



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Mariana dos Santos Pereira

**Avaliação da fibrose hepática em pacientes portadores de psoríase em uso
de metotrexato por meio da elastografia hepática transitória**

Rio de Janeiro

2024

Mariana dos Santos Pereira

Avaliação da fibrose hepática em pacientes portadores de psoríase em uso de metotrexato por meio da elastografia hepática transitória

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

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Antônio Rodrigues Terra Filho

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/ REDE SIRIUS/ CB/A

P436 Pereira, Mariana dos Santos
Avaliação da fibrose hepática em pacientes portadores de psoríase em uso de metotrexato por meio da elastografia hepática transitória / Mariana dos Santos Pereira. – 2024.
58 f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Luna Azulay-Abulafia
Coorientador: Prof. Dr. Carlos Antônio Rodrigues Terra Filho

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

1. Cirrose hepática – Diagnóstico por imagem – Teses. 2. Técnicas de imagem por elasticidade – Instrumentação – Teses. 3. Metotrexato – Efeitos adversos – Teses. 4. Psoríase – Tratamento farmacológico – Teses. I. Azulay-Abulafia, Luna. II. Terra Filho, Carlos Antônio Rodrigues. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.36-004

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

Mariana dos Santos Pereira

Avaliação da fibrose hepática em pacientes portadores de psoríase em uso de metotrexato por meio da elastografia hepática transitória

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 27 de maio de 2024.

Orientadora: Prof.^a Dra. Luna Azulay-Abulafia

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Antônio Rodrigues Terra Filho

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora: _____

Prof.^a Dra. Flávia de Freire Cássia

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Regina Casz Schechtman

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. João Carlos Regazzi Avelleira

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2024

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a todos os pacientes portadores de psoríase, que anseiam uma melhor qualidade de vida e um controle adequado do seu quadro clínico, em especial aos pacientes do ambulatório de psoríase do IDPRDA, que sempre me desafiam a aprender mais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao professor João, que depositou em mim sua confiança para que este trabalho extremamente relevante fosse realizado, além de todos os puxões de orelha que foram necessários para seu término. Ressalto que o ambulatório de psoríase do IDPRDA não existiria sem a presença marcante dele.

Agradeço também às amigas Rachel, Kleiser, Daniela, Mayara e Anália por toda ajuda, tanto física quanto psicológica, e aproveito para dizer que elas tornam os dias mais leves.

Agradeço à professora Luna, sem a qual não seria possível a realização desta defesa. Mesmo com todas as adversidades burocráticas, aceitou ingressar neste trabalho e ajudou imensamente na confecção deste.

Agradeço ainda ao professor Carlos, que topou fazer parte deste projeto, acreditando desde o início no seu potencial, e ajudando tanto na realização dos exames quanto na confecção do trabalho.

Faço uma menção de agradecimento à professora Renata, que por motivos de força maior não pôde dar continuidade no projeto, mas que foi de suma importância para sua realização.

Por fim, agradeço à minha família por sempre estarem comigo e por nunca me fazerem desistir, mesmo nos momentos mais difíceis.

Ser médico é dar de si uma grande parte. Para ser um bom médico tem de amar a profissão, tem de dar ao paciente o máximo de si. E uma coisa muito importante: em medicina, para um bom resultado terapêutico, nada melhor do que saber desenvolver uma boa relação médico-paciente. A conversa é tão boa quanto qualquer bom remédio.

Prof. Rubem David Azulay

RESUMO

PEREIRA, Mariana dos Santos. **Avaliação da fibrose hepática em pacientes portadores de psoríase em uso de metotrexato por meio da elastografia hepática transitória.** 2024. 58 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

O Metotrexato (MTX) é amplamente utilizado no tratamento da psoríase moderada a grave e artrite psoriásica. Um dos seus efeitos adversos mais preocupantes é a hepatotoxicidade, pela possibilidade de indução de cirrose hepática. Existem algumas opções para monitorização desta droga, sendo que a biópsia hepática (BH) é o padrão ouro para detecção de fibrose hepática. Alguns consensos a indicam de rotina quando se atinge a dose acumulada (DA) de 3,5 a 4g. A BH por agulha, além de ser um método invasivo, apresenta limitações técnicas. Por isso, atualmente a elastografia hepática transitória (EHT) vem sendo cada vez mais utilizada para se estimar o grau de fibrose de maneira não invasiva, com resultados confiáveis. Este trabalho tem por objetivo avaliar a presença de fibrose hepática em pacientes portadores de psoríase por meio da EHT e sua relação com a DA de MTX; correlacionar o índice de massa corpórea (IMC) de acordo com resultado da EHT; e avaliar a bioquímica hepática de acordo com o resultado da EHT. Para tal, foram selecionados pacientes com psoríase, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, em uso de MTX, fototerapia ou tratamento tópico e que não estivessem em uso de acitretina, ciclosporina ou imunobiológico. Todos foram encaminhados para a realização da EHT, num único momento durante o estudo. A EHT foi realizada utilizando-se o Fibroscan®, sendo um resultado maior ou igual a 7,9 compatível com fibrose avançada e maior ou igual a 11,5 compatível com cirrose. Avaliou-se também o parâmetro de atenuação controlada (PAC), FIB-4 e exames laboratoriais. A amostra final foi composta por 108 pacientes: 38 em uso de MTX com DA entre zero e 3,5 g; 31 em uso de MTX com DA maior que 3,5 g; e 39 que não estivessem em tratamento sistêmico para tal, como grupo controle. Não houve correlação significativa ($p=0,612$) entre a DA de MTX e o grau de fibrose hepática. Quando realizada a análise multivariada do valor da EHT com os fatores de risco, o único com significância estatística foi o IMC (coeficiente: 0,217; $p=0,026$) e, na regressão logística para o desfecho de grau de fibrose hepática, houve significância estatística, onde IMC é um fator significativo no efeito do grau de fibrose hepática (OR=1,18 com $p=0,006$). Na avaliação do modelo da bioquímica hepática de regressão logística para o desfecho de grau de fibrose hepática, não foi observado significância estatística. Portanto, deve-se levar em consideração a presença de obesidade como fator de risco para fibrose hepática, sendo este provavelmente mais importante do que a DA de MTX.

Palavras-chave: psoríase; fibrose hepática; hepatotoxicidade; metotrexato; elastografia hepática transitória; Fibroscan.

ABSTRACT

PEREIRA, Mariana dos Santos. *Evaluation of liver fibrosis in patients with psoriasis using methotrexate by transient elastography*. 2024. 58 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Methotrexate (MTX) is widely used in the treatment of moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis. One of its most worrying adverse effects is the hepatotoxicity, due to the possibility of inducing liver cirrhosis. There are some options to monitoring this drug, however liver biopsy (LB) remains the gold standard for detection of liver fibrosis. Some consensus is routinely indicate when na accumulated dose (AD) of 3.5 to 4g is reached. Needle-assisted BH is an invasive method and has technical limitations. Therefore, transient elastography (TE) is being increasingly used to estimate non-invasively the level of liver fibrosis, with reliable results. This paper aims to evaluate the presence of liver fibrosis in patients with psoriasis using TE and its relationship with AD of MTX; correlate the body mass index (BMI) according to the TE result; and evaluate liver biochemistry according to the TE result. For that, patients with psoriasis were selected, over 18 years old, of both sexes, using MTX, phototherapy or topical treatment and who were not using acitretin, cyclosporine or immunobiologicals. All were referred to undergo TE at a single moment during the study. TE was performed using Fibroscan®, with a result greater than or equal to 7.9 compatible with advanced fibrosis and greater than or equal to 11.5 compatible with cirrhosis. The controlled attenuation parameter (CAP), FIB-4 and laboratory tests were also evaluated. The final sample consisted of 108 patients: 38 using MTX with AD between zero and 3.5 g; 31 using MTX with AD greater than 3.5 g; and 39 who were not undergoing systemic treatment, as a control group. There was no significant correlation ($p=0.612$) between AD of MTX and the level of liver fibrosis. When the multivariate analysis of the TE value was carried out with the risk factors, the only one with statistical significance was the BMI (coefficient: 0.217; $p=0.026$) and, in the logistic regression for the outcome of level of liver fibrosis, there was statistical significance, with BMI being a significant factor in the effect of the level of liver fibrosis (OR=1.18 with $p=0.006$). When evaluating the liver biochemistry model of logistic regression for the outcome of level of liver fibrosis, no statistical significance was observed. Therefore, the presence of obesity must be taken into consideration as a risk factor for liver fibrosis, which is probably more important than AD of MTX.

Keywords: psoriasis; liver fibrosis; hepatotoxicity; methotrexate; transient hepatic elastography; Fibroscan.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Protocolos para monitorização hepática nos pacientes com psoríase.....	14
Gráfico 1 –	Algoritmo de seleção do estudo	24
Quadro 2 –	Estudos que avaliaram a fibrose hepática por meio da EHT	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Grau de fibrose hepática.....	20
Tabela 2 –	Parâmetro de atenuação controlada.....	21
Tabela 3 –	IMC	22
Tabela 4 –	Dados gerais	26
Tabela 5 –	Bioquímica hepática	27
Tabela 6 –	Comparação dos grupos em relação às variáveis contínuas	28
Tabela 7 –	Descritiva completa da DA de MTX	28
Tabela 8 –	Relação entre grau de fibrose hepática e grupos	29
Tabela 9 –	Relação entre PAC e grupos	29
Tabela 10 –	Relação entre grau de fibrose hepática e PAC	29
Tabela 11 –	Relação entre grau de fibrose hepática e fatores de risco	30
Tabela 12 –	Comparação entre PAC e IMC	31
Tabela 13 –	Correlação dos parâmetro quantitativos	31
Tabela 14 –	Comparação entre grau de fibrose hepática para DA, PAC e FIB-4	32
Tabela 15 –	P-valores do post-hoc do Grau de Fibrose Hepática	32
Tabela 16 –	Modelo linear multivariado para valor da EHT de forma contínua com fatores de risco	32
Tabela 17 –	Modelo linear multivariado para valor da EHT com bioquímica hepática e FIB-4	33
Tabela 18 –	Estatística de qualidade dos modelos lineares	33
Tabela 19 –	Modelo logístico multivariado para grau de fibrose hepática avançada + cirrose com fatores de risco	33
Tabela 20 –	Modelo logístico multivariado para grau de fibrose hepática avançada + cirrose com bioquímica hepática	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAD	<i>American Academy of Dermatology</i>
APRI	Índice da relação TGO sobre plaquetas
AR	Artrite reumatoide
BH	Biópsia hepática
CEP	Comitê de ética em pesquisa
DA	Dose acumulada
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM	Diabetes mellitus
DMARD	Droga modificadora de doença
EHNA	Esteato-hepatite não alcóolica
EHT	Elastografia hepática transitória
ELF	Teste aprimorado de fibrose hepática
FA	Fosfatase alcalina
FIB-4	Índice Fibrose-4
FID	Federação Internacional de Diabetes
FPI	Índice de probabilidade de fibrose
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
GGT	Gama-glutamyltransferase
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpóreo
LDH	Lactato desidrogenase
MTX	Metotrexato
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
NFS	Escore de fibrose para DHGNA
OR	<i>Odds ratio</i>
PAC	Parâmetro de atenuação controlada
PIIINP	Pró-peptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo III
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor que
>	Maior que
µg/L	Micrograma por litro
g	Gramas
Hz	Hertz
mm	Milímetro
kPa	Kilopascal
M	Média
XL	Extra grande
≤	Menor que ou igual
≥	Maior que ou igual
dB/m	Decibéis por metro
mg/dL	Miligramas por decilitro
kg/m ²	Kilogramas por metro ao quadrado
x	Multiplicação
U/L	Unidade por litro
/	Divisão
L	Litro
√	Raiz quadrada
±	Mais ou menos
+	Soma
mg	Miligramas

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	OBJETIVOS	18
1.1	Geral	18
1.2	Específicos	18
2	MATERIAL E MÉTODOS	19
2.1	Tipo do estudo	19
2.2	População	19
2.3	Critérios de inclusão	19
2.4	Critérios de exclusão	19
2.5	Protocolo do estudo	19
2.6	Elastografia hepática transitória (EHT)	20
2.7	Parâmetro de atenuação controlada (PAC)	21
2.8	Parâmetros socio-demográficos e bioquímicos	21
2.9	Índice Fibrose-4 (FIB-4)	22
2.10	Revisão da literatura	22
2.11	Aspectos éticos	22
2.12	Análise estatística	23
2.13	Exposição dos dados encontrados	23
3	RESULTADOS	24
4	DISCUSSÃO	35
5	LIMITAÇÕES	44
	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS	46
	ANEXO A – Questionário	53
	ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido	54
	ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética	56

INTRODUÇÃO

O Metotrexato (MTX) é um medicamento amplamente utilizado na dermatologia, sendo o seu principal uso no tratamento da psoríase. Os indivíduos portadores desta condição devem ser estratificados de acordo com o grau de gravidade da doença e, naqueles com psoríase moderada a grave, está indicado seu uso, desde que o paciente não apresente qualquer contra-indicação.

O MTX é um análogo ao ácido fólico que inibe competitivamente a enzima diidrofolato redutase, impedindo a formação de tetraidrofolato, com conseqüente acúmulo do poliglutamato de diidrofolato. A ausência de folatos reduzidos impede a ocorrência das reações de transferência de um carbono essenciais para a síntese *de novo* de nucleotídeos de purina e de timidilato, interrompendo a síntese de DNA e RNA¹.

É uma das drogas modificadoras de doença (DMARD) mais usadas no mundo, não apenas por sua eficácia, mas também pelo seu baixo custo e seu uso bem estabelecido por décadas¹. Vem sendo utilizado no tratamento da psoríase moderada a grave desde a década de 1950 e, apesar disso, sua hepatotoxicidade permanece como preocupação significativa em relação ao seu uso a longo prazo, pela possibilidade de indução de fibrose hepática avançada e cirrose em 19-26% dos pacientes que fazem uso da medicação, de acordo com os estudos iniciais². Contudo, uma metanálise realizada em 2015 mostrou que eventos adversos hepáticos graves nos pacientes em uso de MTX são raros³. Apesar de muito estudada, a causa desta fibrose induzida por MTX é ainda incerta.

Na indicação do MTX, indivíduos com risco de hepatotoxicidade devem ser identificados antes do início do tratamento. Fatores de risco que devem ser levados em consideração antes do uso do MTX são: história atual ou prévia de ingestão de álcool; bioquímica hepática persistentemente alterada; história familiar de doença hepática herdada; história de doença hepática, incluindo doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), hepatite B crônica e hepatite C; diabetes *mellitus* (DM); obesidade; história de exposição significativa a drogas hepatotóxicas ou químicos; falta de suplementação de folato; hiperlipidemia; e dose acumulada (DA) de MTX^{4,5,6}. Pacientes com ausência desses fatores de risco raramente desenvolvem hepatotoxicidade^{4,5,6}. Além disso, o uso de álcool é o mais frequente fator de risco associado e é estimado que ele aumente o risco de toxicidade de 2,5 para 5 vezes⁵. Considerando-se o potencial hepatotóxico do MTX, durante o tratamento, é recomendada restrição da ingestão de álcool e monitoramento da bioquímica hepática.

Dessa forma, diversos protocolos foram criados para monitorização hepática nos pacientes candidatos ao uso de MTX:

Quadro 1 – Protocolos para monitorização hepática nos pacientes com psoríase^{4,6,7,8,9}

	HOLANDES (2003)	ALEMÃO (2006)	EUA (2009)	BRITÂNICO (2008)	DINAMARQUÊS (2017)
TESTES PARA MONITORIZAÇÃO DE HEPATOTOXICIDADE	TGO, TGP, FA, GGT, albumina, bilirrubinas, LDH	TGO, TGP, FA, GGT, albumina, bilirrubinas, LDH, PIIINP	TGO, TGP, FA, albumina	TGO, TGP, FA, albumina, bilirrubinas, proteínas totais, PIIINP	Enzimas hepáticas, PIIINP
FREQUÊNCIA	Semanas 1, 2, 4, 8, 12, 18	Semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12. Depois, a cada 2-3 meses	A cada 4-12 semanas ou mais frequentemente quando usados em vez da biópsia hepática em pacientes com fatores de risco	2/2 semanas por 6 semanas após a última mudança da dose; depois, 1/1 mês até estabilização. Depois, a cada 3 meses	TGP – semana 1 e, depois, de 2/2 semanas por 2 meses. Depois, de 3/3 meses PIIINP – 6/6 meses
CONSIDERAR BIÓPSIA HEPÁTICA	Antes do início do tratamento, em pacientes com fatores de risco Se o tratamento aparentar ter longa duração, DA > 1,5g ou na suspeita de lesão hepática, consultar hepatologista para avaliar realização da biópsia hepática	Antes do início do tratamento, em pacientes com fatores de risco Se DA > 1,5g ou na suspeita de lesão hepática, consultar hepatologista para avaliar realização da biópsia hepática	Com fatores de risco: antes do início do tratamento e repetida a cada DA de 1 a 1,5g Sem fatores de risco: após DA de 3,5 a 4g.	Pode ser solicitada 3-4 meses antes do início do tratamento em pacientes com fatores de risco ou PIIINP alterado (PIIINP > 8µg/L pré-tratamento; PIIINP > 8µg/L em 2 amostras consecutivas; ou PIIINP acima do valor de referência de 1,7-4,2 µg/L em pelo menos 3 amostras no período de 12 meses)	Se Fibroscan alterado

Legenda: fosfatase alcalina (FA); gama glutamil transferase (GGT); lactato desidrogenase (LDH); pró-peptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo III (PIIINP); transaminase glutâmico oxalacética (TGO); transaminase glutâmico pirúvica (TGP); .

A hepatotoxicidade por MTX foi descrita pela 1ª vez em 1955, quando 5 crianças desenvolveram cirrose após tratamento com MTX para leucemia aguda¹⁰. Apesar do aumento do reconhecimento do dano hepático associado ao MTX, o exato mecanismo responsável pela hepatotoxicidade induzida por MTX ainda é pouco compreendido. Sendo o risco de

toxicidade por alta DA de MTX uma preocupação, a *American Academy of Dermatology* (AAD) recomendou, em 2009, biópsias hepáticas seriadas a cada DA de 1 a 1,5 g de MTX, se o paciente tiver alto risco⁶. Isso eventualmente pode resultar em múltiplas biópsias hepáticas durante a vida, aumentando-se o risco de complicações. Contudo, nem todos os estudos mostram que o risco de hepatotoxicidade aumenta com a DA⁵.

Portanto, é de grande importância a avaliação dos fatores de risco na hepatotoxicidade do MTX e o papel de outros possíveis fatores nesta. Algumas doenças estão correlacionadas com a psoríase, entre elas: obesidade, DM tipo 2 e dislipidemia. Recentemente, a DHGNA vem adquirindo muita importância entre as doenças hepáticas crônicas, principalmente por sua prevalência na população mundial. Alguns desses pacientes podem desenvolver a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), que pode evoluir para cirrose e, até mesmo, hepatocarcinoma^{11, 12}.

A DHGNA está intimamente relacionada à síndrome metabólica e, portanto, ao DM tipo 2 e à obesidade, o que aumenta o risco de fibrose hepática¹³. A associação entre psoríase e síndrome metabólica é diretamente correlacionada com a gravidade da primeira e é independente da presença de obesidade na psoríase¹⁴.

No seguimento dos pacientes em tratamento com o MTX, é de grande importância que os procedimentos utilizados não sejam somente acurados, mas também que consigam prever a frequência e a gravidade da hepatotoxicidade. Na rotina, esse acompanhamento é feito sorologicamente pelo encontro de alterações hepáticas na transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e bilirrubinas. Estas enzimas detectam doença hepática quando persistirem alteradas ou estiverem em ascensão após algumas medidas repetidas. Entretanto há casos de hepatotoxicidade com enzimas hepáticas inalteradas em alguns pacientes em uso do MTX⁴.

A biópsia hepática (BH) é recomendada como padrão-ouro para detecção de fibrose hepática¹³. No que tange a fibrose hepática induzida por MTX, a AAD indica a BH na presença de história de doença hepática significativa pré-existente e, de rotina, após DA total de 3,5 a 4 g. Contudo, isso não é um consenso em outros países. Nos protocolos holandês e alemão, por exemplo, a BH só é recomendada para: pacientes de alto risco, antes do início do MTX; quando a DA exceder 1,5 g; ou se houver suspeita de lesão hepática⁴.

A BH por agulha é um método invasivo, que, em raros casos (1-2%), pode levar a algumas complicações, como: ansiedade, dor, sangramento localizado, pneumotórax, hemotórax, peritonite, hemobilia e punção inadvertida do rim ou intestino. Apesar de algumas complicações serem potencialmente fatais, seu índice de mortalidade é extremamente baixo

(0,01-0,1%)¹¹. Apresenta ainda algumas limitações técnicas bem reconhecidas: erros amostrais são comuns (20-30%), já que muitas hepatopatias não afetam o fígado de maneira uniforme ou a amostra coletada pode ser muito pequena, representando apenas 1/50.000 do fígado^{4,5,8,15} e grande variabilidade de interpretação do resultado intra e interobservador. Além disso, os fragmentos da BH devem ser avaliados por patologistas experientes.

O tamanho destes fragmentos obtidos se relaciona diretamente com a acurácia diagnóstica. Estudos sugerem que fragmentos menores que 3 cm, muito frequentemente obtidos na prática clínica, comprometam de maneira importante as conclusões diagnósticas¹⁶. Bedossa et al mostraram que a fibrose hepática é corretamente diagnosticada em somente 65% dos casos se a biópsia for de pelo menos 15 mm e em 75% dos casos se for de pelo menos 25 mm, concluindo que o tamanho ideal deve ser de 40 mm. Contudo, mesmo em centros especializados de Hepatologia, muitas biópsias não preenchem esse critério ideal¹⁷.

Em razão dessas limitações relacionadas à BH, métodos não invasivos de detecção e monitorização de fibrose hepática são necessários para complementar o estudo do dano hepático.

A partir de 2003, relatos do uso da elastografia hepática transitória (EHT) passaram a ser publicados. Este exame é baseado na elastografia transitória unidimensional e foi proposto para avaliar a elasticidade tissular em pacientes com doenças hepáticas crônicas e estimar o grau de fibrose de maneira não invasiva, já que a rigidez hepática se correlaciona com o grau de fibrose hepática¹⁸.

A EHT é uma técnica não-invasiva que utiliza ondas elásticas e ultrassons de baixa frequência (50Hz). A velocidade de propagação da onda de ultrassom está diretamente relacionada à elasticidade, ou seja, quanto mais endurecido o tecido, mais rápida é a propagação das vibrações. Logo, quanto maior o resultado, maior o grau de fibrose do parênquima hepático⁸. A EHT mede a rigidez do fígado num volume de cerca de 10 mm de largura por 40 mm de comprimento e entre 25 e 65 mm abaixo da superfície da pele. Este volume é maior do que uma amostra de biópsia e, portanto, mais representativo do parênquima hepático.

A EHT tem baixa variabilidade inter-observador e é facilmente executável, sendo ideal para triagem ou monitorização periódica, pois pode ser realizado diversas vezes durante o seguimento dos pacientes. Contudo, apresenta como limitações: alto custo; o fato de não conseguir determinar a etiologia de fibrose ou cirrose; e a presença de ascite ou um tecido adiposo significativo, que interferem com a propagação das ondas⁸.

Na EHT, medidas não válidas ou resultados não interpretáveis ocorrem em 5% e 15% dos casos, respectivamente, sendo que o fator limitante principal é a obesidade, comum em portadores de psoríase¹².

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo Geral

Avaliar a presença de fibrose hepática em pacientes portadores de psoríase por meio da EHT e sua relação com a DA de MTX.

1.2 Objetivos Específicos

- a) Correlacionar o IMC de acordo com o resultado da EHT;
- b) Avaliar a bioquímica hepática de acordo com o resultado da EHT.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Tipo do estudo

Estudo observacional transversal

2.2 População

Pacientes com psoríase em tratamento nos ambulatórios de Psoríase do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro e no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2.3 Critérios de inclusão

Pacientes portadores de psoríase maiores de 18 anos, de ambos os sexos, qualquer forma clínica, qualquer gravidade do quadro, qualquer tempo de duração de doença, em uso de MTX, fototerapia ou de tratamento tópico.

2.4 Critérios de exclusão

Pacientes em uso de acitretina, ciclosporina ou imunobiológicos; e aqueles que não aceitarem participar ou assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

2.5 Protocolo do estudo

Foram selecionados pacientes portadores de psoríase, no período de julho de 2018 a outubro de 2022, conforme os mesmos se apresentavam para consulta nos ambulatórios supracitados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão deste estudo. Os que aceitaram participar foram encaminhados para a realização da EHT no ambulatório de Gastroenterologia da Policlínica Piquet Carneiro, unidade da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, num único momento durante o estudo. Após, os pacientes foram divididos em 3 grupos: pacientes com psoríase em uso de MTX com DA < 3,5 g; pacientes com psoríase em

uso de MTX com DA > 3,5 g; e pacientes com psoríase que não estivessem em tratamento sistêmico para tal.

2.6 Elastografia hepática transitória (EHT)

A EHT foi realizada utilizando o Fibroscan® (EchoSens, Paris, França – 2003), por um único operador, hepatologista, experiente e cego dos grupos.

O procedimento foi realizado no lobo hepático direito, através dos 9º, 10º e 11º espaços intercostais direitos. A interseção entre a linha axilar média e uma linha transversal e paralela aos rebordos costais, ao nível do apêndice xifoide, serve de ponto de referência. O paciente é colocado em decúbito dorsal, com o braço direito em máxima abdução atrás da sua cabeça. A ponta da sonda transdutora foi coberta com gel e posta sobre a pele, entre as costelas. O operador localiza uma área de fígado livre de grandes estruturas vasculares, óssea e vesícula biliar e inicia-se a aquisição dos valores até obter 10 medidas válidas. As aquisições incorretas são automaticamente descartadas pelo software, ocorrendo o mesmo se a pressão do transdutor na pele for muito intensa. A EHT foi realizada com as sondas M ou XL, de acordo com a distância entre a pele até a cápsula hepática (a sonda XL foi usada quando esta era > 2,5 cm).

A taxa de sucesso foi calculada da seguinte forma: número de medidas válidas dividido pelo número total de aquisições. O resultado foi expresso em kPa. O resultado final do teste é a média de 10 medidas bem-sucedidas, com uma taxa de sucesso de pelo menos 60% e um intervalo interquartil $\leq 30\%$ da elasticidade média. O procedimento é considerado falho se nenhum valor for obtido depois de 10 tentativas de medidas^{19,20}.

Para mensurarmos o grau de fibrose hepática, graduada em leve, avançada e cirrose, utilizamos os seguintes pontos de corte (maior acurácia para o diagnóstico de fibrose avançada e cirrose nos pacientes com DHGNA – sensibilidade de 91%, especificidade de 75% e valor preditivo positivo de 97%)²¹.

Tabela 1 – Grau de fibrose hepática

Fibrose leve	< 7,9
Fibrose avançada	7,9 - 11,4
Cirrose	$\geq 11,5$

2.7 Parâmetro de atenuação controlada (PAC)

Foi realizada utilizando-se o mesmo aparelho da EHT (Fibroscan® - EchoSens, Paris, França – 2003). O PAC foi calculado somente quando a medida da fibrose hepática foi válida e utilizando os mesmos sinais. O valor final é a mediana dos valores de PAC individuais e é expresso em dB/m. Os pontos de corte utilizados foram os seguintes²²:

Tabela 2 – Parâmetro de atenuação controlada

S0	≤ 214
S1	215 - 251
S2	252 - 295
S3	≥ 296

2.8 Parâmetros socio-demográficos e bioquímicos

Foram ainda avaliados os seguintes parâmetros: gênero, idade, raça, DA de MTX, história de ingestão alcoólica, presença de hepatite B crônica ou hepatite C, glicemia de jejum ≥ 126 e/ou história de tratamento específico para DM tipo 2²³, suplementação com ácido fólico, IMC, bioquímica hepática (TGO, TGP, GGT, FA, bilirrubinas), HDL e triglicerídeos.

A ingestão alcoólica foi calculada baseada nos protocolos da Organização Mundial de Saúde²⁴, através do risco de consumo de álcool por dia, sendo:

- a) Baixo risco – homens ≤ 40 g/dia e mulheres ≤ 20 g/dia
- b) Médio risco – homens 41-60 g/dia e mulheres 21-40 g/dia
- c) Alto risco – homens > 60 g/dia e mulheres > 40 g/dia

Se o paciente suspendeu o uso de álcool há mais de 1 ano, foi considerado baixo risco.

Com relação à hipertrigliceridemia e baixo *High Density Lipoprotein* (HDL), foram levados em consideração os critérios para síndrome metabólica do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) e da Federação Internacional de Diabetes (FID), sendo hipertrigliceridemia definida como triglicerídeos ≥ 150 mg/dL e baixo HDL como HDL < 40 mg/dL (homens) ou < 50 mg/dL (mulheres)²⁵.

Com relação ao IMC (peso em Kg dividido por altura em m²), os pacientes foram divididos nos seguintes grupos:

Tabela 3 – IMC

< 25 kg/m ²	Desnutrição ou normal
25-30 kg/m ²	Sobrepeso
> 30 kg/m ²	Obesidade

2.9 Índice Fibrose-4 (FIB-4)

O FIB-4 foi calculado a partir da idade, TGO, TGP e contagem de plaquetas, de acordo com a seguinte fórmula: $[idade \text{ (anos)} \times TGO \text{ (U/L)}] / [plaquetas \text{ (x}10^9\text{/L)} \times \sqrt{TGP \text{ (U/L)}}]$ ²⁶.

2.10 Revisão da literatura

Foi feita uma revisão bibliográfica, no período de janeiro a março de 2024, tendo como bases de dados escolhidas para a busca de artigos científicos o *PubMed*. Primeiramente, foi realizada uma consulta bibliográfica a fim de selecionar o material adequado à definição do sistema conceitual da pesquisa e sua fundamentação teórica. Como descritores para a busca, foram usados os seguintes termos: “fibrose hepática”, “hepatotoxicidade”, “metotrexato”, “fibroscan”, “elastografia hepática transitória”, “doença hepática gordurosa não alcoólica” e “psoríase”. A seguir, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão para a seleção dos artigos: disponibilização integral do estudo, data de publicação entre 2000 e 2024 e, no que tange ao idioma, textos em inglês.

2.11 Aspectos éticos

Todos os envolvidos foram inicialmente esclarecidos dos objetivos da pesquisa, bem como seus benefícios e riscos. Os que concordaram em participar assinaram o TCLE. O estudo está em consonância com a Resolução CNS 196/96 do MS. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Universidade Veiga de Almeida – Rio de Janeiro, através da Plataforma Brasil. CAAE 15390619.4.0000.5291.

2.12 Análise estatística

Para a análise estatística, foram utilizados os seguintes softwares: *Statistical Program for Social Science* versão 26 (SPSS V26, 2019), Minitab 21.2 (2022) e Excel Office 2010. As variáveis contínuas descritivas foram expressas pela sua média (\pm desvio-padrão). Ao testarmos a normalidade das variáveis quantitativas do desfecho principal através do teste de Shapiro-Wilks, concluímos que não existe distribuição de normalidade assegurada. Portanto, utilizamos testes estatísticos não paramétricos. O teste de Qui-Quadrado foi empregado para se analisar as comparações entre as variáveis qualitativas. Já o teste de Kruskal-Wallis é não paramétrico e foi utilizado para comparação de três ou mais variáveis independentes, simultaneamente, enquanto que o teste de Mann-Whitney também é não paramétrico e foi utilizado para comparação de duas amostras independentes. A correlação de Spearman foi utilizada para analisar o grau de associação entre duas ou mais variáveis quantitativas que não estão normalmente distribuídas ou se forem variáveis qualitativas ordinais. Para os coeficientes de correlação (r) foi assumido: $|0,10|$ a $|0,40|$ - correlação fraca; $|0,40|$ a $|0,60|$ - correlação moderada; e $|0,60|$ a $|1,00|$ - correlação forte. A regressão linear foi usada para uma análise quantitativa para se tentar prever uma variável (variável dependente) através de outras variáveis (independentes). Já a regressão logística foi empregada para se tentar prever a probabilidade de ocorrência da variável de interesse (variável independente) através de variável qualitativa. Com isso, utilizamos o *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95% para determinar os fatores de risco independentes para fibrose hepática. Para se determinar o nível de significância estatística, foi definido um valor de p de 0,05 (5%).

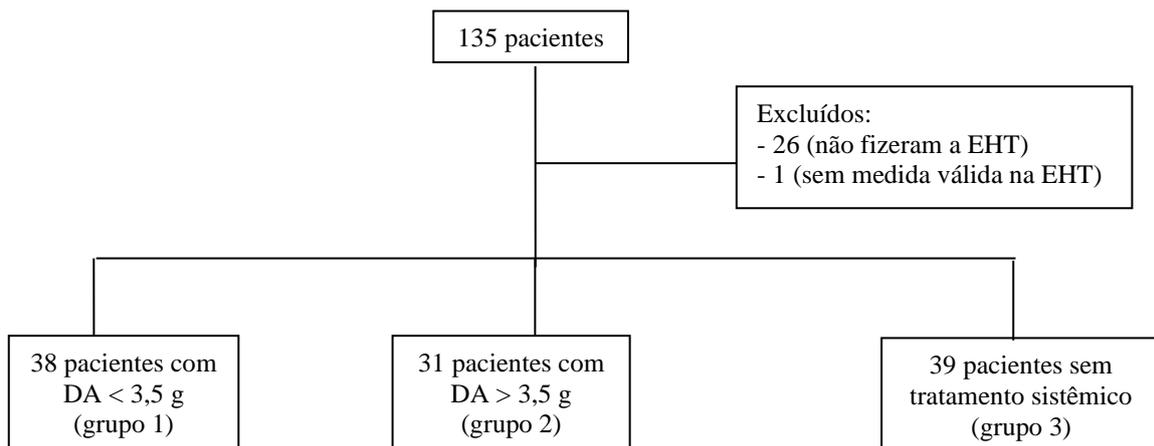
2.13 Exposição dos dados encontrados

Os dados encontrados foram expostos em tabelas, em gráficos e em planilhas do Microsoft Office Excel 2016, de forma a facilitar a visualização da informação e análise das informações.

3 RESULTADOS

A amostra inicial era composta por 135 pacientes. Desses, foram excluídos 26 pacientes, pois não compareceram na data agendada para realização da EHT, e 1 paciente por não ter se obtido medição válida da EHT, de acordo com as normas pré-estabelecidas do teste. Desta forma, a amostra final foi composta por 108 pacientes que realizaram a EHT. Estes foram divididos nos seguintes grupos: 38 pacientes com psoríase em uso de MTX com DA entre zero e 3,5 g (grupo 1); 31 pacientes com psoríase em uso de MTX com DA maior que 3,5 g (grupo 2); e 39 pacientes com psoríase que não estivessem em tratamento sistêmico para tal, como grupo controle (grupo 3).

Gráfico 1 - Algoritmo de seleção do estudo



O grupo 1 teve 38 pacientes (35,19%), o grupo 2 teve 31 pacientes (28,7%) e o grupo 3 teve 39 pacientes (36,11%). Com relação ao gênero, o grupo 1 tinha mais mulheres em relação aos homens (63,16%/36,84%), enquanto que nos grupos 2 e 3 essa relação estava invertida (grupo 2: 48,39%/51,61% e grupo 3: 46,15%/53,85%).

Com relação à raça, no grupo 1 a predominante era a parda (55,26%), enquanto que nos grupos 2 e 3 era a branca (grupo 2: 41,94% e grupo 3: 61,54%). Observamos significância estatística na raça em relação aos grupos ($p=0,015$).

A grande maioria dos pacientes apresentaram baixo risco para história de ingestão alcoólica: grupo 1 – 97,37%; grupo 2 – 96,77%; e grupo 3: 89,74%. Dos que apresentaram alto risco, dois faziam parte do grupo 3, tendo ambos uma EHT compatível com fibrose leve (valor: 6,2 kPa e 3,5 kPa); um pertencia ao grupo 1, com EHT compatível com fibrose leve (valor: 3,3 kPa); e um pertencia ao grupo 2, com EHT compatível com fibrose leve (valor: 6,8

kPa). O único paciente classificado como médio risco pertencia ao grupo 3 e teve uma EHT compatível com cirrose (valor: 13,4 kPa).

Todos os pacientes em uso de MTX fizeram a suplementação com ácido fólico, associada ao tratamento.

Com relação à história de hepatite B crônica e hepatite C, nenhum dos pacientes testados tinham essas comorbidades. Porém, em 12 pacientes essa informação era desconhecida.

Com relação à presença ou não de DM, de acordo com os parâmetros utilizados e já descritos anteriormente, a maioria dos pacientes não possuíam essa comorbidade. Os que a tinham associada dividiam-se em: 47,37% dos pacientes do grupo 1; 22,58%, do grupo 2; e 20,51%, do grupo 3. Observamos significância estatística na presença de DM em relação aos grupos ($p=0,039$).

Quando avaliamos a presença de baixo HDL, podemos ver que, nos pacientes dos grupos 2 e 3, estes foram minoria (grupo 2: 41,94% e grupo 3: 20,51%), enquanto no grupo 1, representaram metade desta população.

Com relação à hipertrigliceridemia, a minoria dos pacientes apresentava esta comorbidade: grupo 1 – 36,84%; grupo 2 – 38,71%; e grupo 3 – 30,77%.

Com relação ao IMC, este variou de 18,8 a 51,5 Kg/m², tendo uma média de $30,4 \pm 6,0$ Kg/m². O IMC do grupo 1 variou de 23,13 a 43,94 (média: $30,69 \pm 4,57$); o do grupo 2 variou de 21,62 a 48,39 (média: $30,24 \pm 7,08$); e o do grupo 3 variou de 18,78 a 51,5 (média: $30,29 \pm 6,41$). A presença de obesidade foi maior nos grupos 1 (55,26%) e 3 (56,41%).

Tabela 4 – Dados gerais

PARÂMETROS	DA < 3,5 g (GRUPO 1)	DA > 3,5 g (GRUPO 2)	CONTROLE (GRUPO 3)	P- VALOR
Pacientes, n (%)	38 (35,19%)	31 (28,7%)	39 (36,11%)	-
Idade (anos)	57,71 ±11,35	57,45 ±10,86	48,64 ±16,49	0,200
Gênero, n (%)				
Feminino	24 (63,16%)	15 (48,39%)	18 (46,15%)	0,277
Masculino	14 (36,84%)	16 (51,61%)	21 (53,85%)	
Raça, n (%)				
Branca	9 (23,68%)	13 (41,94%)	24 (61,54%)	0,015
Parda	21 (55,26%)	11 (35,48%)	9 (23,08%)	
Negra	8 (21,05%)	7 (22,58%)	6 (15,38%)	
História de ingesta alcóolica, n (%)				
Baixo risco	37 (97,37%)	30 (96,77%)	35 (89,74%)	
Médio risco	0	0	1 (2,56%)	0,687
Alto risco	1 (2,63%)	1 (3,23%)	2 (5,13%)	
Desconhecido	0	0	1 (2,56%)	
Hepatite B crônica e hepatite C, n (%)	0	0	0	-
Desconhecido, n (%)	3 (7,89%)	3 (9,68%)	6 (15,38%)	
IMC (Kg/m²)	30,69 ±4,57	30,24 ±7,08	30,29 ±6,41	
< 25 kg/m² (desnutrição ou normal), n (%)	4 (10,53%)	8 (25,81%)	9 (23,08%)	0,169
25-30 kg/m² (sobrepeso) , n (%)	13 (34,21%)	12 (38,71%)	8 (20,51%)	
> 30 kg/m² (obesidade) , n (%)	21 (55,26%)	11 (35,48%)	22 (56,41%)	
DM , n (%)				
Sim	18 (47,37%)	7 (22,58%)	8 (20,51%)	0,039
Não	20 (52,63%)	24 (77,42%)	26 (66,67%)	
Desconhecido	0	0	5 (12,82%)	
Baixo HDL, n (%)				
Sim	19 (50%)	13 (41,94%)	8 (20,51%)	0,065
Não	18 (47,37%)	18 (58,06%)	25 (64,1%)	
Desconhecido	1 (2,63%)	0	6 (15,39%)	
Hipertrigliceridemia, n (%)				
Sim	14 (36,84%)	12 (38,71%)	12 (30,77%)	0,923
Não	23 (60,53%)	19 (61,29%)	23 (58,97%)	
Desconhecido	1 (2,63%)	0	4 (10,26%)	

A bioquímica hepática está sintetizada na tabela a seguir:

Tabela 5 – Bioquímica hepática

PARÂMETROS	DA < 3,5 g (GRUPO 1)	DA > 3,5 g (GRUPO 2)	CONTROLE (GRUPO 3)
TGO, média (mínimo-máximo)	25,37 (13-52)	25,55 (13-62)	23,79 (10-104)
Desconhecido , n (%)	0	0	6 (15,38%)
TGP, média (mínimo-máximo)	26,5 (8-78)	24,8 (8-50)	24,88 (8-112)
Desconhecido , n (%)	0	0	6 (15,38%)
GGT, média (mínimo-máximo)	36,84 (10-105)	45,94 (8-281)	49,67 (8-160)
Desconhecido , n (%)	0	0	6 (15,38%)
FA, média (mínimo-máximo)	107,9 (46-389)	93,87 (46-250)	99,36 (38-316)
Desconhecido , n (%)	0	0	6 (15,38%)
BT, média (mínimo-máximo)	0,57 (0,1-1,24)	0,67 (0,21-1,22)	0,57 (0,16-1,5)
Desconhecido , n (%)	0	0	5 (12,82%)
BD, média (mínimo-máximo)	0,18 (0,07-0,6)	0,2 (0,1-0,4)	0,18 (0,05-0,4)
Desconhecido , n (%)	0	0	5 (12,82%)
BI, média (mínimo-máximo)	0,39 (0-0,93)	0,47 (0,07-1)	0,38 (0,09-1,1)
Desconhecido , n (%)	0	0	5 (12,82%)

Quando utilizamos o teste de Kruskal-Wallis para comparar os grupos com as variáveis contínuas de IMC, HDL, triglicérides e bioquímica hepática, não existe diferença estatisticamente significativa.

Tabela 6 – Comparação dos grupos em relação às variáveis contínuas

		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor
IMC	Grupo 1	30,7	30,3	4,6	38	1,5	0,484
	Grupo 2	30,2	28,7	7,1	31	2,5	
	Grupo 3	30,3	30,8	6,4	39	2,0	
HDL	Grupo 1	48,0	47,0	11,2	37	3,6	0,434
	Grupo 2	47,2	47,0	10,7	31	3,8	
	Grupo 3	51,1	52,0	14,2	33	4,8	
Triglicerídeos	Grupo 1	148,7	126,0	69,7	37	22,5	0,407
	Grupo 2	139,9	116,0	75,4	31	26,6	
	Grupo 3	156,7	100,0	122,2	35	40,5	
TGO	Grupo 1	25,4	23,5	9,3	38	2,9	0,176
	Grupo 2	25,5	22,0	11,5	31	4,1	
	Grupo 3	23,8	20,0	16,3	33	5,6	
TGP	Grupo 1	26,5	22,5	15,2	38	4,8	0,511
	Grupo 2	24,8	20,0	10,9	31	3,9	
	Grupo 3	24,9	19,0	19,2	33	6,5	
GGT	Grupo 1	36,8	35,0	20,3	38	6,5	0,638
	Grupo 2	45,9	32,0	51,7	31	18,2	
	Grupo 3	49,7	42,0	41,0	33	14,0	
FA	Grupo 1	107,9	90,0	64,6	38	20,5	0,161
	Grupo 2	93,9	76,0	51,5	31	18,1	
	Grupo 3	99,4	72,0	64,3	33	21,9	
BT	Grupo 1	0,570	0,50	0,275	38	0,087	0,227
	Grupo 2	0,665	0,70	0,278	31	0,098	
	Grupo 3	0,566	0,50	0,268	34	0,090	
BD	Grupo 1	0,184	0,14	0,109	38	0,035	0,369
	Grupo 2	0,198	0,20	0,077	31	0,027	
	Grupo 3	0,184	0,18	0,095	34	0,032	
BI	Grupo 1	0,386	0,34	0,232	38	0,074	0,241
	Grupo 2	0,466	0,50	0,246	31	0,086	
	Grupo 3	0,383	0,32	0,212	34	0,071	

Legenda: intervalo de confiança (IC); número (N)

Com relação à DA de MTX, esta variou de 195 a 3446 mg no grupo 1, com uma média de 1825,53 mg (\pm 940,9). Já no grupo 2, variou de 3586 a 7231 mg, com uma média de 5286,26 mg (\pm 1100,65).

Tabela 7 – Descritiva completa da DA de MTX

DA de MTX	
Média	3.380
Mediana	3.193
Desvio Padrão	2.006
CV	59%
Q1	1.600
Q3	4.942
Mínimo	195
Máximo	7.231
IC	473

Legenda: coeficiente de variação (CV); 1º quartil (Q1); 3º quartil (Q3); intervalo de confiança (IC)

Com relação ao grau de fibrose hepática estimada pela EHT, tem-se: no grupo 1, o valor variou de 2,3 a 45,7 (média: $7,02 \pm 6,93$); no grupo 2, variou de 3,2 a 22,3 (média: $7,1 \pm 3,61$); e no grupo 3, variou de 2,7 a 20,7 (média: $6,35 \pm 3,77$). Quando realizada a correlação por meio do teste Qui-Quadrado, observamos um p-valor de 0,556 (sem significância estatística).

Tabela 8 – Relação entre grau de fibrose hepática e grupos

GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA	DA < 3,5 g (GRUPO 1)	DA > 3,5 g (GRUPO 2)	CONTROLE (GRUPO 3)	P-valor
Leve, n (%)	31 (81,58%)	23 (74,19%)	33 (84,62%)	0,556
Avançada, n (%)	5 (13,16%)	5 (16,13%)	2 (5,13%)	
Cirrose, n (%)	2 (5,26%)	3 (9,68%)	4 (10,25%)	

Com relação ao PAC estimada pela EHT, tem-se: no grupo 1, o valor do PAC variou de 116 a 364 (média: $233,45 \pm 56,6$); no grupo 2, variou de 143 a 371 (média: $231,19 \pm 57,9$); e no grupo 3, variou de 130 a 367 (média: $228,92 \pm 58,9$). Quando realizada a correlação por meio do teste Qui-Quadrado, observamos um p-valor de 0,683 (sem significância estatística).

Tabela 9 – Relação entre PAC e grupos

PAC	DA < 3,5 g (GRUPO 1)	DA > 3,5 g (GRUPO 2)	CONTROLE (GRUPO 3)	P-valor
S0, n (%)	12 (31,58%)	14 (45,16%)	17 (43,59%)	0,683
S1, n (%)	16 (42,11%)	7 (22,58%)	11 (28,21%)	
S2, n (%)	4 (10,53%)	5 (16,13%)	4 (10,25%)	
S3, n (%)	6 (15,78%)	5 (16,13%)	7 (17,95%)	

Analisando a relação do PAC com o grau de fibrose, temos que o índice de fibrose leve ficou em 93%, 82,4%, 76,9% e 50%, respectivamente de S0 a S3; a fibrose avançada ficou em 2,3%, 8,8%, 15,4% e 33,3% respectivamente de S0 a S3; e o índice de cirrose foi de 4,7%, 8,8%, 7,7% e 16,7%. Quando realizada a correlação por meio do teste Qui-Quadrado, observamos um p-valor de 0,011 (significância estatística).

Tabela 10 – Relação entre grau de fibrose hepática e PAC

GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA		S0		S1		S2		S3		P-valor
		N	%	N	%	N	%	N	%	
GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA	Leve	40	93%	28	82,4%	10	76,9%	9	50%	0,011
	Avançada	1	2,3%	3	8,8%	2	15,4%	6	33,3%	
	Cirrose	2	4,7%	3	8,8%	1	7,7%	3	16,7%	

Quando correlacionamos o grau de fibrose hepática com o IMC, temos que a maioria dos pacientes apresentou fibrose leve. Porém, 12 pacientes apresentaram fibrose avançada e 9 pacientes apresentaram cirrose, sendo que eram obesos (IMC > 30) 10 pacientes (83,33%) e 9 pacientes (100%), respectivamente. Observamos significância estatística na correlação entre tais grupos (p=0,001).

Com relação à DM, observamos que a maioria dos pacientes não apresentavam essa comorbidade. Entretanto, dentre os portadores de DM, 21 (24,14%) apresentavam fibrose leve; 6 (50%), fibrose avançada; e 6 (66,67%), cirrose. Observou-se significância estatística (p=0,016).

Já com relação à história de ingestão alcoólica, somente 1 paciente apresentou cirrose e foi classificado como médio risco e os 4 pacientes alto risco apresentaram fibrose leve (p=0,018).

Tanto baixo HDL quanto hipertrigliceridemia não apresentaram significância estatística na correlação entre as variáveis qualitativas.

Tabela 11 – Relação entre grau de fibrose hepática e fatores de risco

PARÂMETROS	LEVE	AVANÇADA	CIRROSE	P-valor
Pacientes, n (%)	87 (80,56%)	12 (11,11%)	9 (8,33%)	-
IMC, n (%)				
< 25	20 (22,99%)	1 (8,33%)	0	0,001
25-30	32 (36,78%)	1 (8,33%)	0	
> 30	35 (40,23%)	10 (83,33%)	9 (100%)	
DM, n (%)				
Sim	21 (24,14%)	6 (50%)	6 (66,67%)	0,016
Não	61 (70,11%)	6 (50%)	3 (33,33%)	
Desconhecido	5 (5,75%)	0	0	
História de ingestão alcoólica, n (%)				
Baixo risco	82 (94,25%)	12 (100%)	8 (88,89%)	0,018
Médio risco	0	0	1 (11,11%)	
Alto risco	4 (4,6%)	0	0	
Desconhecido	1 (1,15%)	0	0	
Baixo HDL, n (%)				
Sim	28 (32,18%)	6 (50%)	6 (66,67%)	0,061
Não	53 (60,92%)	6 (50%)	2 (22,22%)	
Desconhecido	6 (6,9%)	0	1 (11,11%)	
Hipertrigliceridemia, n (%)				
Sim	28 (32,18%)	6 (50%)	4 (44,44%)	0,504
Não	54 (62,07%)	6 (50%)	5 (55,56%)	
Desconhecido	5 (5,75%)	0	0	

Quando realizada a correlação entre o PAC e o IMC, por meio do teste de Kruskal-Wallis, observamos que existe diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabela 12 – Comparação entre PAC e IMC

IMC	PAC			
	S0	S1	S2	S3
Média	27,35	30,64	32,06	36,13
Mediana	27,18	30,03	32,43	35,73
Desvio Padrão	4,75	4,86	5,28	6,67
N	43	34	13	18
IC	1,42	1,63	2,87	3,08
P-valor	<0,001			

Com relação ao FIB-4, encontramos no grupo 1 uma variação de 0,21 a 3,83 (média: $1,14 \pm 0,7$), com 2 desconhecidos (5,26%); no grupos 2, de 0,3 a 3,12 (média: $1,48 \pm 0,78$), com 1 desconhecido (3,23%); e no grupo 3, de 0,23 a 2,22 (média: $0,96 \pm 0,51$), com 7 desconhecidos (17,95%).

Ao analisarmos o grau de correlação entre os fatores quantitativos, por meio da Correlação de Spearman, averiguamos que existem correlações estatisticamente significativas: a DA de MTX tem uma correlação fraca com o FIB-4 ($r=0,304$ e $p=0,002$); o IMC tem uma correlação fraca com triglicérides ($r=0,265$ e $p=0,007$), TGP ($r=0,205$ e $p=0,039$), GGT ($r=0,216$ e $p=0,029$), valor da EHT ($r=0,377$ e $p < 0,001$) e uma correlação moderada com o CAP ($r=0,528$ e $p < 0,001$); e o PAC tem uma correlação moderada com o valor da EHT ($r=0,414$ e $p < 0,001$).

Tabela 13 – Correlação dos parâmetros quantitativos

		Idade	DA de MTX	IMC	HDL	TG	TGO	TGP	GGT	FA	BT	BD	BI	Valor EHT	PAC
DA de MTX	Corr (r)	0,242													
	P-valor	0,012													
IMC	Corr (r)	0,004	-0,098												
	P-valor	0,971	0,312												
HDL	Corr (r)	0,048	-0,137	-0,064											
	P-valor	0,635	0,171	0,524											
TG	Corr (r)	0,228	0,050	0,265	-0,207										
	P-valor	0,021	0,614	0,007	0,038										
TGO	Corr (r)	0,128	0,157	0,100	-0,058	0,119									
	P-valor	0,202	0,116	0,318	0,567	0,237									
TGP	Corr (r)	-0,045	0,094	0,205	-0,078	0,122	0,667								
	P-valor	0,656	0,346	0,039	0,443	0,226	<0,001								
GGT	Corr (r)	0,035	-0,129	0,216	-0,027	0,246	0,340	0,437							
	P-valor	0,725	0,198	0,029	0,792	0,013	<0,001	<0,001							
FA	Corr (r)	0,181	-0,015	0,020	-0,024	-0,087	0,079	0,072	0,178						
	P-valor	0,068	0,881	0,842	0,812	0,386	0,430	0,474	0,073						
BT	Corr (r)	-0,020	0,145	-0,054	-0,050	-0,009	0,290	0,141	0,052	0,016					
	P-valor	0,841	0,143	0,588	0,624	0,929	0,003	0,158	0,603	0,877					
BD	Corr (r)	-0,032	0,131	-0,082	0,014	-0,179	0,090	-0,097	0,009	0,011	0,659				
	P-valor	0,751	0,186	0,412	0,889	0,071	0,366	0,333	0,932	0,914	<0,001				

BI	Corr (r)	-0,055	0,125	-0,044	-0,060	0,021	0,315	0,230	0,033	-0,015	0,914	0,357			
	P-valor	0,581	0,209	0,658	0,554	0,833	0,001	0,020	0,745	0,884	<0,001	<0,001			
Valor EHT	Corr (r)	0,070	0,164	0,377	-0,170	0,151	0,134	0,240	0,271	0,171	-0,188	-0,206	-0,189		
	P-valor	0,471	0,089	<0,001	0,090	0,127	0,180	0,015	0,006	0,085	0,057	0,037	0,056		
PAC	Corr (r)	0,137	0,030	0,528	0,010	0,233	0,169	0,328	0,262	0,081	-0,073	-0,137	-0,051	0,414	
	P-valor	0,156	0,761	<0,001	0,923	0,018	0,090	0,001	0,008	0,417	0,466	0,168	0,610	<0,001	
FIB-4	Corr (r)	0,688	0,304	-0,094	0,050	0,158	0,397	-0,068	0,086	0,085	0,212	0,136	0,141	0,088	0,014
	P-valor	<0,001	0,002	0,358	0,625	0,119	<0,001	0,503	0,398	0,406	0,036	0,182	0,166	0,388	0,894

Quando realizada a comparação entre o grau de fibrose hepática com a DA de MTX, o PAC e o FIB-4, por meio do teste de Kruskal-Wallis e do Mann-Whitney no post-hoc, não encontramos diferença estatisticamente significativa para a DA de MTX ($p=0,612$) e para o FIB-4 ($p=0,069$), mas encontramos diferença estatisticamente significativa para o PAC ($p=0,001$). Ao se realizar o post-hoc do grau de fibrose hepática, verificamos que a diferença ocorre entre fibrose leve (média: 1,118) em comparação com fibrose avançada (média: 1,448), com $p<0,001$.

Tabela 14 – Comparação entre grau de fibrose hepática para DA, PAC e FIB-4

GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor
DA de MTX	Leve	2.093	1.250	2.307	87	485	
	Avançada	2.651	2.249	2.359	12	1.335	0,612
	Cirrose	2.152	2.690	2.122	9	1.386	
PAC	Leve	220,8	220	53,1	87	11,2	
	Avançada	285,5	290	51,7	12	29,3	0,001
	Cirrose	258,7	242	58,9	9	38,5	
FIB-4	Leve	1,118	0,950	0,662	78	0,147	
	Avançada	1,448	1,415	0,607	12	0,344	0,069
	Cirrose	1,464	1,290	1,041	8	0,722	

Tabela 15 – P-valores do post-hoc do Grau de Fibrose Hepática

		Leve	Avançada
PAC	Avançada	<0,001	
	Cirrose	0,061	0,286

Quando realizada a análise multivariada, observamos que, no modelo que correlaciona o valor da EHT com os fatores de risco, o único com significância estatística foi o IMC, com coeficiente de 0,217 ($p=0,026$). Por ser um coeficiente positivo, temos que, com o aumento do IMC, temos um aumento do valor da EHT.

Tabela 16 – Modelo linear multivariado para valor da EHT de forma contínua com fatores de risco

	Coef. (B)	Teste T	P-valor
Ingesta Alcoólica	-0,974	-0,436	0,664
DM	1,590	1,457	0,149
IMC	0,217	2,261	0,026
HDL	-0,050	-1,185	0,239
Triglicérides	0,006	1,022	0,309

Quando realizada a análise multivariada, no modelo que correlaciona o valor de EHT com a bioquímica hepática, temos os seguintes fatores significantes: TGP (coeficiente = 0,112 e $p=0,039$), FA (coeficiente = 0,026 e $p=0,002$) e FIB-4 (coeficiente = 2,435 e p -valor = 0,006).

Tabela 17 – Modelo linear multivariado para valor da EHT com bioquímica hepática e FIB-4

	Coef. (B)	Teste T	P-valor
TGO	-0,143	-1,866	0,065
TGP	0,112	2,099	0,039
GGT	0,003	0,210	0,834
FA	0,026	3,149	0,002
BT	18,891	0,168	0,867
BD	-4,427	-0,039	0,969
BI	-25,618	-0,228	0,820
FIB-4	2,435	2,812	0,006

Ambos os modelos são significantes, com R^2 de 11,3% e 28,9%, de acordo com o ANOVA para avaliar a qualidade dos modelos lineares:

Tabela 18 – Estatística de qualidade dos modelos lineares

	ANOVA	R²
Fatores de Risco	0,008	11,3%
Bioquímica Hepática	<0,001	28,9%

Na avaliação do modelo de regressão logística para o desfecho de grau de fibrose hepática, categorizamos esta em: a) leve e b) avançada + cirrose. Nesta avaliação, observamos significância estatística para o modelo dos fatores de risco, onde IMC é um fator significativo no efeito do grau de fibrose hepática (OR=1,18 com $p=0,006$). Já no modelo da bioquímica hepática, não observamos significância estatística.

Tabela 19 – Modelo logístico multivariado para grau de fibrose hepática avançada + cirrose com fatores de risco

	Coef. (B)	P-valor	Odds Ratio		
			OR	Limite Inferior	Limite Superior
Ingesta Alcoólica	0,507	0,685	1,66	0,14	19,16
DM	1,199	0,067	3,32	0,92	11,94
IMC	0,165	0,006	1,18	1,05	1,33
HDL	-0,012	0,641	0,99	0,94	1,04
Triglicerídeos	-0,005	0,211	1,00	0,99	1,00

Tabela 20 – Modelo logístico multivariado para grau de fibrose hepática avançada + cirrose com bioquímica hepática

	Coef. (B)	P-valor	Odds Ratio		
			OR	Limite Inferior	Limite Superior
TGO	-0,019	0,660	0,98	0,90	1,07
TGP	0,037	0,215	1,04	0,98	1,10
GGT	-0,0013	0,870	1,00	0,98	1,01
FA	0,0073	0,091	1,01	1,00	1,02
BT	468,1	1,000	*	*	*
BD	-469,3	1,000	*	*	*
BI	-468,4	1,000	*	*	*
FIB-4	0,667	0,177	1,95	0,74	5,12

4 DISCUSSÃO

A psoríase é uma doença inflamatória, imunomediada, crônica, envolvendo múltiplos órgãos e sistemas, afetando aproximadamente 2-3% dos adultos de países ocidentais²⁷. Sua associação com a síndrome metabólica (obesidade central, resistência insulínica, hipercolesterolemia, aterosclerose, HAS e doenças cardiovasculares) é bem estabelecida. É ainda incerto se ela é um fator predisponente ou uma consequência dessas condições²⁸.

Os regimes de tratamento que contém MTX são classificados como: alta-dose, intermediário e baixa-dose, determinado pela dose por unidade de área da superfície corpórea. No caso do tratamento da psoríase, utilizam-se do regime de baixa-dose, com $< 50\text{mg}/\text{m}^2$ ⁵.

Em baixas doses, o MTX apresenta uma ação anti-inflamatória, através da modulação da sinalização da adenosina, enquanto que em altas doses ele inibe a síntese do ácido fólico nas células cancerígenas. Nos hepatócitos, a folipoliglutamato sintetase converte o MTX em poliglutamatos de MTX. Estes são gatilhos de vários eventos patológicos intracelulares relacionados com inflamação, estresse oxidativo, fibrose e apoptose. Sua administração pode causar necrose hepatocelular aguda, colestase, hiperplasia regenerativa nodular, fibrose/cirrose, esteatose macrovesicular tipo DHGNA e esteato-hepatite²⁹.

A doença hepática é uma causa importante de morbidade e mortalidade mundial. Quando alcança estágios avançados, aumenta-se o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, descompensação e mortalidade³⁰.

Estudos iniciais de MTX no tratamento de psoríase mostraram uma alta prevalência de hepatotoxicidade, com fibrose ocorrendo em mais de 50% e cirrose em mais de 20% dos casos³¹. Porém, essa associação foi estabelecida com base no uso continuado do MTX em altas doses e com curto intervalo de tempo entre estas (por exemplo: diariamente). A associação da hepatotoxicidade com baixas doses e terapia semanal de MTX é muito menos robusta, apesar de muitos estudos reportarem que fibrose avançada é pouco provável de ocorrer em pacientes que recebam menos de 1,5 g de DA na ausência de outros fatores de risco⁵. Isso sugere que a frequência da dose, ao contrário da DA, seja mais significativa no risco de hepatotoxicidade.

Estudos mais atuais mostram que a prevalência de fibrose hepática significativa em usuários de MTX é estimada em 5% (0-33%) e de cirrose em 1-2% (0-26%)^{8,32}. Uma revisão sistemática em pacientes recebendo MTX por longo período e em baixas doses (DA de MTX

variou de 1,3 a 5,3 g) mostrou que 33% dos pacientes com psoríase tiveram progressão da doença hepática⁴.

Dawwas et al avaliaram 158.904 adultos que foram listados e/ou submetidos a transplante hepático nos EUA, durante um período de 24 anos, e demonstraram que somente 117 (0,07%) foram causados pelo uso de MTX, sugerindo então que a doença hepática avançada causada pelo MTX em baixas doses é uma forma rara de doença hepática. Além disso, este estudo mostra que a injúria hepática induzida pelo MTX tem um perfil de fatores de risco similar ao da EHNA, com um fenótipo caracterizado por predominância de caucasianos de meia-idade e alta prevalência de DM e HAS e aumento do IMC².

O consumo de álcool, obesidade e DM são considerados os mais importantes fatores de risco para a progressão de dano hepático induzido por MTX²⁹ e eles ocorrem mais frequentemente em pacientes com psoríase quando comparados a população geral⁴.

Neste presente estudo, não houve correlação significativa ($p=0,612$) entre a DA de MTX e o grau de fibrose hepática na EHT, mesmo com alguns pacientes apresentando altas DA, chegando a 7.231 mg, bem acima dos níveis de corte para biópsia hepática nos protocolos existentes atuais. Além disso, houve presença de fibrose avançada (5,13%) e cirrose (10,25%) diagnosticadas pela EHT no grupo controle, em comparação com os grupos de DA < 3,5 g (13,16% e 5,26%, respectivamente) e DA > 3,5g (16,13% e 9,68%, respectivamente). Este achado foi compatível com diversos outros estudos acerca do tema, que utilizaram a EHT como método não-invasivo para avaliação de fibrose hepática, sintetizados na tabela abaixo.

Quadro 2 – Estudos que avaliaram a fibrose hepática por meio da EHT³³⁻⁴⁴

ESTUDO	AMOSTRA	DA DE MTX	PONTO DE CORTE PARA FIBROSE HEPÁTICA NA EHT	OUTROS MÉTODOS	CONCLUSÃO
Barbero-Villares A et al. 2011 ³³	53 pacientes: 17 com AR, 18 com doença inflamatória intestinal e 18 com psoríase	Média: 1805mg (30-5763mg)	F2: 7,1 F3: 9,5 F4: 14,5	-	Não encontrou significância estatística com a DA de MTX e fibrose hepática, nem entre as doenças.
Lynch M et al. 2014 ³⁴	77 pacientes com psoríase	Média: 2600 mg (130-19100 mg)	7,1 para fibrose significativa	-	Houve correlação de resultados alterados da EHT com IMC e idade. Entretanto, a duração do tratamento, DA de MTX, consumo de álcool e gênero não tiveram significativa correlação com resultados anormais de EHT
Pongpit J et	165 pacientes com	Dividiu em 2	7 para fibrose	Ultrassom	Circunferência da cintura, DM

al. 2016 ³⁵	psoríase	grupos: ≤ 1500 mg e > 1500 mg	significativa; 9,5 para fibrose avançada; e 13 para cirrose	abdominal	e TGO foram fatores de risco independentes. A DA de MTX não teve significância estatística.
Rongngern P et al. 2017 ³⁶	41 pacientes com psoríase em uso de MTX	Média: 1650 mg (800-8000 mg)	7,1	Biópsia hepática	A DA de MTX e síndrome metabólica não foram associados com fibrose hepática significativa.
Maybury CM et al. 2019 ³⁷	333 pacientes com psoríase (85 em uso de MTX)	-	7 para qualquer fibrose hepática e 8,7 para fibrose hepática avançada	-	A exposição ao MTX não foi associada com fibrose avançada. Obesidade abdominal e resistência insulínica foram associados com fibrose avançada.
Cervoni JP et al. 2020 ³⁸	131 pacientes: 66 com psoríase, 40 com AR e 25 com doença de Crohn (63% receberam MTX)	Média: 1575 mg (280-15000mg)	7,1 para fibrose significativa	Fibrotest, Forns index, APRI, FPI, Hepascore, FIB-4 e NFS	O risco de fibrose significativa foi relacionada com idade, sexo masculino e presença de síndrome metabólica, e não com o MTX.
Mahajan R et al. 2020 ³⁹	134 pacientes com psoríase	Média: 890 mg (0-5200 mg)	7 para fibrose significativa e 9 para fibrose avançada	FIB-4	Não encontrou associação com a DA de MTX e presença de fibrose significativa. Encontrou associação entre o sexo feminino e síndrome metabólica com fibrose significativa.
Neema S et al. 2020 ⁴⁰	82 pacientes com psoríase	Dividido em 2 grupos: < 1500 mg e > 1500 mg	7	-	A DA de MTX não foi estatisticamente significativa. A fibrose hepática foi associada com síndrome metabólica.
Lee JHM et al. 2022 ⁴¹	117 pacientes com psoríase (61 no grupo com MTX e 56 no grupo controle)	Dividiu em 4 grupos: < 1500 mg; 1500-3000 mg; 3000-4500 mg; e > 4500 mg	6,5 para fibrose significativa e > 11,5 para fibrose grave e cirrose	FIB-4 e APRI	Não encontrou correlação significativa entre a DA de MTX e fibrose hepática. Os fatores de risco significativos identificados para fibrose hepática foram: IMC, DM, HAS, dislipidemia, DHGNA, tratamento com MTX e TGP > 40.
Atallah E et al. 2023 ⁴²	999 pacientes: 670 com AR, 308 com psoríase e 21 ambos (876 expostos ao MTX e 123 não expostos)	Média: 4800 mg (2160 a 7950 mg)	7,9 para fibrose avançada e 11,5 para cirrose	ELF, Biópsia hepática	Fatores associados com fibrose pela EHT: sexo masculino, psoríase, IMC, DM, hiperlipidemia e HAS. DA de MTX não teve associação.
Oliveira Pinheiro F et al. 2023 ⁴³	101 pacientes em uso de MTX: 49 com AR, 35 com doença inflamatória intestinal e 17 com espondiloartrite	Média: 2385 mg (940-5200 mg)	7,1	FIB-4 e APRI	Não encontrou diferença estatisticamente significativa entre a duração do tratamento com MTX ou sua DA e fibrose hepática. O consumo de álcool

					foi o único preditor de fibrose encontrado.
Babakinejad P et al. 2024 ⁴⁴	204 pacientes com psoríase (92% receberam MTX)	Média: 2160 mg	7,9 para fibrose moderada a grave e 9,5 para fibrose avançada	FIB-4	Não encontrou associação com a DA de MTX e fibrose hepática significativa. Encontrou associação com: IMC, síndrome metabólica e DM.

Fonte: A autora, 2024

Em 2006, Berends et al correlacionaram 278 biópsias hepáticas de 125 pacientes com a DA de MTX. Oitenta e oito pacientes (71%) não desenvolveram anormalidades histológicas durante o tratamento. Encontraram fibrose hepática induzida por MTX em 15% delas, sendo que a progressão para estágios mais avançados ocorreu com DA entre 1,5 e 6 g. Entretanto, o desenvolvimento progressivo de dano hepático foi infrequente com DA acima de 6 g, sugerindo uma tolerância a DA maiores. Além disso, concluíram que DM e obesidade são significativamente relacionados à injúria hepática³¹.

Outros estudos também não encontraram correlação entre a DA de MTX com fibrose hepática, por meio da biópsia hepática, em pacientes portadores de psoríase e/ou artrite psoriásica, mostrando ausência de cirrose^{45,46}, nem com relação à duração do tratamento com MTX⁴⁷. DM, IMC e HAS foram fatores de risco associados significativamente^{46,47}.

Uma revisão sistemática encontrou um aumento em 22% do risco de qualquer fibrose nas biópsias hepáticas após uso de MTX, sendo que a DA de MTX e a duração do tratamento não foram associadas com fibrose/cirrose na biópsia⁴⁸. Já uma metanálise em pacientes com AR, psoríase e doença inflamatória intestinal mostrou que a exposição ao MTX não foi associada com risco de dano hepático, cirrose ou morte (RR: 0,12, IC 95%: 0,01-1,09)³.

Yongpisarn et al realizaram em 2022 uma revisão sistemática e metanálise para avaliar a prevalência e fatores de risco de fibrose hepática nos pacientes com psoríase. Eles encontraram uma prevalência de 9,66% em pacientes com alto risco para fibrose hepática avançada, enquanto que 77,79% foram consideradas como baixo risco para tal. Além disso, identificaram fatores de risco significativos para fibrose hepática: idade avançada, DM, HAS, dislipidemia, síndrome metabólica. Em concordância com o nosso estudo, não encontraram associação estatisticamente significativa entre a dose de MTX > 1500mg e aumento do risco de fibrose hepática³⁰.

Já Berends et al avaliaram a acurácia do Fibrotest e Fibroscan® na detecção de fibrose hepática significativa induzida por MTX com 24 pacientes portadores de psoríase, usando a

biópsia hepática como padrão-ouro. Nele, encontraram que o Fibroscan® é um bom teste diagnóstico para excluir fibrose hepática significativa (Metavir \geq F2, com ponto de corte de 7,1 kPa), mas menos importante para detecção de fibrose significativa nessa população. A EHT teve um bom valor preditivo negativo e corretamente identificou 88% dos pacientes sem fibrose significativa. Ela foi menos efetiva na detecção de fibrose hepática significativa (sensibilidade de 50%)¹⁸. Portanto, a acurácia da EHT é melhor quando fibrose grave ou cirrose possam ser excluídas. Além disso, assim como no nosso trabalho, eles não encontraram associação da DA de MTX com a presença de fibrose hepática¹⁸.

Com isso, podemos notar que a DA de MTX não oferece o risco de evolução para fibrose hepática tal qual se pensava no passado. A partir disso, podemos inferir que fatores de risco adicionais podem estar relacionados ao dano hepático com maior relevância do que a DA de MTX.

Quando correlacionamos alteração da bioquímica hepática com grau de fibrose hepática encontrado na EHT, por meio da análise multivariada, temos os seguintes fatores significantes: TGP (coeficiente = 0,112 e $p=0,039$) e FA (coeficiente = 0,026 e $p=0,002$). Porém, na avaliação do modelo da bioquímica hepática de regressão logística para o desfecho de grau de fibrose hepática, não observamos significância estatística.

A bioquímica hepática é um preditor fraco para dano hepático induzido por MTX, já que resultados dentro do valor de referência não necessariamente indicam ausência de hepatotoxicidade⁴, nem excluem a progressão da injúria hepática³¹. Uma revisão sistemática e metanálise mostrou que as provas de função hepática apresentam baixa acurácia diagnóstica para detecção de fibrose hepática (sensibilidade de 38%), indicando que vários casos de fibrose podem ser perdidos se estes forem o único método de triagem realizado⁴⁹. Além disso, a triagem com TGP geralmente não diferencia entre os diferentes níveis de risco para desenvolvimento de doença hepática significativa⁵⁰.

A elevação de enzimas hepáticas em pacientes com psoríase é principalmente associada ao consumo de substâncias hepatotóxicas (57%), seguido de DHGNA (22%)⁵¹. O MTX pode causar elevação assintomática nos níveis de transaminases hepáticas em 15-50% dos pacientes em terapia crônica com baixas doses, sendo essas alterações leves e autolimitadas^{5,8,52}. Como aproximadamente 5% dos pacientes desenvolvem elevações 2 vezes maior que o limite da normalidade, deve-se, nestes casos, ter maior preocupação com sua associação com fibrose hepática e cirrose⁵.

No nosso estudo, vimos que a média do IMC foi homogênea entre os grupos: grupo 1, $30,69 \pm 4,57$; grupo 2, $30,24 \pm 7,08$; e grupo 3, $30,29 \pm 6,41$, os tornando comparáveis entre si. Além disso, podemos notar que a maioria dos pacientes com fibrose avançada e todos os com cirrose tinham obesidade ($IMC > 30$). Quando realizada a análise multivariada do valor da EHT com os fatores de risco, o único com significância estatística foi o IMC (coeficiente: 0,217; $p=0,026$) e, na regressão logística para o desfecho de grau de fibrose hepática, observamos significância estatística, onde IMC é um fator significativo no efeito do grau de fibrose hepática ($OR=1,18$ com $p=0,006$).

A obesidade já foi relatada como fator de risco para o desenvolvimento de psoríase e artrite psoriásica, sendo os seguintes fatores associados a um maior risco: ganho de peso a partir dos 18 anos e maior circunferência da cintura, do quadril e razão cintura/quadril. Apesar do mecanismo preciso dessa associação entre psoríase e obesidade ainda ser incerto, numerosas linhas de pesquisa sugerem que adipócitos e macrófagos do tipo inflamatório possam contribuir em ambos processos patológicos⁵³. Pacientes com sobrepeso e obesidade têm um risco aumentado de fibrose hepática em 6,29 e 8,26 vezes, respectivamente⁴¹.

Com isso, devemos ter uma maior cautela com os pacientes obesos, principalmente aqueles com psoríase moderada a grave, que têm indicação de tratamento sistêmico para tal.

A DHGNA é definida como a presença de pelo menos 5% de esteatose nos hepatócitos em paciente com baixo ou nenhum consumo alcoólico⁵⁴. Ela é a manifestação hepática da doença metabólica, com um perfil de fatores de risco similar, incluindo idade > 50 anos, DM tipo 2, parente de 1º grau com cirrose relacionada ao fígado gorduroso, sedentarismo, dieta ocidental, sobrepeso e obesidade, síndrome metabólica, hispânicos e asiáticos, dislipidemia, SOP, doença tireoidiana auto-imune, apneia obstrutiva do sono, doença cardiovascular, HAS, resistência insulínica e hipertrigliceridemia^{10,50,55}.

A DHGNA tem uma prevalência estimada de 25% na população geral e de 34-59% nos pacientes com psoríase^{50,56}. Uma revisão sistemática e metanálise mostrou que pacientes com psoríase têm um risco 2 vezes maior na prevalência de DHGNA do que não psoriásicos ($OR: 2,15$; IC 95%: 1,57-2,94; $p=0,002$), e esse risco foi maior entre aqueles com uma psoríase moderada a grave ($OR: 2,07$) ou artrite psoriásica ($OR: 2,25$)⁵⁷, sendo as variáveis que mostraram associação significativa nestes pacientes a HAS, sexo masculino, hiperglicemia e obesidade⁵⁸. Outra revisão sistemática e metanálise mais recente corroborou tais achados: pacientes com psoríase têm uma maior prevalência de DHGNA ($OR: 1,96$; $p<0,01$), principalmente naqueles com quadro mais grave e com artrite psoriásica associada⁵⁹.

O dano hepático na DHGNA compreende um espectro de lesões, variando desde esteatose hepática, EHNA, podendo evoluir para fibrose e cirrose, e culminando no hepatocarcinoma⁶⁰. Enquanto a DHGNA é definida como a presença de esteatose hepática sem injúria hepatocelular, a EHNA é a associação de esteatose hepática e inflamação com injúria hepatocelular, com ou sem fibrose^{8,61}. Esta é uma doença potencialmente progressiva e pode evoluir para fibrose hepática em 40,76% dos casos⁶² e para cirrose em 12-25% dos casos em 10 anos e está associada a um aumento do risco cardiovascular⁶³. Uma metanálise avaliou a presença de fibrose hepática em 13.046 pacientes com DHGNA e a prevalência encontrada de fibrose avançada foi de 24%, enquanto que cirrose foi 9,4%⁶⁴.

Em diversos estudos, a presença e gravidade da psoríase se correlacionam com a prevalência, gravidade e risco de DHGNA. Portanto, todos os pacientes com psoríase devem ser triados para DHGNA, já que ela é presente em 7% de indivíduos magros e a sua gravidade é independente de níveis das enzimas hepáticas⁶⁵.

Van der Voort et al avaliaram a prevalência de fibrose hepática avançada pela EHT em 74 pacientes com psoríase, em comparação com 1461 controles. Eles viram que os pacientes com psoríase tiveram um risco 2 vezes maior de fibrose hepática avançada do que os que não tem essa condição e esse risco aumenta em 4 vezes naqueles com DHGNA⁵⁶.

Recentemente, foi descoberto que o dano hepático induzido por MTX é clinicamente e histologicamente semelhante à DHGNA⁶⁶ e tem um grande risco de progressão para EHNA com altas DA ou na presença de fatores de risco. Após a retirada do MTX, essas disfunções hepáticas não são progressivas⁶⁷. Além disso, a própria administração de MTX pode causar a transição de DHGNA pré-existente para EHNA, fibrose ou cirrose e pode piorar uma DHGNA ou EHNA pré-existent²⁹.

A psoríase é associada a uma prevalência aumentada de síndrome metabólica (OR: 1,65 a 5,29), quando comparada com controle¹⁰. Pacientes com psoríase e pelo menos um fator de risco para síndrome metabólica devem ser triados para risco ou presença de doença hepática, preferencialmente com métodos não-invasivos⁶⁰.

O PAC é uma técnica para detecção e quantificação da esteatose hepática, implementada nos aparelhos de EHT, sendo realizado simultaneamente à medição da fibrose hepática²⁰. Ele é associado com síndrome metabólica, IMC e hepatite C crônica. Apresenta como vantagens: diagnóstico de esteatose hepática, triagem para esteatose hepática na população geral ou população em alto risco, como DM tipo 2, obesidade e doenças hepáticas crônicas⁶¹.

Apesar de não existir consenso com relação aos pontos de corte do PAC, valores acima de 275 dB/m podem ser usados para o diagnóstico de esteatose (sensibilidade acima de 90%)⁶⁸. Ele deve ser corrigido de acordo com a presença de DM e IMC entre 30-40 kg/m²⁶⁹. A DHGNA foi relatada em 63,6% dos pacientes com psoríase (OR: 1,05) com o CAP⁷⁰ e, nesses pacientes com DHGNA, a performance do PAC em detectar esteatose hepática graus S2 e S3 foi maior em pacientes com EHNA¹¹.

Quando realizada a correlação entre o PAC e o IMC, observamos que existe diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) e quando realizada a comparação entre o grau de fibrose hepática com o PAC, também encontramos diferença estatisticamente significativa ($p = 0,001$). Portanto, podemos inferir que a presença de esteatose, vista pelo PAC, está correlacionada à obesidade e estas se correlacionam com o grau de fibrose hepática.

Quando 1.535 pacientes com (4,7%) e sem psoríase (95,3%) foram comparados, sem uso de droga sistêmica anti-psoriásica, a presença de esteatose diagnosticada pelo USG (44,3% x 34%; $p = 0,02$) e presença de fibrose hepática avançada na EHT (8,1% x 3,6%; $p = 0,045$) foram significativamente maiores em pacientes com psoríase⁵⁶.

Para se identificar estes pacientes com risco de hepatotoxicidade, diversos métodos não-invasivos foram formulados. De acordo com a Sociedade Brasileira de Hepatologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia, pacientes com síndrome metabólica, DM, obesidade e DHGNA devem inicialmente ser investigados por um método não-invasivo de estratificação de risco para doença hepática. A EHT é o método mais bem validado para avaliação de fibrose hepática na DHGNA⁶⁹. Nela, há uma melhor performance para o diagnóstico de cirrose⁶⁴, um valor preditivo negativo alto de 86 a 100% e um valor preditivo positivo baixo de 10 a 33%, sendo útil para excluir fibrose avançada⁷¹.

De um ponto de vista clínico, é mais importante excluir a presença de fibrose avançada do que fornecer um estágio exato de fibrose. Com isso, está sendo proposto que valores de pontos de corte específicos da EHT não são necessários⁶⁹. No nosso estudo, tanto do ponto de vista da graduação da fibrose hepática em leve, avançada e cirrose, quanto da análise do valor da EHT de forma contínua, não encontramos associação estatisticamente significativa com a DA de MTX.

A EHT apresenta como vantagens: ser o método não invasivo mais largamente usado e validado, rápido, fácil aprendizagem, com critérios de qualidade bem definidos, boa reprodutibilidade e alta performance para cirrose. E apresenta como desvantagens: requerer um aparelho dedicado, a região de interesse não pode ser escolhida, obesidade, ascite,

operador experiente, presença de falsos-positivos nos casos de hepatite aguda, colestase extra-hepática, congestão hepática, consumo de alimento e consumo excessivo de álcool⁶⁸.

A biópsia hepática permanece como padrão-ouro para o diagnóstico de EHNA em pacientes com DHGNA⁶⁸, mas apresenta diversas limitações, entre elas: possibilidade de induzir dor, sangramento, mortalidade (0,01-0,1%)¹⁸ e o efeito hepatotóxico do MTX não ocorrer homogeneamente distribuído no parênquima hepático. Além disso, sua interpretação varia entre os patologistas, de acordo com o nível de experiência, pelo tamanho da amostra (a biópsia por agulha somente avalia 1/50.000 do fígado⁵) e pela seleção da amostra⁴. Os erros por amostragem ocorrem em cerca de 20-30% dos casos⁵.

Foi relatado que a EHT uma sensibilidade de 50-100% e uma especificidade de 50-88% em detectar fibrose hepática, quando comparada com a biópsia hepática⁷¹. Não existe um consenso na prática clínica em relação aos valores de corte para descartar fibrose avançada, apesar de 8 kPa ser o mais validado, com um valor preditivo negativo maior que 90%⁶⁸.

Com relação ao FIB-4, quando realizada a comparação com o grau de fibrose hepática, não encontramos diferença estatisticamente significativa ($p=0,069$). Na análise multivariada, no modelo que correlaciona o valor de EHT como variável contínua, temos correlação estatisticamente significativa (coeficiente = 2,435 e p -valor = 0,006). Já na avaliação do modelo de regressão logística para o desfecho de grau de fibrose hepática, não observamos significância estatística. Diversos outros estudos também não encontraram correlação do FIB-4 com a fibrose hepática^{39,41,43}.

O FIB-4 é um escore validado em doenças hepáticas crônicas, como hepatite C e DHGNA que leva em consideração os seguintes parâmetros: idade, TGO, TGP e plaquetas⁷². Apresenta como valores de corte para fibrose avançada o valor de 1,3 (alta sensibilidade) e 3,25 (alta especificidade). Com isso, ele pode excluir a presença de fibrose avançada com alto valor preditivo negativo ($> 90\%$), em estudo com mais de 500 pacientes⁷³. Além disso, apresenta com desvantagem um valor preditivo positivo modesto para confirmar fibrose avançada ($< 70\%$), com um risco de resultados falso-positivos⁶⁸.

A acurácia do FIB-4 depende da idade: ele não é adequado para menores que 35 anos; e pontos de corte mais específicos são necessários para se aumentar a especificidade em maiores que 65 anos⁶⁸, já que apresenta alto índice de falso-positivo para fibrose avançada nesta população⁷⁴.

5 LIMITAÇÕES

Este estudo apresentou algumas limitações, entre as quais a amostragem ter sido por conveniência, sendo que muitos pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão não aceitaram participar do estudo ou faltaram no dia agendado para a EHT.

A falta de biópsia hepática é outra limitação do nosso estudo, já que a mesma ainda é o padrão-ouro para avaliação de fibrose. Ela foi ofertada aos pacientes que apresentaram fibrose significativa na EHT, mas a maioria deles se recusou a realizá-la, pelo risco de complicações.

Além disso, não conseguimos estimar o efeito de outras drogas hepatotóxicas, bem como a duração do tratamento com MTX, já que muitos desses dados não estavam disponíveis.

Outra limitação é o ponto de corte da EHT que utilizamos no estudo, que não está validado especificamente para psoríase e, sim, para DHGNA.

CONCLUSÃO

O MTX é uma medicação importante para o tratamento da psoríase, baseado na sua eficácia e baixo custo, mas um de seus efeitos colaterais mais conhecidos e temidos é a hepatotoxicidade. Psoríase moderada a grave é frequentemente associada a obesidade e outras doenças metabólicas, como DM e DHGNA, que são fatores de risco para fibrose hepática.

Este estudo não mostrou associação entre a DA de MTX com a ocorrência de fibrose hepática avaliada pela EHT. Porém, houve associação significativa entre obesidade e ocorrência de fibrose hepática nos grupos estudados. Portanto, devemos levar em consideração a presença de obesidade e, conseqüentemente, da DHGNA como fatores de risco para fibrose hepática, sendo estes provavelmente fatores de risco mais importantes que a DA de MTX.

Além disso, devemos ressaltar a importância da EHT na avaliação de fibrose hepática nesses pacientes, contribuindo para detecção de alterações hepáticas antes vistas somente com a biópsia, levando assim a uma menor morbi-mortalidade de possíveis complicações desta.

Portanto, é de suma importância a atualização dos protocolos para manejo da hepatotoxicidade pelo MTX, já que os mesmos encontram-se defasados perante uma literatura cada vez mais robusta acerca do tema.

REFERÊNCIAS

1. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012, p. 1690-1694
2. Dawwas MF, Aithal GP. End-stage methotrexate-related liver disease is rare and associated with features of the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40: 938-948.
3. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 45:156-162.
4. Barker J, Horn EJ, Lebwohl M et al. Assessment and management of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: report from a consensus conference to evaluate current practice and identify key questions toward optimizing methotrexate use in the clinic. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:758-64.
5. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *J Dig Dis.* 2014;15:517-524.
6. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:824-837.
7. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, et al. Methotrexate use and monitoring in patients with psoriasis: a consensus report based on a Danish Expert Meeting. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(4):426-432.
8. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6: 357-363.
9. Gisondi P, Barba E, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30: 282-287.
10. Shetty A, Cho W, Alazawi W, Syn WK. Methotrexate hepatotoxicity and the impact of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med Sci.* 2017;354(2):172-181.
11. de Lédinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:848-855.
12. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, et al. Liver stiffness in non alcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology.* 2016;63: 1817-1827.

13. Montaudie H, Sbidian E, Paul C, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25 Suppl 2:12–18.
14. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):23–44.
15. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 2614-8.
16. Poynard T, Lenaour G, Vaillant JC, et al. Liver biopsy analysis has a low level of performance for diagnosis of intermediate stages of fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(6): 657-63.e7.
17. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis. *BMC Gastroenterol*. 2010; 10:103.
18. Berends MA, Snoek J, de Jong EM, et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int*. 2007; 27: 639-45.
19. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705–13.
20. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, Choi BI, Wilson SR, Kudo M, Barr RG. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Dec;44(12):2419-2440.
21. Wong VWS, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:454--62.
22. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):911-8.
23. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Heinemann L, Schleicher E. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Dec;127(S 01):S1-S7.
24. World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2000

25. James M, Varghese TP, Sharma R, Chand S. Association Between Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus According to International Diabetic Federation and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria: a Cross-sectional Study. *J Diabetes Metab Disord.* 2020 May 5;19(1):437-443.
26. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest. *Hepatology.* 2007;46:32-36.
27. Dauden E, Blasco A, Bonanad C, Botella R, Carrascosa J, et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32: 2058-2073.
28. Pietrzak D, Pietrzak A, Krasowska D, et al. Digestive system in psoriasis: an update. *Arch Dermatol Res.* 2017; 309: 679–693.
29. Ezhilarasan D. Hepatotoxic potentials of methotrexate: Understanding the possible toxicological molecular mechanisms. *Toxicology.* 2021 Jun 30;458:152840.
30. Yongpisarn T, Namasondhi A, Iamsumang W, Rattanakaemakorn P, Suchonwanit P. Liver fibrosis prevalence and risk factors in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022 Dec 15;9:1068157.
31. Berends MA, Snoek J, de Jong EM, et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(5):805-811.
32. Lertnawapan R, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S. Association between cumulative methotrexate dose, non-invasive scoring system and hepatic fibrosis detected by Fibroscan in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Int J Rheum Dis.* 2019 Feb;22(2):214-221.
33. Barbero-Villares A, Mendoza J, Trapero-Marugan M, Gonzalez-Alvaro I, Daudén E, Gisbert JP, Moreno-Otero R. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography in methotrexate treated patients. *Med Clin (Barc).* 2011 Nov 26;137(14):637-9.
34. Lynch M, Higgins E, McCormick PA, Kirby B, Nolan N, Rogers S, Lally A, Vellinga A, Omar H, Collins P. The Use of Transient Elastography and FibroTest for Monitoring Hepatotoxicity in Patients Receiving Methotrexate for Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2014; 150: 856-62.
35. Pongpit J, Porntharukchareon S, Kaewduang P, Promson K, Stitchantrakul W, Petraksa S, Thakkinstian A, Kositchaiwat C, Rajatanavin N, Sobhonslidsuk A. Liver Stiffness Measurement in Psoriasis: Do Metabolic or Disease Factors Play the Important Role? *Biomed Res Int.* 2016;2016:7963972.
36. Rongngern P, Chularojanamontri L, Wongpraparut C, Silpa-Archa N, Chotiyaputta W, Pongpaibul A, Charatcharoenwitthaya P. Diagnostic performance of transient elastography for detection of methotrexate-induced liver injury using Roenigk

- classification in Asian patients with psoriasis: a retrospective study. *Arch Dermatol Res.* 2017 Jul;309(5):403-408.
37. Maybury CM, Porter HF, Kloczko E, et al. Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients With Severe Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2019; 155(9):1028–1032.
38. Cervoni JP, Alby-Lepresle B, Weil D, Zhong P, Aubin F, Wendling D, Toussirot E, Vuitton L, Carbonnel F, Blondet R, Thévenot T, Calès P, Monnet E, Di Martino V. A pragmatic non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with psoriasis, rheumatoid arthritis or Crohn's disease receiving methotrexate therapy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020 Jan-Jun;44S:100003.
39. Mahajan R, Dogra S, Handa S, Razmi TM, Narang T, Rathi S, Dhiman RK, Saikia B, Karim A. Metabolic syndrome and female gender, but not methotrexate, are the important associations of significant liver fibrosis in patients with moderate-to-severe psoriasis as detected by transient elastography. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2020 Nov-Dec;86(6):649-655.
40. Neema S, Banerjee D, Radhakrishnan S, Vasudevan B, Sinha P, Oberoi B. Use of Transient Elastography in Detection of Liver Fibrosis in Psoriasis Patients - A Cross-Sectional Study. *Indian Dermatol Online J.* 2020 May 10;11(3):387-390.
41. Lee JHM, Loo CH, Tan WC, Lee CK, Jamil A, Khor YH. Comparison of noninvasive screening tools for hepatic fibrosis, association with methotrexate cumulative dose, and risk factors in psoriasis patients. *Dermatol Ther.* 2022 Jan;35(1):e15203.
42. Atallah E, Grove JI, Crooks C, Burden-Teh E, Abhishek A, Moreea S, Jordan KM, Ala A, Hutchinson D, Aspinall RJ, Murphy R, Aithal GP. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol.* 2023 May;78(5):989-997.
43. Oliveira Pinheiro F, Gaspar R, Fernandes BM, Peixoto A, Macedo G, Brito I. Cumulative dose and length of methotrexate treatment were not shown to be predictors of hepatic fibrosis by elastography - a monocentric cohort study. *ARP Rheumatol.* 2023 Feb 22.
44. Babakinejad P, Lapsley R, Forster L, McPherson S, Pearce MS, Reynolds NJ, Slack E, Weatherhead SC, Hampton PJ. Cumulative methotrexate dose is not associated with liver fibrosis in patients with a history of moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2024 Feb 17:ljae069.
45. Lindsay K, Fraser AD, Layton A et al. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(5):569–572.
46. Yeo CM, Chong VH, Earnest A, Yang WL. Prevalence and risk factors of methotrexate hepatotoxicity in Asian patients with psoriasis. *World J Hepatol.* 2013 May 27;5(5):275-80.

47. Talme T, Nikamo P, Rosenberg P, Ståhle M. Transient Elastography May Improve Detection of Liver Fibrosis in Psoriasis Patients Treated with Methotrexate. *Acta Derm Venereol.* 2017 Aug 31;97(8):952-954.
48. Maybury C, Jabbar-Lopez Z, Wong T, Dhillon A, Barker J, Smith C. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 17-29.
49. Maybury C, Samarasekera E, Douiri A, Barker J, Smith C. Diagnostic accuracy of noninvasive markers of liver fibrosis in patients with psoriasis taking methotrexate: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014; 170: 1237-1247.
50. Raahimi MM, Livesey A, Hamilton J, Shipman AR, Aspinall RJ. Liver fibrosis for the dermatologist: a review. *Clin Exp Dermatol.* 2023 Mar 22;48(4):303-309.
51. Fiore M, Leone S, Maraolo AE, et al. Liver illness and psoriatic patients. *Biomed Res Int.* 2018; 3140983.
52. Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: Utility of transient elastography. *Psoriasis.* 2018;8:21–29.
53. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Considerations for systemic treatment of psoriasis in obese patients. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(6):609–615.
54. Gau SY, Huang KH, Lee CH, Kuan YH, Tsai TH, Lee CY. Bidirectional Association Between Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Real-World Evidence From Two Longitudinal Cohort Studies. *Front Immunol.* 2022 Feb 16;13:840106.
55. Ruiz-Ponce M, Cuesta-López L, López-Montilla MD, Pérez-Sánchez C, Ortiz-Buitrago P, Barranco A, Gahete MD, Herman-Sánchez N, Lucendo AJ, Navarro P, López-Pedraza C, Escudero-Contreras A, Collantes-Estévez E, López-Medina C, Arias-de la Rosa I, Barbarroja N. Decoding clinical and molecular pathways of liver dysfunction in Psoriatic Arthritis: Impact of cumulative methotrexate doses. *Biomed Pharmacother.* 2023 Dec;168:115779.
56. van der Voort EA, Koehler EM, Nijsten T, et al. Increased prevalence of advanced liver fibrosis in patients with psoriasis: a cross-sectional analysis from the Rotterdam Study. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(2):213–217.
57. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J. Eur Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29, 656–662.
58. Phan K, Onggo J, Charlton O, Smith SD. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease - Updated systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas J Dermatol.* 2019 Nov;60(4):e352-e355.
59. Bellinato F, Gisondi P, Mantovani A, Girolomoni G, Targher G. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis: an updated systematic

- review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest*. 2022 Jul;45(7):1277-1288.
60. Carrascosa JM, Vilarrasa E, Belinchón I, Herranz P, Crespo J, Guimerá F, Olveira A; en representación del Grupo de Trabajo para el Abordaje Común de la Psoriasis y la EHmet (GACPE). Common Approach to Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Patients With Psoriasis: Consensus-Based Recommendations From a Multidisciplinary Group of Experts. *Actas Dermosifiliogr*. 2023 May;114(5):392-401.
 61. Zhang X, Wong GL, Wong VW. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2020 Apr;26(2):128-141.
 62. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84.
 63. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):656-62.
 64. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017 Nov;66(5):1486-1501.
 65. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(16):1221–31.
 66. Klujso EH, Parcheta P, Witkowska AB, Krecisz B. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: therapeutic implications. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Aug;37(4):468-474.
 67. Bishnoi P, Kumari R, Thappa DM. Monitoring methotrexate hepatotoxicity in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77:545-8.
 68. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):659-689.
 69. Cardoso AC, A Villela-Nogueira C, de Figueiredo-Mendes C, Leão Filho H, Pinto Silva RA, Valle Tovo C, Perazzo H, Matteoni AC, de Carvalho-Filho RJ, Lisboa Bittencourt P. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian College of Radiology practice guidance for the use of elastography in liver diseases. *Ann Hepatol*. 2021 May-Jun;22:100341.
 70. Sobhonslidsuk A, Pongpit J, A. T, et al. The evaluation of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its associate factors in psoriasis patients using ultrasonography and the controlled attenuation parameter (CAP) measured with transient elastography. *J Hepatol*. 2015;62:S732-S7333.

71. Marsh RL, Kelly S, Mumtaz K, Kaffenberger J. Utility and Limitations of Transient Elastography to Monitor Hepatic Steatosis, Hepatic Fibrosis, and Methotrexate-Associated Hepatic Disease in Psoriasis: A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021 Dec;14(12):24-28.
72. Miyata, M., et al., Validation of the fibrosis-4 (FIB-4) index in the diagnosis of liver disease of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Mod Rheumatol*, 2019. 29(6): p. 936-942.
73. McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2013;25(6):652-8.
74. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, Oliveira CP, Francque S, Van Gaal L, Schattenberg JM, Tiniakos D, Burt A, Bugianesi E, Ratziu V, Day CP, Anstee QM. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:740-751.

ANEXO A – Questionário

Nome: _____ Data: _____

Tel: _____ Idade: _____

Sexo: () Masculino () Feminino Raça: () Branca () Parda () Negra

Tratamento atual: () MTX. DA: _____ () Tópico () Fototerapia () Outros:

História Familiar de hepatopatia: () não () sim

HPP: () Hepatite B crônica () Hepatite C () Hepatopatia () DM

() HAS () Medicamentos em uso: _____

() Doenças Prévias: _____ () Alergias: _____

História Social: () Uso de drogas: _____ () Ingesta alcoólica: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Tratamentos prévios

() Coaltar

() Calcipotriol

() Antralina

() Corticosteróide tópico

() Corticosteróide sistêmico

() MTX

() PUVA

() Acitretin

() Ciclosporina

() Biológico:

Exames Laboratoriais:

TGO	
TGP	
GGT	
FA	
Bilirrubinas totais	
Bilirrubina direta	
Bilirrubina indireta	
Glicose	
Colesterol total	
HDL	
LDL	
Triglicerídeos	
HBsAg	
Anti-HBc IgM	
Anti-HBc IgG	
Anti-HBs	
Anti-HCV	
Plaquetas	
FIB-4	

Fibroscan:

CAP:

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

De acordo com a resolução nº 466 de 2012 - Conselho Nacional de Saúde - CNS

Prezado(a) Sr.(a) _____

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: “**Avaliação da fibrose hepática em pacientes com psoríase em uso de metotrexato por meio da elastografia hepática transitória (Fibroscan)**”. O motivo que nos leva a estudar este assunto é que, embora o metotrexato seja uma droga utilizada há muito tempo no controle dos quadros moderados e graves da psoríase e nos casos com comprometimento articular, há poucos estudos sobre sua eficácia e segurança. A pesquisa se justifica pelo fato de que sua potencial hepatotoxicidade é conhecida, porém o risco de indução de cirrose nos pacientes que fazem uso desta foi pouco estudado, não só no Brasil como no mundo. O objetivo desse projeto é avaliar a função hepática em pacientes portadores de psoríase que estejam em uso de metotrexato do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, por meio da realização do Fibroscan, que será realizado no ambulatório de Hepatologia da Policlínica Piquet Carneiro.

O estudo será realizado da seguinte forma: os pacientes selecionados ao acaso serão encaminhados para a realização do Fibroscan, num único momento durante o estudo, na Policlínica Piquet Carneiro, unidade da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Aos pacientes que tiverem alteração deste, será oferecida a realização de biópsia hepática no mesmo serviço, a fim de melhor elucidação diagnóstica do quadro. Além disso, será feita a análise dos dados dos pacientes em questão, por meio da revisão de prontuário. E, para a obtenção dos dados desta pesquisa, não há melhor forma para que a mesma seja realizada.

Os benefícios deste estudo são: aos pacientes que tiverem alteração neste exame, será oferecida a biópsia hepática, a fim de se detectar uma eventual fibrose hepática nos participantes, de modo que seu tratamento seja precocemente realizado. Os pacientes com indícios de hepatopatia serão absorvidos pelo ambulatório do Serviço de Hepatologia da UERJ, que conta com atendimento multiprofissional, incluindo médicos, equipes de enfermagem, nutrição e assistência psico-social. Após o fim da pesquisa, os pacientes permanecerão vinculados ao referido ambulatório. E os riscos e desconforto são mínimos: você pode apresentar desconforto em responder algumas perguntas. Objetivando conter e sanar esses riscos, você tem a possibilidade de fazer um intervalo ou interromper a pesquisa no momento que desejar.

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. Mesmo que você não aceite participar da pesquisa permanecerá sob acompanhamento sem nenhum constrangimento ou discriminação.

O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa serão enviados para você e permanecerão confidenciais, sendo manipulados apenas pelos responsáveis pela pesquisa e arquivados por período indeterminado. Os resultados em sua totalidade serão publicados em literatura científica especializada. Seu nome ou os dados que indique a sua participação não serão liberados sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma via deste consentimento informado será arquivada no pelo pesquisador e outra será fornecida a você.

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

Eu, _____ fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O(a) pesquisador(a) _____ certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei chamar a pesquisadora Mariana dos Santos Pereira ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Veiga de Almeida, situado na Rua Ibituruna 108 – Casa 3 (térreo) Vila Universitária -Tijuca, Telefone 2574-8800 Ramal 234 de segunda à sexta das 8:00 às 17:00hs.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

_____ Data _____/_____/_____
Assinatura do informante

Nome: _____
Endereço: _____
Telefone:(____) _____ E-mail: _____
RG: _____

_____ Data _____/_____/_____
Nome completo e Assinatura do(a) pesquisador(a)

Pesquisador Responsável: Mariana dos Santos Pereira
Endereço: Rua Santa Luzia, 206 – Castelo/RJ
Tel: (21)98028-2088
E-mail: mah_cmjr@hotmail.com

ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES COM PSORÍASE EM USO DE METOTREXATO POR MEIO DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TRANSITÓRIA (FIBROSCAN)

Pesquisador: Mariana dos Santos Pereira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15390619.4.0000.5291

Instituição Proponente: PONTIFÍCA CATÓLICA DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.450.806

Apresentação do Projeto: Trata-se de projeto de pesquisa intitulado AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PACIENTES COM PSORÍASE EM USO DE METOTREXATO POR MEIO DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TRANSITÓRIA (FIBROSCAN), que tem como pesquisador responsável o (a) prof. (a) Mariana dos Santos Pereira. Para o desenvolvimento da pesquisa, o pesquisador apresenta como justificativa analisar a toxicidade do uso de metotrexato através de métodos não invasivos de detecção e monitorização de fibrose hepática que são altamente desejáveis, sendo a elastografia hepática transitória (Fibroscan) , indicando no desenho do estudo a utilização da metodologia um estudo observacional transversal, nos pacientes com psoríase em tratamento no ambulatório de Psoríase do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Para o recrutamento o pesquisador convidará a População a ser estudada: 150 pacientes, maiores de 18 anos, com psoríase em tratamento no ambulatório de Psoríase do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. São indicados como critérios de inclusão e exclusão, respectivamente:

Critério de Inclusão: Pacientes portadores de psoríase maiores de 18 anos, de ambos os sexos, em uso de MTX e que aceitem participar e tenham assinado o TCLE.

Critério de Exclusão: Menores de 18 anos, em uso de imunobiológicos e aqueles que não aceitem participar ou assinar o TCLE.

Assim, foi estabelecida para a pesquisa uma amostra de 150 participantes.

Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador aponta como objetivos da pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a presença de fibrose hepática em pacientes portadores de psoríase que estejam em uso de MTX por meio da elastografia hepática transitória.

Objetivo Secundário:

Avaliar os fatores de risco supracitados para hepatotoxicidade e o uso do MTX como surgimento de fibrose hepática; analisar o risco de fibrose hepática de acordo com o valor da dose total acumulada de MTX; e correlacionar a presença de doença hepática gordurosa não

alcoólica de acordo com o valor da dose total acumulada de MTX e a sua relação com a fibrose.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador aponta como riscos e benefícios da pesquisa:

Riscos:

A pesquisa apresenta mínimos riscos, como desconforto ao responder a determinadas perguntas.

Benefícios:

O estudo apresenta como benefícios a detecção de uma eventual fibrose hepática nos participantes, de modo que seu tratamento seja precocemente realizado; além disso, é de suma importância atualização da literatura acerca do tema, de forma que novos protocolos para uso e acompanhamento do MTX sejam formulados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Realizada a análise documental a partir da qual foi procedida a uma apreciação ética da pesquisa, restou evidenciada a sua pertinência e valor científico. Foi identificado que o pesquisador teve atenção à situação de vulnerabilidade inerente à condição de participante que, deve ter respeitado a sua individualidade, além de ter protegidas as suas dimensões física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural e espiritual. Contudo, o pesquisador não descreve no projeto detalhado as medidas para conter e sanar os riscos como fez no TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória anexados, estão de acordo com a resolução nº466/12.

Recomendações:

O pesquisador fez da proposta do pesquisador para conter e sanar possíveis riscos no Projeto detalhado.

1. Preencher da forma adequada no projeto básico as medidas que serão tomadas para sanar ou minimizar os riscos. Realizar a cópia dos riscos descritos no TCLE.

Exemplos:

Projeto: - Os riscos são mínimos, o participante pode apresentar desconforto em responder algumas perguntas ou fadiga na execução do trabalho. Objetivando conter e sanar esse risco, o participante será orientado sobre a possibilidade de fazer um intervalo ou interromper a pesquisa no momento que achar necessário.

O CEP/UVA recomenda que o pesquisador acesse os modelos de documentos disponíveis na página do CEP no link: <http://www.uva.br/pesquisa-cientifica/comite-de-etica> ou ainda esclarece que os mesmos podem ser solicitados via e-mail: cep@uva.br

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Realizada a análise da documentação anexada, não foi constatada a presença de inadequações que coloquem em risco a eticidade da pesquisa, estando o trabalho apto para a aprovação. O pesquisador deverá seguir rigorosamente as recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Sr.(a) Pesquisador(a),

em cumprimento ao previsto na Resolução 466/12, o CEP/UVA aguarda o envio dos relatórios parciais e final da pesquisa, elaborados pelo pesquisador, bem como informações sobre sua eventual interrupção e sobre ocorrência de eventos adversos.

O CEP/UVA está à disposição para esclarecer dúvidas e/ou realizar quaisquer orientações.

Tel.: (21) 2574-8800 Ramal: 234

E-mail.:cep@uva.br

Endereço do Comitê: Rua Ibituruna, 108 – Casa 03 (térreo) – Vila Universitária

CEP: 20.271-020 - Rio de Janeiro – RJ

Horário de funcionamento: Segunda à sexta, das 9h às 18h.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1157582.pdf	10/06/2019 15:43:04		Aceito
Outros	CURRICULO_RODRIGO.pdf	10/06/2019 15:42:37	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Outros	CURRICULO_DANIELA.pdf	10/06/2019 15:42:19	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Outros	CURRICULO_CARLOS.pdf	10/06/2019 15:42:01	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Outros	CURRICULO_JOAO.pdf	10/06/2019 15:41:43	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Outros	CURRICULO_MARIANA.pdf	10/06/2019 15:41:20	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_ISENCAO_DE_CUSTOS.pdf	03/06/2019 21:38:50	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Outros	INSTRUMENTO_DE_COLETA_DE_DADOS.pdf	03/06/2019 21:38:22	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Projeto Detalhado	PROJETO_DE_PESQUISA.pdf	03/06/2019	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
/ Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA.pdf	21:36:58	Pereira	Aceito
Outros	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE.pdf	03/06/2019 21:31:46	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	03/06/2019 21:29:43	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UVA.pdf	03/06/2019 21:28:20	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	03/06/2019 21:24:52	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Brochura Pesquisa	BROCHURA.pdf	28/01/2019 16:36:31	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Outros	DADOS.pdf	28/01/2019 16:34:09	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	28/01/2019 16:23:38	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_Final_Projeto.pdf	28/01/2019 16:10:58	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	COPARTICIPANTE_PPC.pdf	28/01/2019 16:10:07	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	pesquisadores.pdf	28/01/2019 16:09:33	Mariana dos Santos Pereira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	COPARTICIPANTE_IDPRDA.pdf	28/01/2019 16:09:05	Mariana dos Santos Pereira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 11 de Julho de 2019

Assinado por: Viviane Marques (Coordenador(a))