitar tal problema recomenda-se utilizar o primeiro jato urinário da manhã no *spot* urinário e tal fato proporciona uma média de tempo para excreção de albumina que

ocorre durante as horas de sono (mais ou menos 8 horas)[91,92], com as vantagens de proporcionar menor variação interindividual de albumina e obter variação equivalente à excreção urinária de albumina em 24 horas[93].

O cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) foi realizado na presente dissertação de forma complementar à mensuração da microalbuminúria. A TFG é uma propriedade fisiológica determinada pela permeabilidade e área de superfície do local de filtração da parede capilar glomerular, bem como as diferenças em pressões hidráulicas e oncóticas entre o capilar glomerular e o espaço de Bowman[87]. Desta forma, a TFG representa o parâmetro chave na avaliação clínica da função renal, e decréscimos na TFG correlacionam-se amplamente com a deterioração em outras funções do rim, incluindo produção hormonal e função metabólica[87]. O valor normal da TFG é de 120 e 96 mL/min para homens e mulheres, respectivamente[94,95]. Na prática clínica, a TFG é mais frequentemente estimada a partir dos níveis séricos dos marcadores de filtração endógenos do que mensurada de forma direta. Para tal, a creatinina sérica constitui o marcador mais disponível e utilizado com objetivo de estimar a TFG na prática clínica apresentando padronização laboratorial ampla e minimizando a variação intralaboratorial[87]. Existem equações que incorporam diversas variáveis com o objetivo de converter os níveis de marcadores de filtração para uma medida de TFG estimada. A equação de Cockcroft-Gault foi escolhida no estudo, já que não é dependente da raça, sendo compatível com a nossa amostra baseada em pacientes provenientes do Brasil, um país miscigenado. A equação de Cockcroft-Gault foi desenvolvida em 1976 e incorpora idade, sexo e peso, associada à creatinina sérica com o objetivo de estimar o clearance de creatinina. Existe um questionamento se a composição atual do corpo (em uma era dominada pela obesidade) pode diferir de composição corporal média na época que a equação foi desenvolvida[87]. A amostra apresentou 28 pacientes (46,7%) com clearance de creatinina reduzido, porém nenhum destes pacientes apresentou microalbuminúria e não desenvolveram doenças renais até o momento da nossa avaliação.

As demais equações, *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), utilizam a raça como uma variável [96].

A Tabela 6, “Relação de Clearance de Creatinina Reduzido com Fatores Qualitativos”, identificou significância estatística com tratamento prévio com acitretina, apesar do conhecimento de que este fármaco não causa efeitos adversos de cunho renal. A idade média na amostra é de 53,7 anos e há alterações renais correlacionadas com o aumento da idade

como: redução da taxa de filtração glomerular, redução do fluxo sanguíneo renal e redução da função tubular.

Ungprasert et al.[97] realizaram uma revisão sistemática selecionando 4 estudos de coorte retrospectiva incluindo 199.808 pacientes com psoríase. Tais coortes comparam o risco de incidência de doença renal crônica ou terminal em pacientes com psoríase para com pacientes sem psoríase. Essa publicação conclui que há um risco significantemente aumentado de incidência de doença renal crônica e doença renal em estágio terminal em pacientes que apresentam psoríase. No nosso estudo não houve essa observação.

Apesar do caráter observacional e transversal do nosso estudo, dentre o total de três casos de microalbuminúria, dois casos foram independentes de comorbidades dentro do contexto da síndrome metabólica da psoríase, ou seja, HAS e DM. Além disso, os três casos apresentaram prescrição prévia de fármacos nefrotóxicos: metotrexate e ciclosporina. Em um dos estudos de coorte retrospectiva selecionados pela revisão abordada anteriormente, Wan et al.[65] reuniram 143.883 pacientes que apresentavam psoríase entre 2003 e 2010 utilizando um sistema de base de dados. No estudo em questão a gravidade da doença era baseada principalmente no padrão de tratamento, sendo que a prevalência de tratamento com biológicos foi baixa. Os resultados de tal estudo sugerem associação entre psoríase moderada a grave e doença renal crônica, sendo tal associação independente de outras comorbidades comuns no contexto da psoríase, como diabetes e doenças cardiovasculares. De acordo com a coorte em questão, a associação entre psoríase grave e insuficiência renal não é impulsionada pela presença de doença articular ou associada à utilização de fármacos nefrotóxicos[65].

No presente estudo, os pacientes incluídos eram portadores de psoríase moderada a grave e não se observou a ocorrência de quaisquer doenças renais, além disso exames laboratoriais foram solicitados para um resultado mais fidedigno de possíveis alterações renais. A coorte retrospectiva publicada por Chiu et al.[98], também presente na revisão sistemática, reuniu 4.344 que apresentavam psoríase entre 2001 e 2005. Neste cenário o uso de tratamento sistêmico (assim como fototerapia) foi utilizado como marcador de gravidade, já que o estudo foi baseado apenas em dados administrativos de médicos e hospitais. Os resultados da coorte sugerem associação significativa e independente entre psoríase leve ou grave e ocorrência de glomerulonefrite e doença renal crônica, assim como um processo imunomediado no surgimento de doença renal no contexto da psoríase[98].

No nosso estudo, dentre o total de três casos de microalbuminúria, há dois casos que utilizaram ciclosporina como tratamento prévio. Yu et al.[99] reuniram 3.502 pacientes que apresentavam psoríase, em sua coorte retrospectiva de 1996 até 2010, concluindo que a

psoríase constitui um fator de risco independente para insuficiência renal e doença renal de estágio terminal, sendo correlacionada também com maior risco de insuficiência renal crônica e doença renal de estágio terminal, porém não há maior risco de doença renal em geral. Acerca do uso da ciclosporina no tratamento da psoríase, o estudo de Yu et al.[99] refere que apesar da ciclosporina gerar maior risco de doença renal em pacientes que não apresentam psoríase, o fármaco não aumenta de forma significativa o risco de doença renal em pacientes psoriáticos.

Nosso estudo não realizou correlação estatística direta entre doença renal e doença cardiovascular em pacientes psoriásicos. A coorte retrospectiva publicada por Parisi et al.[100] reuniu 48.523 pacientes que apresentavam psoríase, entre 1994 e 2009, referindo que a doença renal crônica se correlaciona ao risco de doença cardiovascular em pacientes psoriásicos. Tal estudo não mencionou o risco de doença renal em pacientes que apresentavam psoríase.

Todavia, alguns estudos não relatam associação entre psoríase e dano renal, sendo estes dois estudos retrospectivos com 109 e 753 pacientes e dois estudos caso-controle com 42 e 35 pacientes que apresentavam psoríase [81,85,101,102].

Nosso estudo não refere uma relação direta entre psoríase e dano renal após os exames laboratoriais em pacientes que apresentam psoríase moderada a grave da nossa amostra. O estudo mais recente que nega tal associação, publicado em 2017, é um caso-controle que reuniu 40 pacientes que apresentavam apenas psoríase cutânea e não utilizavam fármacos sistêmicos para tratamento da doença. Tal estudo conclui que psoríase moderada a grave de início ou agravamento nos últimos 1-2 anos em pacientes que não possuem comorbidades ou não utilizam fármacos nefrotóxicos, não apresenta maior risco de doença renal[103].

De acordo com a revisão bibliográfica, publicada em 2016, de González-Parra et al.[104] é recomendável ao menos nas formas moderadas a graves de psoríase, como nas demais doenças inflamatórias, realizar na primeira consulta e pelo menos uma vez ao ano o estudo da função renal, incluindo microalbuminúria, creatinina sérica e TFG estimada por fórmula.

O índice de massa corporal (IMC) de cada paciente que apresentou microalbuminúria foi calculado havendo dois casos de obesidade grau II e um caso de sobrepeso. Norden et al.[105] demonstram em coorte retrospectiva que há um risco maior de desenvolvimento de psoríase em pacientes com sobrepeso e obesos, havendo tendência crescente de incidência de psoríase de acordo com o nível basal de IMC, o qual é dividido em categorias (Tabela 9).

Tabela 9 - Categorias de IMC

***Status* Nutricional**	**Valor**
Abaixo do peso	15-19,9
Peso normal	20-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidade grau I	30-34,9
Obesidade grau II	35-39,9
Obesidade grau 3	≥ 40

Legenda: Índice de massa corporal (IMC).
Nota: observe que duas das três pacientes que apresentaram microalbuminúria possuem valor de IMC entre 35 e 39,9 e apenas uma das pacientes apresenta valor entre 25 e 29,9.
Fonte: adaptado de Nuttall[108].

Entretanto, constitui um problema do IMC como *index* de obesidade não ser capaz de diferenciar entre “massa corporal magra” (inclui apenas a massa muscular e exclui a massa gorda) e “massa corporal gorda”, ou seja, um paciente pode ter um IMC elevado e ter uma baixa “massa corporal gorda” e vice versa[106].

CONCLUSÕES

Com relação ao nosso objetivo geral, na amostra de 60 pacientes portadores de psoríase moderada a grave com ou sem artrite, não foi demonstrado desenvolvimento de doença renal e consequentemente não houve correlação direta entre psoríase e dano renal, utilizando o *spot* urinário como ferramenta laboratorial.

Como objetivos específicos avaliamos: a mensuração da microalbuminúria, o clearance de creatinina e o valor da creatinina sérica nos 60 pacientes. A microalbuminúria estava presente em apenas três pacientes que não desenvolveram doença renal, as quais não apresentaram clearance de creatinina baixo nem alteração no valor normal da creatinina sérica.

Todavia, o estudo apresenta as seguintes limitações: tamanho da amostra e a sua natureza transversal.

Dada a relevância do tema e presença de opiniões científicas conflitantes na literatura, a partir desse estudo sugere-se que pacientes com psoríase moderada a grave sejam submetidos à avaliação da função renal, especialmente quando for utilizar fármacos nefrotóxicos. O *spot* urinário e a creatinina sérica podem ser utilizados nessa situação e pelo menos uma vez ao ano no seguimento desses pacientes.

É importante a realização de uma coorte prospectiva que inclua um maior número de pacientes avaliados no contexto da função renal através de exames laboratoriais pertinentes.

REFERÊNCIAS

1. Ren F, Zhang M, Hao L, Sang H. Kidney involvement in psoriasis: a case-control study from China. Int Urol Nephrol [Internet]. 2017 Sep [cited 2023 Nov 15];49(11):1999-2003. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-017-1692-x

2. Khan A, Haider I, Ayub M, Humayun M. Psoriatic Arthritis Is an Indicator of Significant Renal Damage in Patients with Psoriasis: An Observational and Epidemiological Study. Int J Inflam [Internet]. 2017 Mar [cited 2023 Nov 15];2017:5217687. Available from: https://www.hindawi.com/journals/iji/2017/5217687/

3. Chi CC, Wang J, Chen YF, Wang SH, Chen FL, Tung TH. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. J Dermatol Sci [Internet]. 2015 Mar [cited 2023 Nov 15];78(3):232-8. Available from: https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811(15)00112-7/fulltext

4. Visconti L, Leonardi G, Buemi M, Santoro D, Cernaro V, Ricciardi CA, et al. Kidney disease and psoriasis: novel evidences beyond old concepts. Clin Rheumatol [Internet]. 2015 Nov [cited 2023 Nov 15];35(2):297-302. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-015-3126-4

5. Coimbra S, Oliveira H, Rocha-Pereira P, Figueiredo A, Santos-Silva A. The cross-talk between renal function, inflammation and psoriasis vulgaris. Br J Dermatol [Internet]. 2016 Sep [cited 2023 Nov 15];176(3):829-31. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.14913

6. Lebwohl M. Psoriasis. Ann Intern Med [Internet]. 2018 Apr [cited 2023 Nov 15];168(7):ITC49-ITC64. Available from: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/AITC201804030

7. Singh NP, Prakash A, Kubba S, Ganguli A, Singh AK, Sikdar S, et al. Psoriatic nephropathy-does an entity exist? Ren Fail [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Nov 15];27(1):123-7. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/JDI-42811

8. Almeida MC, Romiti R, Doche I, Valente NY, Donati A. Psoriatic scarring alopecia. An Bras Dermatol [Internet]. 2013 Nov-Dec [cited 2023 Nov 15];88(6 Suppl 1):29-31. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3875997/

9. Consenso Brasileiro de Psoríase 2020: algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2020. [cited 2023 Nov 15]; Available from: ttps://www.biosanas.com.br/uploads/outros/artigos_cientificos/152/770a01deea02365ae98071043abd3f12.pdf

10. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA [Internet]. 2020 May [cited 2023 Nov 15];323(19):1945-60. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2766169

11. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. J Dermatol [Internet]. 2021 Apr [cited 2023 Nov 15];48(6):722-31. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.15913

12. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. Lancet [Internet]. 2021 Apr [cited 2023 Nov 15];397(10281):1301-15. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32549-6/fulltext

13. Park KK, Swan JW, Eilers D, Tung R, Koo J. Woronoff ring associated with adalimumab therapy for psoriasis. Cutis [Internet]. 2014 Feb [cited 2023 Nov 15];93(2):E1-2. Available from: https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/September-2017/CT093020001_e.pdf

14. Prinz JC. The Woronoff Ring in Psoriasis and the Mechanisms of Postinflammatory Hypopigmentation. Acta Derm Venereol [Internet]. 2020 Jan [cited 2023 Nov 15];100(3):adv00031. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9128907/

15. Camargo CM, Brotas AM, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Isomorphic phenomenon of Köebner: facts and controversies. Clin Dermatol [Internet]. 2013 Nov-Dec [cited 2023 Nov 15];31(6):741-9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X13000795

16. Farber EM, Bright RD, Nall ML. Psoriasis: a questionnaire survey of 2,144 patients. Arch Dermatol [Internet]. 1968 Sep [cited 2023 Nov 15]; 98: 248–59. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/530717

17. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. Autoimmun Ver [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Nov 15];13(4-5):490-5. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997214000202

18. Elewski B, Alexis AF, Lebwohl M, Stein Gold L, Pariser D, Del Rosso J, et al. Itch: an under-recognized problem in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2019 May [cited 2023 Nov 15];33(8):1465-76. Available: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.15450

19. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF, Amerio P, Girolomoni G, Abeni D. IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences Investigators. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. Br J Dermatol [Internet]. 2004 Sep [cited 2023 Nov 15];151(3):594-9. Avalable from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2004.06093.x?sid=nlm%3Apubmed

20. Globe D, Bayliss MS, Harrison DJ. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Nov 15];7:62. Available from: https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-7-62

21. Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, Wu JJ. Psoriasis-associated itch: etiology, assessment, impact, and management. J Dermatolog Treat [Internet]. 2019 Jul [cited 2023 Nov 15];31(1):18-26. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2019.1572865

22. Stinco G, Trevisan G, Piccirillo F, Pezzetta S, Errichetti E, di Meo N, et al. Pruritus in chronic plaque psoriasis: a questionnaire-based study of 230 Italian patients. Acta Dermatovenerol Croat [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 15];22(2):122-8. Available from: https://hrcak.srce.hr/file/185497

23. Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. Curr Probl Dermatol [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Nov 15];38:1-20. Available from: https://karger.com/books/book/2658/chapter-abstract/5751408/Clinical-Spectrum-and-Severity-of-Psoriasis?redirectedFrom=fulltext

24. Arnone M, Takahashi MDF, Carvalho AVE, Bernardo WM, Bressan AL, Ramos AMC, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol [Internet]. 2019 Jun [cited 2023 Nov 15];94(2 Suppl 1):76-107. Available from: https://www.scielo.br/j/abd/a/wgPRMJJZdXbqzGbzYs8Kdyj/

25. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patrì A, Balato N, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. Clin Rheumatol [Internet]. 2016 May [cited 2023 Nov 15];35(8):1893-901. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-016-3295-9

26. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Conti A, Dapavo P, De Simone C, et al. Consensus on the management of patients with psoriatic arthritis in a dermatology setting. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2018 Jan [cited 2023 Nov 15];32(4):515-28. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.14741

27. Mahmood F, Coates LC, Helliwell PS. Current concepts and unmet needs in psoriatic arthritis. Clin Rheumatol [Internet]. 2017 Nov [cited 2023 Nov 15];37(2):297-305. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-017-3908-y

28. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. Clin Dermatol [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Nov 15];25:529-34. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X07001502

29. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1995 Jun [cited 2023 Nov 15];32:982-6. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/019096229591336X

30. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2019 Feb [cited 2023 Nov 15];80(4):1073-113. Available from: https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)33001-9/fulltext

31. Perez-Chada LM, Merola JF. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. Clin Immunol [Internet]. 2020 Mar [cited 2023 Nov 15];214:108397. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661620301741

32. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. J Dermatol [Internet]. 2021 Mar [cited 2023 Nov 15];48(6):732-40. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.15840

33. Mansouri B, Kivelevitch D, Natarajan B, Joshi AA, Ryan C, Benjegerdes K, *et al.* Comparison of Coronary Artery Calcium Scores Between Patients With Psoriasis and Type 2 Diabetes. JAMA Dermatol [Internet]. 2016 Nov [cited 2023 Nov 15];152(11):1244-53. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2546028

34. Lerman JB, Joshi AA, Chaturvedi A, Aberra TM, Dey AK, Rodante JA, et al. Coronary Plaque Characterization in Psoriasis Reveals High-Risk Features That Improve After Treatment in a Prospective Observational Study. Circulation [Internet]. 2017 Jul [cited 2023 Nov 15];136(3):263-76. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026859

35. Dauden E, Blasco AJ, Bonanad C, Botella R, Carrascosa JM, González-Parra E, et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2018 Aug [cited 2023 Nov 15];32(12):2058-73. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.15177

36. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation [Internet]. 2005 Oct [cited 2023 Nov 15];112(17):2735-52. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.105.169404

37. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. J Invest Dermatol [Internet]. 2011 Nov [cited 2023 Nov 15];132(3 Pt 1):556-62. Available from: https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)35671-2/fulltext

38. Rivers JP, Powell-Wiley TM, Dey AK, Rodante JA, Chung JH, Joshi AA, et al. Visceral Adiposity in Psoriasis is Associated With Vascular Inflammation by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Beyond Cardiometabolic Disease Risk Factors in an Observational Cohort Study. JACC Cardiovasc Imaging [Internet]. 2017 Oct [cited 2023 Nov 15];11(2 Pt 2):349-57. Available from: https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jcmg.2017.08.014

39. 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 [Internet]. 2007 Aug [cited 2023 Nov 15];167(15):1670-5. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/769848

40. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Hypertens [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Nov 15];31(3):433-42; discussion 442-3. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2013/03000/the_association_between_psoriasis_and.2.aspx

41. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm Venereol [Internet]. 2009 Dez [cited 2023 Nov 15];90(2):147-51. Available from: https://www.medicaljournals.se/acta/content/html/10.2340/00015555-0770

42. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Nov];296(14):1735-41. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/203598

43. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. J Invest Dermatol [Internet]. 2009 May [cited 2023 Nov 15];129(10):2411-8. Available from: https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)34106-3/fulltext

44. Amber T, Tabassum S. Cyclosporin in dermatology: A practical compendium. Dermatol Ther [Internet]. 2020 Sep [cited 2023 Nov 15];33(6):e13934. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13934

45. Leenen FH, Coletta E, Davies RA. Prevention of renal dysfunction and hypertension by amlodipine after heart transplant. Am J Cardiol [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 Nov 15];100(3):531-5. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002914907008533

46. Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, Reich K, Langley RG, You Y, *et al.* Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2011 Oct [cited 2023 Nov 15];67(1):76-85. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962211008449

47. Shih CM, Chen CC, Chu CK, Wang KH, Huang CY, Lee AW. The roles of lipoprotein in psoriasis. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Jan [cited 2023 Nov 15];21(3):859. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/859

48. Marsche G, Saemann MD, Heinemann A, Holzer M. Inflammation alters HDL composition and function: implications for HDL-raising therapies. Pharmacol Ther [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Nov 15];137(3):341–51. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725812002392

49. Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. J Clin Pathol [Internet]. 2008 May [cited 2023 Nov 15];61(6):697-706. Available from: https://jcp.bmj.com/content/61/6/697.long

50. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, Noe MH, Mehta NN, Gelfand JM. Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2017 Nov [cited 2023 Nov 15];78(2):315-22.e1. Available from: https://www.jaad.org/article/S0190-9622(17)32616-6/fulltext

51. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Comorbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm Venereol [Internet]. 2009 Dez [cited 2023 Nov 15];90(2):147-51. Available from: https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/7583

52. Ikumi K, Odanaka M, Shime H, Imai M, Osaga S, Taguchi O, et al. Hyperglycemia Is Associated with Psoriatic Inflammation in Both Humans and Mice. J Invest Dermatol [Internet]. 2019 Feb [cited 2023 Nov 15];139(6):1329-38.e7. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X19301174

53. Armstrong AW, Guerin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Ittu R, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2015 Mar [cited 2023 Nov 15];72(6):968-77.e2. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962215013031

54. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology [Internet]. 2012 May [cited 2023 Nov 15];55(6):2005–23. Available from: https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(12)00494-5/fulltext

55. Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, Fuxench ZCC, Carr RM, Gelfand JM. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. J Invest Dermatol [Internet]. 2017 Nov [cited 2023 Nov 15];138(4):760-7. Available from: https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(17)33097-X/fulltext

56. Xue K, Liu H, Jian Q, Liu B, Zhu D, Zhang M, *et al*. Leptin induces secretion of pro-inflammatory cytokines by human keratinocytes in vitro--a possible reason for increased severity of psoriasis in patients with a high body mass index. Exp Dermatol [Internet]. 2013 May [cited 2023 Nov 15];22(6):406-10. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/exd.12162

57. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. Exp Dermatol [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Nov 15];20(2):81-7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0625.2010.01210.x

58. Ren F, Zhang M, Hao L, Sang H. Kidney involvement in psoriasis: a case-control study from China. Int Urol Nephrol [Internet]. 2017 Sep [cited 2023 Nov 15];49(11):1999-2003. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-017-1692-x

59. Khan A, Haider I, Ayub M, Humayun M. Psoriatic Arthritis Is an Indicator of Significant Renal Damage in Patients with Psoriasis: An Observational and Epidemiological Study. Int J Inflam [Internet]. 2017 Mar [cited 2023 Nov 15];2017:5217687. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380854/

60. Visconti L, Leonardi G, Buemi M, Santoro D, Cernaro V, Ricciardi CA, *et al*. Kidney disease and psoriasis: novel evidences beyond old concepts. Clin Rheumatol [Internet]. 2015 Nov [cited 2023 Nov 15];35(2):297-302. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-015-3126-4

61. Singh NP, Prakash A, Kubba S, Ganguli A, Singh AK, Sikdar S, et al. Psoriatic nephropathy-does an entity exist? Ren Fail [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Nov 15];27(1):123-7. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/JDI-42811

62. Akoglu H, Dede F, Akoglu G, Gonul II, Odabas AR. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with psoriasis vulgaris. Ren Fail [Internet]. 2009 May [cited 2023 Nov 15];31(9):858-61. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08860220903180582

63. Tehranchinia Z, Ghanei E, Mohammadi N, Partovi-Kia M, Rahimi H, Mozafari N. No Relation between Psoriasis and Renal Abnormalities: A Case-Control Study. ScientificWorldJournal [Internet]. 2018 Feb [cited 2023 Nov 15];2018:5301631. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5828253/

64. Kim M, Ko Y, Yeo UC, Kim Y, Oh H. Psoriasis and glomerulonephritis. Clin Exp Dermatol [Internet]. 1998 Nov [cited 2023 Nov 15];23(6):295-6. Available from: https://academic.oup.com/ced/article-abstract/23/6/295/6627816?redirectedFrom=fulltext

65. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. BMJ [Internet]. 2013 Oct [cited 2023 Nov 15];347:f5961. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805477/

66. Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, Panzer U. The Th17 immune response in renal inflammation. Kidney Int [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 Nov 15];77(12):1070-5. Available from:

67. Kitching AR, Holdsworth SR. The emergence of TH17 cells as effectors of renal injury. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2011 Feb [cited 2023 Nov 15];22(2):235-8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085-2538(15)54185-9

68. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. Oncologist [Internet]. 2006 Jun [cited 2023 Nov 15];11(6):694-703. Available from: https://academic.oup.com/oncolo/article/11/6/694/6398197?login=false

69. Buemi M, Floccari F, Costa C, Caccamo C, Belghity N, Campo S, et al. Dialysis-related genotoxicity: sister chromatid exchanges and DNA lesions in T and B lymphocytes of uremic patients. Genomic damage in patients on hemodiafiltration. Blood Purif [Internet]. 2006 Nov [cited 2023 Nov 15];24(5-6):569-74. Available from: https://karger.com/bpu/article-abstract/24/5-6/569/49009/Dialysis-Related-Genotoxicity-Sister-Chromatid?redirectedFrom=fulltext

70. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. Semin Nephrol [Internet]. 2003 Sep [cited 2023 Nov 15];23(5):465-76. Available from: https://www.seminarsinnephrology.org/article/S0270-9295(03)00090-1/fulltext

71. Wolf G, Killen PD, Neilson EG. Cyclosporin A stimulates transcription and procollagen secretion in tubulointerstitial fibroblasts and proximal tubular cells. J Am Soc Nephrol [Internet]. 1990 Dec [cited 2023 Nov 15];1(6):918-22. Available from: https://journals.lww.com/jasn/abstract/1990/12000/cyclosporin_a_stimulates_transcription_and.9.aspx

72. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. Am J Transplant [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Nov 15];11(4):693-7. Available from: https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135(22)27888-5/fulltext

73. Melgaço SS, Silva GB Jr, Dantas AM, Vasconcelos AM, Siqueira VR, Vieira AP, et al. Evaluation of renal function in patients with psoriasis using immunobiologicals. An Bras Dermatol [Internet]. 2013 Jul-Aug [cited 2023 Nov 15];88(4):667-9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3760955/

74. Wei SS, Sinniah R. Adalimumab (TNF α Inhibitor) Therapy Exacerbates IgA Glomerulonephritis Acute Renal Injury and Induces Lupus Autoantibodies in a Psoriasis Patient. Case Rep Nephrol [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Nov 15];2013:812781. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3914194/

75. Bhagat Singh AK, Jeyaruban AS, Wilson GJ, Ranganathan D. Adalimumab-induced IgA nephropathy. BMJ Case Rep [Internet]. 2019 Mar [cited 2023 Nov 15];12(3):e226442. Available from: https://casereports.bmj.com/content/12/3/e226442.long

76. Menè P, Franeta AJ, Conti G, Stoppacciaro A, Chimenz R, Fede A, et al. Extracapillary glomerulonephritis during etanercept treatment for juvenile psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 2010 Mar [cited 2023 Nov 15];28(1):91-3. Available from: https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=3767

77. Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2005 Oct [cited 2023 Nov 15];20(12):2824-6. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article/20/12/2824/1924852?login=false

78. Ochi M, Toyama T, Ando M, Sato K, Kamikawa Y, Sagara A, et *al*. A case of secondary IgA nephropathy accompanied by psoriasis treated with secukinumab. CEN Case Rep [Internet]. 2019 Apr [cited 2023 Nov 15];8(3):200-4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6620223/

79. Özyilmaz A, de Jong PE, Gansevoort RT. Screening for chronic kidney disease can be of help to prevent atherosclerotic end-organ damage. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Nov 15];27(11):4046-52. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article/27/11/4046/1814795?login=false

80. Shahwan KT, Kimball AB. Psoriasis and Cardiovascular Disease. Med Clin North Am [Internet]. 2015 Sep [cited 2023 Nov 15];99(6):1227-42. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712515001315?via%3Dihub

81. Dervisoglu E, Akturk AS, Yildiz K, Kiran R, Yilmaz A. The spectrum of renal abnormalities in patients with psoriasis. Int Urol Nephrol [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Nov 15];44(2):509-14. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-011-9966-1

82. Madeddu P, Ena P, Glorioso N, Cerimele D, Rappelli A. High prevalence of microproteinuria, an early index of renal impairment, in patients with diffuse psoriasis. Nephron [Internet]. 1988 Jan [cited 2023 Nov 15];48(3):222-5. Available from: https://sci-hub.se/10.1159/000184916

83. Cecchi R, Seghieri G, Gironi A, Tuci F, Giomi A. Relation between urinary albumin excretion and skin involvement in patients with psoriasis. Dermatology [Internet]. 2009 Oct [cited 2023 Nov 15];185(2):93-5. Available from: https://karger.com/drm/article-abstract/185/2/93/109814/Relation-between-Urinary-Albumin-Excretion-and?redirectedFrom=fulltext

84. Szepietowski JC, Bielicka E, Wasik F, Kopec W, Szepietowski T. Microalbuminuria as a subclinical marker of renal impairment in subjects with psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2002 May [cited 2023 Nov 15];14(6):513-4. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1468-3083.2000.00119.x

85. Kaftan O, Kaftan B, Toppare MF, Ekşioğlu M. Renal involvement in psoriasis. Dermatology [Internet]. 2009 Oct [cited 2023 Nov 15];192(2):189-90. Available from: https://karger.com/drm/article/192/2/189/109933/Renal-Involvement-in-Psoriasis

86. Jiao Y, Xu H, Li H, Li X. Mesangial proliferative glomerulonephritis with or without IgA deposits: the morphological characters in psoriasis vulgaris. Nephron Clin Pract [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Nov 15];108(3):c221-5. Available from: https://karger.com/nec/article-abstract/108/3/c221/831079/Mesangial-Proliferative-Glomerulonephritis-with-or?redirectedFrom=fulltext

87. Vart P, Grams ME. Measuring and Assessing Kidney Function. Semin Nephrol [Internet]. 2016 Jul [cited 2023 Nov 15];36(4):262-72. Available from: https://www.seminarsinnephrology.org/article/S0270-9295(16)30032-8/fulltext

88. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International Supplements [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Nov 15];3(1):1-150. Available from: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007

89. Larkins NG, Teixeira-Pinto A, Craig JC. A narrative review of proteinuria and albuminuria as clinical biomarkers in children. J Paediatr Child Health [Internet]. 2018 Nov [cited 2023 Nov 15];55(2):136-42. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jpc.14293

90. Côté AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 Nov 15];199(6):625.e1-6. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937808006194

91. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Bakker SJ, de Zeeuw D, et al. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. Kidney Int Suppl [Internet]. 2005 Apr [cited 2023 Nov 15];(94):S28-35. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815507783

92. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2002 Apr [cited 2023 Nov 15];13(4):1034-9. Available from: https://journals.lww.com/JASN/Fulltext/2002/04000/Use_of_the_Albumin_Creatinine_Ratio_to_Detect.23.aspx

93. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2008 Dec [cited 2023 Nov 15];20(2):436-43. Available from: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2009/02000/first_morning_voids_are_more_reliable_than_spot.26.aspx

94. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. Am J Med [Internet]. 1962 Jan [cited 2023 Nov 15];32:65-79. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002934362901833

95. Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. Am J Kidney Dis [Internet]. 2021 Sep [cited 2023 Nov 15]:S0272-6386(21)00707-1. Available from: https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(21)00707-1/fulltext

96. Pai MP. Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. Adv Chronic Kidney Dis [Internet]. 2010 Sep [cited 2023 Nov 15];17(5):e53-62. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154855951000087X

97. Ungprasert P, Raksasuk S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol [Internet]. 2018 Apr [cited 2023 Nov 15];50(7):1277-83. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-018-1868-z

98. Chiu HY, Huang HL, Li CH, Yin YJ, Chen HA, Hsu ST, et al. Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. Br J Dermatol [Internet]. 2015 May [cited 2023 Nov 15];173(1):146-54. Available from: https://academic.oup.com/bjd/article-abstract/173/1/146/6616504?redirectedFrom=fulltext

99. Yu S, Tu HP, Yu CL, Lee CH, Hong CH. Is psoriasis an independent risk factor of renal disease? A nationwide retrospective cohort study from 1996 to 2010. Dermatol Sin [Internet]. 2017 [cited 2023 Nov 15];35:78-84. Available from: https://daneshyari.com/article/preview/5645893.pdf

100. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Identification and Management of Psoriasis Associated ComorbidiTy (IMPACT) project team. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. J Invest Dermatol [Internet]. 2015 Mar [cited 2023 Nov 15];135(9):2189-97. Available from: https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)39026-6/fulltext

101. Cassano N, Vestita M, Panaro M, Carbonara M, Vena GA. Renal function in psoriasis patients. Eur J Dermatol [Internet]. 2011 Mar-Apr [cited 2023 Nov 15];21(2):264-5. Available from: https://www.jle.com/fr/revues/ejd/e-docs/renal_function_in_psoriasis_patients_288444/article.phtml

102. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. J Dermatolog Treat [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Nov 15];16(5-6):319-23. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546630500335977

103. Tehranchinia Z, Ghanei E, Mohammadi N, Partovi-Kia M, Rahimi H, Mozafari N. No Relation between Psoriasis and Renal Abnormalities: A Case-Control Study. ScientificWorldJournal [Internet]. 2018 Feb [cited 2023 Nov 15];2018:5301631. Available from: https://downloads.hindawi.com/journals/tswj/2018/5301631.pdf

104. González-Parra E, Daudén E, Carrascosa JM, Olveira A, Botella R, Bonanad C, et al. En representación del Grupo de Trabajo en Inflamación Sistémica en Psoriasis. Kidney Disease and Psoriasis. A New Comorbidity? Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2016 Aug [cited 2023 Nov 15];107(10):823-9. Available from: https://www.actasdermo.org/es-linkresolver-enfermedad-renal-psoriasis-una-nueva-S0001731016301715

105. Norden A, Rekhtman S, Strunk A, Garg A. Risk of psoriasis according to body mass index: A retrospective cohort analysis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2021 Jun [cited 2023 Nov 15];86(5):1020-6. Available from: https://www.jaad.org/article/S0190-9622(21)01112-9/fulltext

106. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. Nutr Today [Internet]. 2015 Apr [cited 2023 Nov 15];50(3):117-28. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4890841/

APÊNDICE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Li o termo de consentimento livre e esclarecido para este estudo. Recebi as informações necessárias sobre a natureza, proposta e motivos da solicitação de exame de urina, sem qualquer intervenção ou procedimento associado, como parte da rotina laboratorial padrão dos pacientes portadores de psoríase. Minhas dúvidas foram devidamente esclarecidas.
2. Concordo em participar deste estudo. Durante o período em que estou em acompanhamento no ambulatorio de Psoríase, notificarei ao médico sobre qualquer outro tratamento que venha a receber.
3. Informei ao médico assistente sobre todas as doenças e medicamentos anteriores ou atuais e sobre qualquer consulta com outra especialidade.
4. A minha participação neste estudo é voluntária.
5. Concordo que os resultados do estudo podem ser comunicados à comunidade científica e publicados em revistas médicas, mantendo em sigilo o meu nome e o meu endereço.
6. Autorizo comitês de ética, autoridades regulatórias locais ou estrangeiras, a examinarem, se assim o desejarem, estes registros médicos para confirmação das informações coletadas.

Nome do paciente _____

Assinatura_____data_____

Médico_____

Eu confirmo haver pessoalmente explicado, para o indivíduo acima identificado, a natureza, o propósito e os riscos do procedimento.

ANEXO - Comitê de Ética em Pesquisa

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1336844.pdf	19/07/2019 11:42:53		Aceito
Outros	declaracaodeciencia.pdf	19/07/2019 11:42:18	FELIPE LADEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_Plat.doc	05/06/2019 11:43:46	FELIPE LADEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento.doc	05/06/2019 11:40:31	FELIPE LADEIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Assinada.pdf	05/06/2019 11:32:49	FELIPE LADEIRA DE OLIVEIRA	Aceito