



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

GUILHERME TEIXEIRA GOMES

**AVALIAÇÃO DAS MOLÉCULAS DE ADESÃO CELULAR, DO
INIBIDOR DO ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO TIPO 1 E
SUA ASSOCIAÇÃO COM A SÍNDROME METABÓLICA E
BIOMARCADORES DE METABOLISMO DE
CARBOIDRATOS EM PACIENTES COM PSORÍASE**

GUILHERME TEIXEIRA GOMES

**AVALIAÇÃO DAS MOLÉCULAS DE ADESÃO CELULAR, DO
INIBIDOR DO ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO TIPO 1 E
SUA ASSOCIAÇÃO COM A SÍNDROME METABÓLICA E
BIOMARCADORES DE METABOLISMO DE
CARBOIDRATOS EM PACIENTES COM PSORÍASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial.

Orientador: Prof. Dr. Isaias Dichi

Co-Orientadora: Profa. Dra. Andréa Name Colado Simão

Londrina
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

G633 Gomes, Guilherme Teixeira.
Avaliação das moléculas de adesão celular, do inibidor do ativador de plasminogênio Tipo 1 e sua associação com a síndrome metabólica e biomarcadores de metabolismo de carboidratos em pacientes com psoríase / Guilherme Teixeira Gomes. - Londrina, 2019.
63 f. : il.

Orientador: Isaias Dichi Andréa Name Colado Simão.
Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, 2019.
Inclui bibliografia.

1. Psoríase - Tese. 2. Moléculas de adesão - Tese. 3. Inibidor do Ativador do Plasminogênio tipo 1 - Tese. 4. Síndrome metabólica - Tese. I. Andréa Name Colado Simão, Isaias Dichi. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. IV. Título.

CDU 614

GUILHERME TEIXEIRA GOMES

**AVALIAÇÃO DAS MOLÉCULAS DE ADESÃO CELULAR, DO
INIBIDOR DO ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO TIPO 1 E SUA
ASSOCIAÇÃO COM A SÍNDROME METABÓLICA E
BIOMARCADORES DE METABOLISMO DE CARBOIDRATOS EM
PACIENTES COM PSORÍASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial.

BANCA EXAMINADORA

Co-Orientadora: Profa. Dra. Andréa Name
Colado Simão
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dra. Edna Maria Vissoci Reiche
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Sayonara Rangel Oliveira
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 17 de abril de 2019.

“Viver é como andar de
bicicleta: É preciso estar em
constante movimento para
manter o equilíbrio.”
Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus pois sem Ele nada seria possível.

Agradeço à minha esposa, que em todos os momentos difíceis esteve ao meu lado com palavras de incentivo, compreensão e carinho, minha companheira para todas as situações, te amo meu anjo. Agradeço também aos meus pais e irmãos que sempre me apoiaram na minha vida acadêmica e, mesmo de longe, nunca me deixaram desistir.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial e a todos os professores por todo conhecimento transmitido, atenção e esforço durante esses dois anos. Agradeço aos membros da banca avaliadora por terem aceito o convite e pelas contribuições dadas ao trabalho.

Agradeço ao Grupo de Pesquisa em Imunologia Aplicada pelo apoio e conselhos dados durante o desenvolvimento e conclusão deste trabalho. Agradeço a equipe do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário que sempre estiveram dispostos a ajudar.

Agradeço aos profissionais do Ambulatório de Dermatologia do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário pela participação e pela dedicação para com este estudo.

Agradeço ao Professor Dr Isaias Dichi e à Professora Dr^a Andréa Name Colado Simão por terem aceitado me orientar e co-orientar, respectivamente. A dedicação e paciência de vocês fizeram grande diferença nessa etapa da minha jornada.

E por final e não menos importante, agradeço a todos os pacientes envolvidos nessa e em outras pesquisas do referido programa, que nosso trabalho possa amenizar o caminho sofrido de enfrentar essa e outras doenças.

Muito obrigado.

GOMES, Guilherme Teixeira. **Avaliação das moléculas de adesão celular, do inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 e sua associação com a síndrome metabólica e biomarcadores de metabolismo de carboidratos em pacientes com psoríase.** 2019. 62 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A psoríase é uma doença inflamatória crônica imunomediada por linfócitos T, caracterizada por hiperproliferação e diferenciação anormal da epiderme, apresentando lesões eritemato-escamosas, com repercussão sistêmica. O diagnóstico da psoríase é clínico, sendo inexistentes biomarcadores laboratoriais que auxiliem o diagnóstico. As moléculas de adesão celular (MAC) são proteínas expressas na superfície de células endoteliais e leucócitos. Estudos demonstram alterações nos níveis plasmáticos de MAC em pacientes com psoríase bem como aumento da expressão dessas moléculas na pele, além de apresentarem aumento na prevalência de síndrome metabólica (SM), um conjunto de fatores de risco cardiovascular, relacionado principalmente ao processo inflamatório crônico e ao tratamento utilizado. O Inibidor do Ativador do Plasminogênio tipo 1 (PAI-1), é uma proteína sérica que inibe a conversão de plasminogênio em plasmina e que também está envolvido na fisiopatologia da SM. **OBJETIVO:** Avaliar o perfil das MAC e PAI-1 e sua associação com a presença de SM e os biomarcadores do metabolismo de carboidratos em pacientes com psoríase de gravidade baixa à moderada. **PACIENTES E MÉTODOS:** Este é um estudo caso-controle incluindo 67 pacientes selecionados do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Londrina, Paraná, e 102 indivíduos saudáveis (controle), selecionados entre doadores de sangue do Hemocentro Regional de Londrina. Os níveis plasmáticos das MAC: molécula de adesão celular endotelial plaquetária do tipo 1 (PECAM-1), molécula de adesão celular vascular do tipo 1 (VCAM-1), Molécula De Adesão Intercelular Tipo 1 (ICAM-1), selectina endotelial (E-selectina) e plaquetária (P-selectina) e do inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1) foram determinados por imunofluorimetria. A presença de SM foi diagnóstica utilizando os critérios propostos pelo *Adult Treatment Panel III*. **RESULTADOS:** Pacientes com psoríase apresentaram aumento de nos níveis séricos de PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1, E-selectina e PAI-1 quando comparados aos controles. Além disso, houve forte associação entre psoríase e os níveis plasmáticos das 6 moléculas, sendo que o diagnóstico pode explicar 59,0% da variação dessas moléculas, com um particularmente forte efeito na E-selectina (45,6%), VCAM-1 (32,7%) e PAI-1 (24,8%). Com o uso de VCAM-1, E-selectin, e PAI-1 (todos positivamente) e P-selectina (inversamente) na regressão logística binária, 87,6% de todos os indivíduos foram corretamente classificados, com sensibilidade de 92,5% e especificidade de 84,3%. A SM pode influenciar as concentrações de E-selectina e PAI-1. Excetuando a PECAM-1 e o PAI-1, todas as demais moléculas foram correlacionadas com os níveis de glicose, insulina e HOMA-IR. **CONCLUSÃO:** Pacientes com psoríase apresentam aumento dos níveis plasmáticos de PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1, E-selectina e PAI-1, quando comparada ao grupo controle, independentemente do sexo, idade e presença de SM. Houve associação altamente significativa entre a psoríase e as MAC e PAI-1. Nosso estudo propôs um modelo baseado em níveis elevados de VCAM-1, E-selectina, PAI-1 e reduzidos de P-selectina possibilitando classificar corretamente alta sensibilidade e especificidade. A presença de SM influencia as concentrações de E-selectina e PAI-1 além disso, a

MAC com excessão da PECAM-1, e o PAI-1 estão correlaciondos com os biomarcadores do metabolismo de carboidratos.

Palavras-chave: Psoríase. Moléculas de adesão. Inibidor do Ativador do Plasminogênio tipo 1. Síndrome metabólica.

GOMES, Guilherme Teixeira. **Evaluation of cell adhesion, plasminogen activator inhibitor type-1 and its association with metabolic syndrome and carbohydrate metabolism biomarkers in patients with psoriasis.** 2019. 62 pp. Dissertation (Master Degree in Clinical and Laboratory Pathophysiology) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Psoriasis is a chronic inflammatory disease immunomediated by T lymphocytes, characterized by hyperproliferation and abnormal differentiation of the epidermis, presenting erythematous-squamous lesions with systemic repercussion. The diagnosis of psoriasis is clinical, and laboratory biomarkers are missing in the diagnostic aid. Cell adhesion molecules (CAM) are proteins expressed on the surface of endothelial cells and leukocytes. Studies have shown alterations in plasma CAM levels in patients with psoriasis as well as increased expression of these molecules in the skin. In addition, psoriasis patients have an increased prevalence of metabolic syndrome (MS), a set of cardiovascular risk factors, mainly related to the chronic inflammatory process and the treatment used. Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), is a serum protein that inhibits the conversion of plasminogen to plasmin and also involved in pathophysiology of MetS. **OBJECTIVE:** To evaluate the profile of CAM and PAI-1 and its association with the presence of MS and the biomarkers of carbohydrate metabolism in patients with mild to moderate severity of psoriasis. **PATIENTS AND METHODS:** This is a case-control study including 67 patients selected from the Dermatology Outpatient Clinic of the University Hospital of Londrina, Paraná, and 102 healthy individuals (control) selected from blood donors at the Regional Blood Center of Londrina. Plasma levels of CAM: platelet endothelial cell adhesion molecule type 1 (PECAM-1), vascular cell adhesion molecule type 1 (VCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule Type 1 (ICAM-1), endothelial selectin E-selectin and platelet (P-selectin) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) were determined by immunofluorimetry. The presence of MS was diagnosed using the criteria proposed by the Adult Treatment Panel III. **RESULTS:** Patients with psoriasis presented a significant increase in serum levels of PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and PAI-1, when compared to the control group. In addition, there was a highly significant association between psoriasis and the 6 molecules plasma levels explaining 59.0% of their variance, with a particularly strong effect on E-selectin (45.6%), VCAM-1 (32.7%), and PAI-1 (24.8%). Using VCAM-1, E-selectin, PAI-1 (all positively) and P-selectin (inversely) in a binary regression equation, it was found that 87.6% of all subjects were correctly classified with a sensitivity of 92.5% and a specificity of 84.3%. MetS may influence E-selectin and PAI-1 concentrations. Except for PECAM-1 and PAI-1, all CAM were correlated with glucose, insulin, and HOMA-IR. **CONCLUSION:** Patients with psoriasis presented increased plasma levels of PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and PAI-1 when compared to the control group, regardless of gender, age and presence of MS. There was a highly significant association between psoriasis and CAM and PAI-1. Our study proposed a model based on high levels of VCAM-1, E-selectin, PAI-1 and reduced levels of P-selectin, allowing to correctly classify high sensitivity and specificity. The presence of MS influences the concentrations of E-selectin and PAI-1 in addition, the CAM with the exception of PECAM-1, and PAI-1 are correlated with the biomarkers of carbohydrate metabolism.

Key words: Psoriasis, Cellular Adhesion Molecules. Plasminogen Activator Inhibitor Type-1. Metabolic Syndrome.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
APS	Artrite Psoriática
AR	Artrite Reumatoide
CA	Circunferência Abdominal
CCL	<i>Chemokine CC Ligand</i>
CD	Células Dendríticas
DP	Desvio Padrão
E- selectina	Selectina Endotelial
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
FDR	Taxa de Falsas Descobertas
HDL	Lipoproteína de baixa densidade
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance</i>
ICAM-1	Molécula De Adesão Intercelular Tipo 1
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insulina Tipo 1
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-17	Interleucina-17
IL-22	Interleucina-22
IMC	Índice de Massa Corpórea
IFN- γ	Interferon Gama
LDL	Lipoproteínas de Baixa Densidade
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
M1	Macrófago tipo 1
MAC	Moléculas de Adesão Celular
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade
OR	Razão de Chances
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAI-1	Inibidor do Ativador do Plasminogênio tipo 1
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (Índice de área e severidade da psoríase)

PECAM-1	Molécula de Adesão Celular Plaquetária e Endotelial tipo 1
PUVA	<i>Psolaren plus ultraviolet A</i>
P-selectina	Selectina Plaquetária
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
SM	Síndrome Metabólica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCR	Receptores de Membrana da Célula T
TG	Triglicerídeos
Th	<i>T helper cell</i> (células T auxiliares)
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral-Alfa
Treg	Células T Regulatórias
VCAM-1	Molécula de Adesão Celular Vascular tipo 1
VEGF	Fator de Crescimento do Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA PSORÍASE	11
1.2 FISIOPATOLOGIA DA PSORÍASE	13
1.2.1 Moléculas de Adesão na Psoríase	15
1.3 PSORÍASE E COMORBIDADES	17
1.3.1 Psoríase e SM	18
2 JUSTIFICATIVA	22
3 OBJETIVO	23
3.1. OBJETIVO GERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4 INDIVÍDUOS E MÉTODOS	24
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS	24
4.2 DADOS DEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E ANTROPOMÉTRICOS	24
4.3 COLETA DE SANGUE E EXAMES BIOQUÍMICOS	25
4.4 DOSAGEM DAS MAC E DE PAI-1	26
5 RESULTADO	27
6 CONCLUSÕES DA DISSERTAÇÃO	28
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICES	55
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	56
APÊNDICE B - FICHA DE AVALIAÇÃO	58
ANEXOS	59
ANEXO A - ÍNDICE DE ÁREA E SEVERIDADE DA DOENÇA (PASI)	60
ANEXO B - DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UEL	61

1 1 INTRODUÇÃO

2 1.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA PSORÍASE

3 A psoríase é uma doença inflamatória crônica imunomediada por linfócitos T,
4 caracterizada por hiperproliferação e diferenciação anormal da epiderme,
5 apresentando lesões eritemato-escamosas com repercussão sistêmica (GRIFFITHS;
6 BARKER, 2007). Embora a pele seja a região mais afetada, outras partes do corpo,
7 como articulações e unhas, também podem ser acometidas (BODEMER, 2018).

8 As lesões da psoríase tendem a se desenvolver em sítios de trauma, porém,
9 não são visualizadas desta forma em todos os pacientes. As lesões ocorrem em
10 escalas diferentes ao longo dos meses e dos anos, podendo afetar mais locais e
11 com maior extensão a cada surgimento (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015). De acordo
12 com Boehncke e Schön (2015), a psoríase pode ser classificada em psoríase do tipo
13 vulgar ou em placas, psoríase palmo-plantar, psoríase eritrodérmica, psoríase
14 inversa, psoríase gutata, psoríase pustular generalizada e a Artrite psoriásica (APS).
15 A psoríase do tipo vulgar ou em placas pode acometer até 90% dos pacientes e
16 caracteriza-se por placas eritematosas redondas ou ovais bem delimitadas,
17 avermelhadas, com escamas secas e aderentes, prateadas ou acinzentadas, de
18 tamanhos variados. Desenvolvem-se em qualquer parte do corpo, acometendo
19 principalmente o couro cabeludo, cotovelos, joelhos e o sacro (BOEHNCKE;
20 SCHÖN, 2015). Já na psoríase palmo-plantar, a forma comum de erupção é
21 delimitada às mãos e sola dos pés, ocorrendo predominante em mulheres. Cerca de
22 12% dos pacientes podem desenvolvê-la e as placas são, em geral, bem
23 delimitadas, tanto finas como espessas, provocando fissuras e dor, atingindo apenas
24 as áreas de maior atrito. Estas lesões tendem a ser remitentes com significativa
25 escamação (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015).

26 Em relação a psoríase eritrodérmica, ela é mais observada em pacientes com
27 psoríase grave pré-existente ou negligenciada. Assemelha-se a uma dermatite
28 esfoliante ou queimadura, uma vez que as lesões são generalizadas e abrangem
29 extensas áreas do corpo. Frequentemente é acompanhada por prurido intenso e dor,
30 podendo ocorrer inchaço do local (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015). A psoríase inversa,
31 por sua vez, apresenta um padrão diferenciado às outras formas, localizando-se nas
32 dobras cutâneas, com lesões mais úmidas, planas e sem escamação. Podem ser
33 confundidas com dermatites ou com candidíase (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015). Já á

1 psoríase gutata é caracterizada por erupções em pequenas placas de cerca de 1
2 cm, distribuídas pelo tronco e região lombar. Geralmente surge após uma infecção do
3 trato respiratório superior por *Streptococcus* sp ou por vírus, após trauma físico ou
4 estresse emocional. Mãos e pés são afetados simultaneamente, com fissuras
5 dolorosas, dificultando a mobilidade. As lesões persistem por poucos meses
6 clareando após esse período (TAKAHASHI; ARNONE; MARTINS, 2012).

7 A forma mais grave de psoríase é a psoríase pustular generalizada, sendo a
8 forma que mais ameaça a vida e irrompe subitamente em indivíduos sem história da
9 doença. É caracterizada pela presença de pequenas pústulas estéreis que emergem
10 e avançam em ondas pelo corpo, tendendo a manifestar-se em três fases cíclicas:
11 eritema, formação de pústulas e descamação da pele (TAKAHASHI; ARNONE;
12 MARTINS, 2012). Finalmente, a PS é um tipo de psoríase que atinge as
13 articulações, causando deformidades – muitas vezes permanentes, exigindo um
14 diagnóstico preciso e um tratamento precoce. Encontra-se quase sempre associada
15 a um tipo de psoríase que atinge a pele, embora possa desenvolver-se sem nenhum
16 sinal externo, o que dificulta o seu diagnóstico (TAKAHASHI; ARNONE; MARTINS,
17 2012).

18 Embora a psoríase apresente um padrão inflamatório em todos os tipos, até
19 o presente momento a sua real etiologia permanece desconhecida. Fatores
20 genéticos e ambientais estão intimamente associados com o surgimento e
21 manutenção da doença. Assim, a psoríase pode ser enquadrada como uma doença
22 multifatorial, onde estímulos como infecções, queimaduras, fatores psicológicos e
23 principalmente traumas, podem manter ou agravar suas manifestações (DENG;
24 CHANG; LU, 2016).

25 A psoríase é mais prevalente em Caucasianos do que em negros da África
26 Ocidental e Asiáticos, sendo a taxa de prevalência próxima dos 3% da população
27 mundial, com variação de acordo com idade, etnia e localização geográfica. Nos
28 Estados Unidos da América, essa taxa chega aos 3,7%, seguida de México e
29 América Central/Sul, com variações entre 1,3% e 4,2%, e Ásia entre 0,05-0,47%
30 (KAUFMAN; ALEXIS, 2018). Mesmo sendo considerada uma doença de baixa
31 incidência, a psoríase acomete cerca de 125 milhões de pessoas, o equivalente a
32 1250 doentes a cada 100 mil habitantes (GRIFFITHS et al., 2017). No Brasil, devido
33 à miscigenação populacional, a prevalência da psoríase sofre variações entre as
34 regiões, indo de 0,92% na região Norte a 1,88% na região Sudoeste; em pessoas

1 com mais de 60 anos, a prevalência da doença chega aos 2,29% sendo a faixa
2 etária mais acometida, enquanto adultos entre 30 a 60 anos representam 1,39%, e
3 pacientes menores de 30 anos uma frequência de 0,58%. (ROMITI et al., 2017).

4 O diagnóstico da psoríase é feito basicamente mediante avaliação clínica do
5 paciente, devido às características bem consolidadas das lesões que a doença
6 apresenta. Outra ferramenta, considerada “padrão ouro” no auxílio ao diagnóstico e
7 a gravidade da psoríase é o Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI –
8 *Psoriasis Area and Severity Index*). De acordo com este índice, o clínico avalia a
9 porcentagem da área comprometida e as características da lesão, atribuindo
10 pontuações de 0 a 6 para o primeiro item e 0 a 4 para o segundo. A soma das áreas
11 avaliadas resulta na pontuação final, onde PASI menores que 10 são considerados
12 psoríase de grau leve à moderado, enquanto PASI superiores a 10 indicam psoríase
13 grave (FREDRIKSSON; PETTERSSON, 1978; FINLAY, 2005).

14 **1.2 FISIOPATOLOGIA DA PSORÍASE**

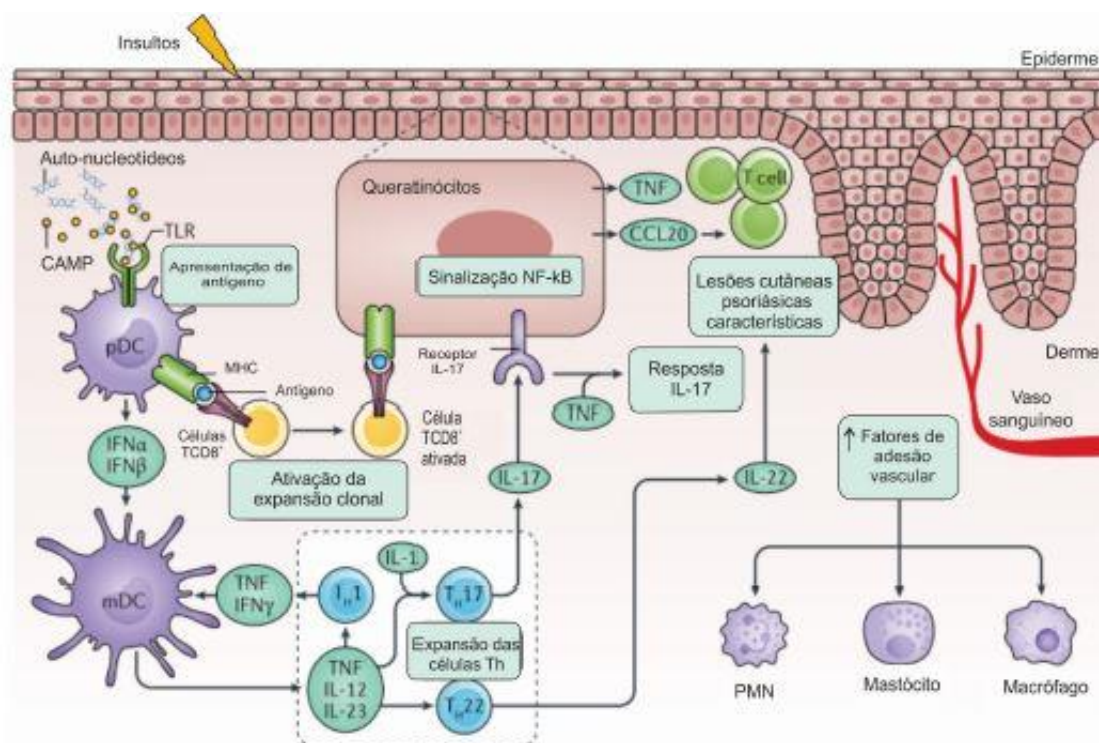
15 Como a maioria das doenças autoimunes, a psoríase está sob influência
16 genética e modificações epigenéticas que podem ser desencadeadas por fatores
17 ambientais (SELDIN, 2015). A genética é apenas uma parte da patogênese, pois
18 sem estímulo de certos fatores ambientais, modificação epigenética e resposta
19 inflamatória, indivíduos com alta suscetibilidade genética podem não desenvolver a
20 doença (DENG; CHANG; LU, 2016). Diversos genes, localizados em regiões
21 cromossômicas chamadas PSORS (susceptibilidade a psoríase), estão envolvidos na
22 susceptibilidade à doença (LOWES, 2014). Esses genes afetam diferentes processos
23 na fisiopatologia da psoríase, tais como apresentação de antígeno (HLA-Cw6,
24 ERAP1, ERAP2, MICA), o eixo IL-23 (IL12Bp40, IL23Ap19, IL23R, JAK2, TYK2),
25 desenvolvimento e polarização de células T (RUNX1, RUNX3, STAT3, TAGAP, IL4,
26 IL13), imunidade inata (CARD14, c-REL, TRAF3IP2, DDX58, IFIH1) e reguladores
27 negativos de respostas imunes (TNIP1, TNFAIP3, NFKBIA, ZC3H12C, IL36RN,
28 SOCS1) (HARDEN, 2015).

29 A psoríase pode ser provocada por gatilhos inespecíficos, como traumas,
30 agentes químicos ou infecções microbianas (BOEHNCKE, 2015). Telfer e
31 colaboradores (1992) demonstraram que infecções por *Streptococcus* sp poderiam
32 gerar uma ativação de células T pela da formação de superantígenos. Uma vez
33 desencadeada por estímulos externos e ou internos, ocorre ativação do sistema

1 imune inato e adaptativo, que resulta na hiperproliferação e diferenciação anormal
2 dos queratinócitos, dois dos principais contribuintes para a desregulação
3 fisiopatológica na psoríase (DENG; CHANG; LU, 2016).

4 Em resposta ao dano no queratinócito, ocorre liberação de interleucina-1 (IL-1)
5 e Fator de Necrose Tumoral-Alfa (TNF- α) resultando em ativação das células
6 dendríticas (CD) (células de Langerhans e CD residentes) (LIMA et al, 2011) e
7 ligação do antígeno à molécula do complexo de histocompatibilidade principal
8 (MHC), classe I ou II na membrana das CD. As CD migram até o linfonodo mais
9 próximo do estímulo inicial, efetuando a apresentação do antígeno ao linfócito T.
10 Durante essa apresentação, ocorrem interações entre MHC de classe I ou II e
11 receptores de membrana da célula T (TCR) com participação ativa de algumas
12 moléculas, como o fator de ativação de linfócitos (LFA-1) e Molécula De Adesão
13 Intercelular Tipo 1 ICAM-1 (SANCHEZ, 2010). Com essa ativação, ocorre uma
14 diferenciação dos linfócitos T em CD4⁺ tipo1 (por ação do IFN- γ , TNF- α e IL-2); tipo
15 17 (sobre ação da IL-17, TNF- α , IL-6, IL-22) e CD8⁺ devido sinalizações via TNF- α ,
16 IFN- γ , perforinas e granzima B (LIMA et al. 2011). Após essa diferenciação, ocorre a
17 migração dessas células para a pele através da ligação de moléculas de adesão
18 celular (MAC) expressas nas suas membranas plasmáticas às moléculas de adesão
19 presentes na membrana da célula endotelial cutânea ativada (E-selectina e ICAM-1),
20 onde vão desempenhar o seu papel de células T efectoras de memória, através da
21 liberação de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , a IL-2 e o TNF- α) (LIMA et al. 2011;
22 SANCHEZ, 2010). Nesse processo, ocorre ativação das células Th22, promovendo a
23 liberação de IL-22, que leva à hiperplasia de queratinócitos e ao aumento da taxa de
24 renovação celular, mantendo o aspecto da doença (EYERICH et al. 2018).

25 Os queratinócitos, as CD e as células T CD4 e T CD8 são as principais
26 células, no tecido cutâneo, a realizarem a ativação da cascata inflamatória, com
27 produção de citocinas pró-inflamatórias como o IFN- γ , a IL-2 e o TNF- α . Essas, por
28 sua vez, induzem os queratinócitos a secretarem outras citocinas [IL-6, TNF- α , IL-8,
29 IL-1 e VEGF (*vascular endothelial growth factor*)], perpetuando assim o processo
30 inflamatório característico da psoríase (KERKHOF; NESTLE, 2015). A figura 1
31 demonstra os principais mecanismos imunopatogênicos envolvidos na psoríase.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

Figura 1 Mecanismo imunopatogênico da psoríase. Fatores envolvidos na patogênese da psoríase. Imunidade inata e adquirida, fatores genéticos e ambientais mostram interdependência. Enquanto quimionas produzidas por queratinócitos estimulam a imunidade inata e adquirida, células imunes induzem inflamação e proliferação queratinocítica (adaptado de Greb et al., 2016). Peptídeo antimicrobiano de catelicidina (CAMP), receptor do tipo toll (TLR), células dendríticas plasmocitoides (pDC), células dendríticas mieloides (mDC), complexo principal de histocompatibilidade (MHC), interferon (IFN), interleucina (IL), fator de necrose tumoral (TNF), linfócitos T auxiliares (Th), ligante 20 da quimiocina CC (CCL20), leucócito polimorfonuclear (PMN), fator nuclear kappa B (NF- κ B). **Fonte:** MARI (2018).

12 1.2.1 Moléculas de Adesão Celular (MAC) e PAI-1 na Psoríase

13 As MAC são proteínas de membrana expressas na superfície de células
14 endoteliais e leucócitos. Durante o processo inflamatório, as MAC atuam como
15 moléculas sinalizadoras desempenhando um papel essencial na regulação da
16 inflamação e resposta imune com o auxílio do IFN- γ e do TNF- α , que estimulam a
17 expressão de novas MAC (SPRINGER, 1994; SANCHEZ, 2010). São também
18 responsáveis pela adesão intercelular, recrutamento e migração de células
19 inflamatórias dos vasos sanguíneos para o local da inflamação (FREEMONT,
20 HOYLAND, 1996). A expressão destas MAC está aumentada em queratinócitos e
21 vasos sanguíneos de pacientes com psoríase (GRIFFITHS et al., 1996), participando

1 do processo inicial de ativação de células T, bem como durante todo o estágio de
2 manutenção da doença (TORRES-ÁLVAREZ, 2007).

3 A molécula de adesão celular intravascular do tipo 1 (ICAM-1), é um membro
4 da superfamília das imunoglobulinas, e está implicada no processo de
5 extravasamento capilar de leucócitos (HORDIJK et al. 2016). Os vasos sanguíneos
6 desempenham um papel importante na patogênese da psoríase. Alterações
7 vasculares, como vasodilatação e alongamento de vasos existentes, bem como
8 aumento da expressão de MAC, como a ICAM-1 são as primeiras alterações a
9 aparecer e permanecer em todos os estágios da psoríase (BRESSAN et al. 2018).
10 Elias e colaboradores (1993) demonstraram um aumento na expressão de ICAM-1
11 no endotélio e concluíram que essa molécula de adesão é essencial para a
12 migração de linfócitos T para a derme. De acordo com Batycka-Baran e
13 colaboradores (2014), a expressão de ICAM-1 na psoríase em placa está
14 diretamente relacionada à gravidade da doença. Isso também foi observado em um
15 estudo realizado por Bressan e colaboradores (2018) no qual pacientes com
16 psoríase em placas com PASI <10 apresentavam menor expressão de ICAM-1.

17 Um estudo realizado por Garbaraviciene e colaboradores em 2010,
18 demonstrou um aumento significativo na expressão de P-selectina plaquetária em
19 pacientes com distúrbios inflamatórios ou infecciosos, quando comparado ao grupo
20 controle (3,01% vs. 1,46%; $P < 0,000001$). As plaquetas ativadas que expressam P-
21 selectina (CD62P) estão envolvidas no extravasamento de leucócitos. Os autores
22 demonstraram que pacientes que apresentavam sucesso terapêutico tinham
23 redução na expressão da P-selectina quando comparado ao grupo controle. Os
24 pacientes com psoríase ($n = 47$) demonstraram uma correlação significativa entre os
25 níveis de P-selectina e PASI ($r = 0,51$; $P < 0,000001$), havendo reprodução dos
26 dados mesmo ao ocorrer mudanças no PASI e na expressão da P-selectina ($r = 0,4$,
27 $P = 0,006$). O grupo demonstrou que a expressão de P-selectina pode ser usada
28 como um biomarcador de eficácia para monitorar o sucesso do tratamento na
29 psoríase (GARBARAVICIENE et al. 2010).

30 A selectina endotelial (E-selectina) é expressa em células endoteliais
31 ativadas e é responsável pelo recrutamento inicial de leucócitos para as células
32 endoteliais (McEVER, 2002). A expressão desta, juntamente com a ICAM-1 e a
33 molécula de adesão celular vascular do tipo 1 (VCAM-1), podem ser induzidas por

1 estímulos inflamatórios como o TNF- α (RÍOS-NAVARRO et al. 2015; HORDIJK et al.
2 2006).

3 Embora, não seja considerada uma MAC, o nível plasmático do inibidor do
4 ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) também está aumentado na psoríase, além de
5 ser regulado pelos níveis de TNF- α (MEDCALF, 2007; NIELSEN, 2002). São
6 correlacionados com o aumento da angiogênese, que por sua vez desempenha um
7 papel importante na doença (DAVIDOVICI, 2010; NIELSEN, 2002).

8 São escassos até o momento, trabalhos envolvendo as diversas MAC
9 associadas à psoríase. Nosso grupo de pesquisa demonstrou em trabalhos
10 anteriores, a importância dessas MAC em outras doenças inflamatórias (SANTOS et
11 al. 2017; SÁ et al. 2018). Santos e colaboradores (2017) verificaram que níveis
12 aumentados de molécula de adesão celular plaquetária do tipo 1 (PECAM-1)
13 estavam associados à atividade da doença em pacientes com Lúpus Eritematoso
14 Sistêmico (LES), sugerindo que níveis plasmáticos aumentados de MAC,
15 especialmente da PECAM-1, podem ser um novo alvo terapêutico no LES (SANTOS
16 et al. 2017). Por outro lado, Sá e colaboradores (2018) verificaram que níveis
17 diminuídos de VCAM-1 estavam associados ao diagnóstico de artrite reumatoide
18 (AR), independentemente da presença de Síndrome Metabólica (SM); já os níveis
19 aumentados de PAI-1 foram associados tanto a AR quanto a SM, enquanto a E-
20 selectina e a selectina plaquetária (P-selectina) estavam exclusivamente associadas
21 à SM e não à AR. Além disso, foram propostos modelos preditores do diagnóstico
22 AR utilizando a PECAM-1 e o PAI-1 (SÁ et al. 2018).

23 **1.3 PSORÍASE E COMORBIDADES**

24 A psoríase gera desconforto físico e emocional, falta de aceitação da
25 imagem corporal e limitações no trabalho e atividades diárias onde haja contato
26 social ou exposição da pele (TAKESHITA et al., 2017). Muitos dos pacientes
27 diagnosticados com psoríase apresentam reclusão social e afastamento dos hábitos
28 saudáveis de vida e isso, em grande parte devido à aparência das lesões. O
29 envolvimento das mãos, face ou áreas de dobras interfere significativamente no
30 bem-estar físico e social do paciente. Esse afastamento social contribui para o
31 decréscimo na qualidade de vida e muitas vezes quadros de depressão (ÇAKMUR;
32 DERVIS, 2015).

1 Uma comorbidade importante em pacientes com psoríase é a artrite
2 observada na APS com manifestações em articulações que muitas vezes resultam
3 em erosão óssea (BARNAS; RITCHLIN, 2015). Segundo Villani e colaboradores
4 (2015), a APS é uma classe de psoríase subdiagnosticada devido sua identificação
5 ser feita, em grande parte dos casos, por médicos dermatologistas e muitas vezes
6 sem um acompanhamento reumatológico adequado.

7 A síndrome sistêmica do sangramento capilar, embora rara, pode ocorrer em
8 pacientes diagnosticados com psoríase. Seu surgimento é devido ao aumento da
9 permeabilidade capilar sendo resultado do acúmulo de fluidos e proteínas no
10 interstício e espaço extravascular, resultando em sangramento e choque
11 hipovolêmico, podendo ser fatal (BRESSAN et al., 2017).

12 Além do fenótipo cutâneo, a psoríase pode apresentar uma dimensão
13 sistêmica, muitas vezes associada à comorbidades como obesidade, diabetes e
14 síndrome metabólica (SM) (FERNÁNDEZ-ARMENTEROS et al., 2018).

15 A obesidade é uma doença inflamatória crônica com alta prevalência em
16 pacientes com psoríase que leva ao aumento da morbidade e mortalidade (ZHU et
17 al. 2013). O tecido adiposo visceral, além de armazenar energia, também é um
18 importante participante do sistema imunológico, representando um órgão endócrino
19 ativo que produz citocinas pró-inflamatórias tais como, TNF- α , IL-6, ácidos graxos
20 livres, fatores pró-coagulantes e moléculas bioativas chamadas adipocinas (ZHU et
21 al. 2013). A psoríase e a obesidade compartilham características que levam um
22 estado inflamatório persistente (RONTI; LUPATTELLI; MANNARINO, 2006;
23 CAMPANATI et al. 2015).

24 **1.3.1 Psoríase e SM**

25 Schlüter e colaboradores (2016) demonstraram sinais de resistência à
26 insulina no endotélio dérmico e vascular, além dos efeitos dessa resistência na
27 expressão de MAC como a E-selectina e a ICAM-1 no processo de extravasamento
28 leucocitário em pacientes com psoríase. Ainda, a ICAM tipo 1 (ICAM-1) e o VEGF
29 corroboram para o surgimento dessa comorbidade (BRESSAN et al., 2017).

30 A SM é uma condição patológica tipicamente caracterizada pela combinação
31 de vários distúrbios metabólicos interrelacionados, incluindo obesidade abdominal,
32 resistência à insulina, dislipidemia aterogênica e hipertensão (ECKEL et al. 2010). O

1 acúmulo de tecido adiposo abdominal é um dos componentes principais da SM,
2 também representando uma importante fonte de adipocinas e de várias citocinas
3 pró-inflamatórias (WOLK et al. 2016). Os macrófagos e as células T, ao infiltrarem no
4 tecido adiposo visceral, estimulam os adipócitos a liberarem ácidos graxos e
5 secretarem adipocinas e moléculas pró-inflamatórias, tais como o TNF- α , IL-6,
6 VEGF, e fatores procoagulantes, como o PAI-1. Esse estímulo por sua vez, podem
7 induzir um estado inflamatório de baixo grau, contribuindo para o desenvolvimento
8 de resistência à insulina e dislipidemia aterogênica (MANTOVANI et al. 2016; WOLK
9 et al. 2016).

10 A psoríase e a SM podem se desenvolver de forma interdependente por
11 apresentarem uma imunopatogênese compartilhada, uma vez ambas possuem
12 características genéticas, clínicas e fisiopatológicas semelhantes. Os mecanismos
13 subjacentes à associação entre psoríase e SM são multifatoriais (envolvendo fatores
14 genéticos e ambientais) os quais muitas vezes se sobrepõem as anormalidades
15 metabólicas, que frequentemente coexistem em pacientes com psoríase (ESSER et
16 al 2014).

17 Tanto a psoríase quanto a SM são caracterizadas por um processo
18 inflamatório crônico mediado por citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ , mediado
19 por células T na psoríase, leva à superprodução local de mediadores pró-
20 inflamatórios provenientes de linfócitos e queratinócitos, tais como TNF- α , IL-6, IL-1,
21 IL-17, IL-22, IL-23, VEGF e IFN- γ (ESSER et al. 2014; LYNDE et al. 2014;
22 CANAVESE et al. 2010). Essas citocinas podem migrar para a circulação sistêmica,
23 induzindo resistência sistêmica à insulina, disfunção endotelial circulatória, aumento
24 de estresse oxidativo, aumento da angiogênese e hipercoagulação (GROZDEV et al.
25 2014). Além disso, alguns estudos aponta o fator de crescimento semelhante à
26 insulina 1 (IGF-1) como sendo um mediador compartilhado na proliferação de
27 queratinócito observada na psoríase e no desenvolvimento de diabetes mellitus tipo
28 2 e hiperlipidemia (AZFAR et al. 2008; YOO et al. 2007).

29 Uma meta-análise realizada com 12 estudos publicados entre 2006 e 2012,
30 demonstrou o risco de pacientes com psoríase apresentarem SM em comparação
31 com a população geral, com a existência de uma forte associação entre psoríase e
32 SM com uma razão de chances (OR) de 2,26 (IC 95%, 1,70-3,01) (ARMSTRONG et
33 al. 2013).

1 Anos mais tarde, outra meta-análise, incluindo 17 estudos publicados entre
2 2010 e 2016, demonstrou maior prevalência de SM em pacientes com psoríase
3 quando comparados com a população em geral. O estudo demonstrou também, uma
4 associação significativa entre a gravidade da doença e a prevalência de SM (AL-
5 MUTAIRI et al. 2014). Melhorar

6 No ano de 2017, outro trabalho de meta-análise, envolvendo 14 artigos com
7 um total de 25.042 pacientes com psoríase, demonstrou que a SM estava presente
8 em 31,4% dos pacientes com psoríase (OR: 1,42; IC: 95%, 1,28-1,65 p = 0,05). O
9 estudo demonstrou também que, pacientes com psoríase tinham 40% maior chance
10 de desenvolver SM em comparação com o população geral. Além disso, todos os
11 estudos envolvidos na meta análise relataram alta prevalência de SM em pacientes
12 com psoríase (RODRÍGUEZ-ZÚÑIGA, GARCÍA-PERDOMO 2017).

13 Ainda em 2017, foi publicado um outro grande estudo de meta-análise
14 envolvendo 35 trabalhos observacionais provenientes de um banco de dados entre
15 os anos de 1946 e 2016. Neste estudo foram avaliados 1,450,188 pacientes em 20
16 países e pode-se demonstrar a maior prevalência de SM em pacientes com psoríase
17 quando comparados com a população em geral (OR: 2.14; IC: 95% 1.84 - 2.48 p =
18 0,05) (SINGH et al. 2017).

19 A estreita associação entre psoríase e SM tem importante implicações
20 clínicas. Uma delas é o fato de alguns medicamentos específicos para SM poderem
21 influenciar o curso da doença. Alguns estudos demonstraram uma diminuição de
22 risco à psoríase em pacientes sob tratamento com estatinas, em particular
23 atorvastatina e sinvastatina (VASIUK et al. 2010; NASERI et al. 2010).
24 Posteriormente em 2012, um estudo realizado por Malhotra e colaboradores (2012),
25 demonstrou que a pioglitazona exerceu alguns efeitos positivos no quadro da
26 psoríase.

27 Gisondi e colaboradores (2015), demonstraram que a ciclosporina pode ter
28 um efeito negativo nos parâmetros metabólicos, incluindo lipídios séricos e glicose, e
29 podendo induzir ou piorar a hipertensão arterial (GISONDI et al. 2015). Em 2013
30 Gisondi e colaboradores, em um grande estudo observacional sobre pacientes com
31 psoríase, constataram que o risco para desenvolver hipertensão arterial, diabetes
32 mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia esteve aumentado em pacientes com uso de
33 ciclosporina quando comparados com aqueles tratados com etanercept após 16
34 semanas tratamento (OR: 3,31, IC: 95% 2,1-5,3, p = 0,001; OR: 2,88, IC: 95% 1,0-

1 8,3, $p = 0,05$; OR: 1,34, IC: 95% 1,0-1,8, $p = 0,05$, respectivamente) (GISONDI et al.
2 2013).

3 Pelo fato da psoríase não ter cura, todos os tratamentos até hoje
4 desenvolvidos possuem como finalidade amenizar os sintomas da doença, com uma
5 possível redução do PASI, aumentando assim a qualidade de vida do paciente. A
6 terapia de escolha deve levar em conta o tipo de psoríase diagnosticada, a
7 gravidade da doença e adaptação do paciente ao tratamento. O tratamento tópico é
8 utilizado em pacientes com psoríase leve à moderada, e em alguns pacientes com
9 psoríase grave pode ser utilizado conjuntamente ao tratamento oral. Os
10 medicamentos utilizados são: hidrocortisona, ditranol, vitamina D; tacrolimus e o
11 tazaroteno. Outro esquema de tratamento de segunda linha, associa a fototerapia e
12 a terapia sistêmica. Esse esquema terapêutico geralmente é utilizado em pacientes
13 com psoríase grave ou quando a terapia tópica não se torna efetiva. Para a
14 fototerapia, é utilizado o metoxipsoraleno, conhecido como PUVA (*Psolaren plus*
15 *ultraviolet A*). Já para a terapia sistêmica pode ser utilizado o metotrexato,
16 ciclosporina e a acitretina. Os medicamentos imunobiológicos também podem ser
17 utilizados como opção terapêutica, em casos de lesões em regiões mais crítica, tais
18 como rosto e genitálias. Os medicamentos disponíveis são infliximab, etanercept,
19 adalimumab, ustekinumab e o secukinumab (HIGGINS, 2017).

1 **2 JUSTIFICATIVA**

2 Até o presente momento, poucos são os estudos que avaliaram as MAC e o
3 PAI-1 em pacientes com psoríase, sendo inexistentes estudos que determinaram o
4 perfil de MAC nesta doença. Além disso, não há até o presente momento, estudos
5 que tenham avaliado a associação destas moléculas com a presença de SM em
6 pacientes com psoríase, uma condição que pode culminar em exacerbação do
7 processo inflamatório nestes pacientes.

8 Ressalta-se ainda que, não há biomarcadores laboratoriais utilizados para o
9 diagnóstico da psoríase, o que poderia auxiliar e complementar o diagnóstico clínico
10 da doença. Desta forma, o melhor entendimento do envolvimento das MAC na
11 fisiopatologia da psoríase, assim como sua associação com a presença de SM,
12 poderá contribuir para a descoberta de novos biomarcadores associados à doença
13 assim como possíveis novos alvos terapêuticos.

14

1 **3 OBJETIVO**

2 **3.1. OBJETIVO GERAL**

3 Avaliar o perfil das MAC e PAI-1 e sua associação com a presença de SM e
4 os biomarcadores do metabolismo de carboidratos (insulina, glicose e HOMA-IR) em
5 pacientes com psoríase com baixa à moderada gravidade.

6 **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 7 • Comparar os níveis plasmáticos das MAC, PAI-1 e dos biomarcadores do
8 metabolismo de carboidratos (insulina, glicose e HOMA-IR) em pacientes com
9 psoríase e indivíduos saudáveis.
- 10 • Determinar o efeito do diagnóstico de psoríase nas MAC e PAI-1
- 11 • Verificar se há associação entre os níveis plasmáticos das MAC e PAI-1
12 com a presença de SM nos pacientes com psoríase.
- 13 • Propor modelos para predição de psoríase utilizando as MAC e o PAI-1.
- 14 • Correlacionar as MAC com os biomarcadores do metabolismo de
15 carboidratos (insulina, glicose e HOMA-IR).

1 **4 SUJEITOS E MÉTODOS**

2 **4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS**

3 Foi realizado estudo caso-controle incluindo 67 pacientes selecionados do
4 Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Londrina, Paraná, e 102
5 indivíduos saudáveis (grupo controle), selecionados entre doadores de sangue do
6 Hemocentro Regional de Londrina. Os critérios de exclusão foram: doenças
7 tireoidianas, adrenais, renais, hepáticas, gastrointestinais, infecciosas e oncológicas,
8 outra doença autoimune, fazer uso de terapia de reposição hormonal e ou de
9 suplementos antioxidantes. Os participantes não faziam uso regular de bebida
10 alcoólica.

11 O diagnóstico de psoríase foi realizado pelo médico dermatologista de acordo
12 com os critérios propostos pelo Consenso Brasileiro de Psoríase, elaborado pela
13 Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) em 2012 (MAIA; TAKAHASHI; ROMITI,
14 2012). A gravidade da doença foi definida utilizando o PASI (FREDRIKSSON;
15 PETTERSSON, 1978) (Anexo A).

16 A realização dessa pesquisa foi conduzida de acordo com os princípios
17 expressos na Declaração de Helsinki e suas alterações posteriores. O Comitê de
18 Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UEL aprovou o estudo conforme
19 o número CAAE: (CAAE: 51826215.0.000.5231, Anexo B). O termo de
20 consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A) foi obtido de todos os
21 indivíduos que aceitaram participar do estudo.

22 **4.2 DADOS DEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E ANTROPOMÉTRICOS**

23 Os dados demográficos, epidemiológicos e antropométricos foram obtidos em
24 uma consulta clínica realizada pelo médico dermatologista de acordo com uma ficha
25 de avaliação estabelecida pelos pesquisadores (Apêndice B).

26 Para os dados antropométricos foram registradas as seguintes informações:
27 peso corporal, realizado em uma balança digital com precisão de 0,1 Kg no período
28 da manhã e com os indivíduos vestido roupas leves e sem sapatos; altura,
29 mensurada por um estadiômetro com precisão de 0,1 cm; circunferência abdominal
30 (CA), utilizando uma fita métrica na região entre a última costela e a crista ilíaca com
31 os pacientes em pé e expresso em cm e o Índice de Massa Corporal IMC foi

1 calculado pela divisão entre o peso corporal e o quadrado da altura e expresso em
2 kg/m^2 . A pressão arterial foi aferida utilizando um esfigmomanômetro calibrado, no
3 braço esquerdo dos pacientes, sentados, com no mínimo 5 minutos de repouso
4 (PICKERING et al., 2005). O diagnóstico de hipertensão arterial foi estabelecido em
5 pacientes cuja pressão arterial estava $\geq 140/90$ mmHg ou em uso de algum
6 medicamento anti-hipertensivo (JAMES et al., 2014).

7 **4.3 COLETA DE SANGUE E EXAMES BIOQUÍMICOS**

8 Após jejum de 12 horas, os pacientes foram submetidos a coleta de material
9 sanguíneo com punção venosa utilizando tubos estéreis (BD Vacutainer UltraTouch,
10 Franklin Lakes, NJ, EUA) de coleta à vácuo sem e com anticoagulante contendo
11 ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). As amostras foram encaminhadas ao
12 laboratório para a realização do cadastro, processamento, separação e
13 armazenamento. O plasma foi aliqotados em microtubos de centrifugação de 2 mL
14 devidamente identificados com número e nome de cada paciente e armazenados em
15 *freezer* -80°C até a realização da dosagem das MAC e PAI-1.

16 Os níveis de glicose, colesterol, lipoproteína de alta densidade (HDL – do
17 inglês *High Density Lipoprotein*), lipoproteína de baixa densidade (LDL – do inglês
18 *Low Density Lipoprotein*) e triglicerídeos (TG) foram determinados por autoanalisador
19 bioquímico (*Dimension Dade AR Dade Behring*, Deerfield, Illinois, EUA), utilizando
20 kits SIEMENS®. Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance (HOMA-IR) é
21 uma estimativa da resistência à insulina (RI) e foi calculada usando a seguinte
22 fórmula: $\text{HOMA-IR} = \text{glicemia de jejum (mmol / L)} \times \text{insulinemia de jejum (mU/L)} / 22.5$
23 (HAFFNER et al., 2003).

24 O diagnóstico de SM foi determinado utilizando o *Adult Treatment Panel III*
25 (ATP III) (GRUNDY et al., 2005) sendo necessária a presença de 3 dos 5 critérios a
26 seguir: 1) CA alterada (homens ≥ 94 cm e mulheres ≥ 80 cm); 2) hipertrigliceridemia
27 (≥ 150 mg/dL ou utilização de algum medicamento para essa condição); 3) HDL em
28 níveis séricos reduzidos (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL); 4) pressão
29 arterial elevada: pressão arterial sistólica (PAS ≥ 130 mm Hg), pressão arterial
30 diastólica (PAD ≥ 85 mm Hg) ou utilização de algum medicamento anti-hipertensivo);
31 glicemia de jejum aumentada (≥ 100 mg/dL) ou utilização de algum medicamento
32 hipoglicemiante.

1 **4.4 DOSAGEM DAS MAC E DE PAI-1**

2 Os níveis de PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, P-selectina e PAI-1
3 foram determinados por imunofluorimetria utilizando o Painel de 6-Plex de Adesão
4 Magnética Humana (Novex Life Technologies, Frederick, Estados Unidos da
5 América) para plataforma Luminex®. A sensibilidade do ensaio para PECAM-1 e
6 PAI-1 foi <0,05 ng / mL, enquanto para ICAM-1 foi <5 ng / mL, para VCAM-1 foi <0,5
7 ng / mL, para E-selectina foi <1 ng / mL e para a P-selectina foi <0,1 ng / mL. A
8 precisão inter-ensaio foi de 2,4% para PECAM-1, 3,7% para ICAM-1, 2,2% para
9 VCAM-1, 1,8% para E-selectina, 1,9% para P-selectina e 1,7% para PAI-1, segundo
10 informações do fabricante.

11 **4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

12 A análise de variância (ANOVA) e a análise de tabelas de contingência (teste
13 de Qui-quadrado) foram utilizadas para avaliar as diferenças dos dados nominais e
14 contínuos (demográficos e clínicos) entre os grupos de estudo. O coeficiente de
15 correlação de Pearson e o Coeficiente de correlação de postos de Spearman foram
16 utilizados para avaliar a relação entre variáveis. A análise multivariada foi realizada
17 através do modelo linear geral (GLM) para avaliar o efeito das variáveis
18 independentes nos níveis séricos de citocinas (variáveis dependentes), após o
19 ajuste das variáveis confundidoras como a idade, sexo e IMC. Quando a análise de
20 multivariada foi significativa, o teste de efeito entre sujeitos foi empregado para
21 avaliar os efeitos das variáveis independentes significativas sobre as variáveis
22 dependentes. A média marginal estimada do modelo generalizado, com desvio
23 padrão (DP) foram computados. Os ajustes dos valores de p foram realizados
24 utilizando a taxa de falsas descobertas (FDR). A regressão logística binária foi
25 utilizada para delinear preditores de psoríase (variável dependente) com os controles
26 como grupo de referência e MAC e PAI-1 como variáveis explanatórias. Toda a
27 análise estatística foi realizada através do IBM SPSS, versão 24. Os testes foram
28 bicaudais, onde $\alpha = 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

1 5 RESULTADO

2 Os resultados desta dissertação foram apresentados e discutidos no artigo
3 intitulado “**CELL ADHESION MOLECULES, PLASMINOGEN ACTIVATOR**
4 **INHIBITOR TYPE-1, AND METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH**
5 **PSORIASIS**” e foi submetido ao periódico científico *Clinics in Dermatology* com fator
6 de Impacto de 2,470.

1 CELL ADHESION MOLECULES, PLASMINOGEN ACTIVATOR
2 INHIBITOR TYPE-1, AND METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS
3 WITH PSORIASIS

4 Guilherme Gomes Teixeira¹, Naiara Lourenço Mari¹, Jaqueline Castardo¹, Tamires
5 Fauzino¹, Marcell Alysson Batisti Lozovoy^{1,2}, Ligia Márcia Mário Martin^{3,4}, Edna Maria
6 Vissoci Reiche^{1,2}, Michael Maes⁵, Isaias Dichi⁴, Andréa Name Colado Simão^{1,2}

7
8 ¹ Research Laboratory in Applied Immunology – University of Londrina, Brazil.

9 ² Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, University of
10 Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

11 ³ Department of Dermatology, University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

12 ⁴ Department of Internal Medicine, University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

13 ⁵ IMPACT Strategic Research Centre, School of Medicine, Deakin University,
14 Geelong, VIC, Australia and Department of Psychiatry, Faculty of Medicine,
15 Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

16
17 * Corresponding author: Andréa Name Colado Simão.

18 Postal address: Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology –
19 Avenida Robert Koch, nº 60. Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná,
20 Brazil. CEP: 86038-440. Tel.: +55-43-3371-2321; Fax: +55-43-3371-2619.

1 ABSTRACT

2

3 The objective of this study is to delineate the cellular adhesion molecules (CAM)
4 profile and plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), and their association with
5 metabolic syndrome (MetS) and carbohydrate metabolism biomarkers in psoriasis
6 patients with mild and moderate severity. Sixty seven patients with psoriasis as well
7 as 102 healthy subjects were recruited. Insulin and Homeostatic Model Assessment–
8 Insulin Resistance (HOMA-IR), but not glucose, were significantly higher in psoriasis
9 than in controls. Psoriasis was characterized by increased plasma levels of platelet
10 endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1), vascular cell adhesion molecule 1
11 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin, and PAI-1 when
12 as compared with controls. Psoriasis diagnosis could explain 59.0% of CAM and PAI-
13 1 variance, with a particularly strong impact on E-selectin (45.6%), VCAM-1
14 (32.7%), and PAI-1 (24.8%). Subjects with MetS showed significantly higher E-
15 selectin and PAI-1 than those without MetS. Using VCAM-1, E-selectin, PAI-1 (all
16 positively) and P-selectin (inversely) in a binary regression equation, it was found that
17 87.6% of all patients were correctly classified with a sensitivity of 92.5% and a
18 specificity of 84.3%. CAM and PAI-1 were correlated with carbohydrate metabolism
19 biomarkers (glucose, insulin, and HOMA-IR). In conclusion, CAM levels are
20 associated with psoriasis diagnosis and MetS may influence E-selectin and PAI-1
21 concentrations. More studies are needed to verify the causality among these factors,
22 as well as their relation to the different degrees of disease severity.

23

24 Key words: psoriasis, cellular adhesion molecules, metabolic syndrome, plasminogen
25 activator inhibitor type-1, carbohydrate metabolism.

INTRODUCTION

Psoriasis is an immune-mediated inflammatory disease (IMID) of the skin, characterized by hyperproliferation and abnormal differentiation of the epidermis, usually presenting erythematous-squamous lesions with systemic repercussion.^{1, 2} In addition, recent reviews presents psoriasis as a disease that takes place in genetically predisposed individuals, following exposure to certain environmental triggers, in which a dysregulated immune response occurs, since the two inflammatory axes are involved, the adaptive and innate immune system.^{3, 4}

Studies have evaluated the cellular adhesion molecules (CAM) in the pathophysiology of psoriasis. CAM are membrane proteins whose expression occur on the surface of endothelial cells and leukocytes.^{5, 6, 7} Levels of circulating intercellular adhesion molecule (ICAM) -3, ICAM-1 and tumor necrosis factor (TNF) receptor-1 are significantly increased in blood vessels of patients with psoriasis.⁸ Skin samples present an increased expression of ICAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and endothelia selectin (E-selectin).^{9, 10} Also, those CAM are positively associated with disease severity.^{8,10} Meanwhile, plasma levels of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) are increased in psoriasis and correlate with increased angiogenesis, which, in turn, plays an important role in the disease.^{1,11}

Moderate to severe psoriasis is frequently associated with metabolic disorders, including obesity, diabetes, dyslipidemia, and the metabolic syndrome (MetS). In addition, it was demonstrated that patients with psoriasis have higher prevalence of MetS than the general population.^{12,13} Psoriasis and MetS may develop interdependently because they have a shared immunopathogenesis, such as inflammatory process.¹⁴ The relationship between soluble CAM and hypertension, type 2 diabetes and dyslipidemia may be due to the presence of insulin resistance in these clinical syndromes and suggests that insulin resistance may predispose individuals to coronary heart disease by activation of CAM.¹⁵ Although few studies reported the relationship between serum CAM and metabolic disorders in psoriasis, the inflammation process and atherosclerosis episodes are related to endothelial activation promoted by CAM.^{16, 17}

Our research group has examined the CAM profile and PAI-1 in other autoimmune/immune-inflammatory diseases including systemic lupus erythematosus (SLE)¹⁸ and rheumatoid arthritis (RA)¹⁹. These studies showed that CAM, especially

1 platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) are significantly associated
2 with SLE and disease activity, suggesting that they play a role in SLE
3 pathophysiology.¹⁸ In RA, we found that subjects with metabolic syndrome (MetS)
4 show increased PAI-1, E-selectin and P-selectin levels as compared with subjects
5 without MetS reinforcing the importance of metabolic variables and MetS in immune-
6 inflammatory disorders.¹⁹ There are no studies which have concomitantly evaluated
7 CAM profile and PAI-1 in psoriasis patients. In addition, the association of the
8 aforementioned molecules with MetS and carbohydrate metabolism is largely
9 unknown in psoriasis. Hence, the current study was conducted to examine CAM
10 profile (PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1, E- and P-selectin) and PAI-1, and to delineate
11 their association with MetS and carbohydrate metabolism biomarkers in psoriasis
12 patients with mild to moderate severity.

13

14

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

16 This study recruited 169 individuals. Sixty-seven patients with psoriasis (56
17 with plaque-type psoriasis, 10 with psoriatic arthritis, and one with gutate
18 psoriasis) were selected from the ambulatory of Dermatology of the University
19 Hospital of Londrina, Paraná, Brazil as well as 102 healthy controls. Inclusion
20 criteria were subjects of both sex and aged from 18 to 70 years old. Psoriasis
21 patients must have mild to moderate severity of disease (PASI \leq 10). Exclusion criteria
22 were thyroid, adrenal, renal, hepatic, gastrointestinal, infectious, and oncological
23 diseases, another autoimmune disease, hormone replacement therapy and
24 antioxidant supplements. The diagnostic was determined by clinical features and
25 the disease severity was measured using PASI.²⁰ Information on lifestyle factors
26 and medical history was obtained at clinical evaluation. The individuals of both
27 groups self-reported that they did not drink alcohol regularly. Sample collection and
28 laboratorial analysis, as well as data evaluation, were performed in a blinded
29 fashion. This study was conducted according to the guidelines laid down in the
30 Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects/patients were
31 approved by the Ethical Committee of the University of Londrina, Paraná, Brazil
32 (CAAE: 51826215.0.000.5231). Written informed consent was obtained from all
33 subjects.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

Anthropometric and Blood Pressure Measurements

Anthropometric measurements were assessed. Body weight was measured to the nearest 0.1 kg in the morning by using an electronic scale, with individuals wearing light clothing and no shoes; height was measured to the nearest 0.1 cm by using a stadiometer. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height (m) squared. Waist circumference was measured on standing subjects midway between the lowest rib and the iliac crest. Three blood pressure measurements were taken with a calibrated sphygmomanometer and a 1-min interval between on the left arm of seated patients. Subjects with blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or in the use of antihypertensive medications were considered to have arterial hypertension.²¹

Biochemical biomarkers

After fasting for 12 hours, the patients underwent the following laboratory blood analysis: glucose and lipid profile [triglycerides (TG), total cholesterol (CHOL), LDL (Low Density Lipoproteins) and HDL (High Density Lipoproteins) were evaluated by a biochemical autoanalyzer (Dimension Dade AR, Dade Behring, Deerfield, IL, USA), using Dade Behring kits. Insulin was evaluated by chemiluminescence microparticle immunoassay (Architect, Abbott Laboratory, Abbott Park, IL, USA). The MetS was defined following the Adult Treatment Panel III criteria.²² Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance (HOMA-IR) is an estimate of insulin resistance (IR) and was calculated using the following formula: $HOMA-IR = \text{fasting glucose (mmol/L)} \times \text{fasting insulinemia (mU/L)} / 22.5$.²³

Cellular adhesion molecules and Plasminogen activator inhibitor type-1

Levels of PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, P-selectin and PAI-1 were determined by immunofluorimetry using Human Magnetic Adhesion 6-Plex Panel (Novex Life Technologies, Frederick, United States of America) for Luminex[®] platform. The assay sensitivity for PECAM-1 and PAI-1 were <0.05 ng/mL, while for ICAM-1 was <5 ng/mL, for VCAM-1 was <0.5 ng/mL, for E-selectin was <1 ng/mL, and for P-selectin was <0.1 ng/mL. The inter-assay precision was 2.4% for PECAM-1, 3.7% for ICAM-1, 2.2% for VCAM-1, 1.8% for E-selectin, 1.9% for P-selectin, and 1.7% for PAI-1.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

Statistical Analysis

Analysis of variance (ANOVA) and analysis of contingency tables (χ^2 test) were employed to check differences in scale and nominal variables among study groups, respectively. Pearson's product moment and Spearman's rank order correlation coefficients were used to assess relationships between variables. Multivariate general linear model (GLM) analysis was used to assess the effects of independent variables (e.g. diagnostic groups) on CAM and PAI-1 (6 molecules) (dependent variables) after adjusting for extraneous variables including age, sex, and MetS. When the multivariate analysis was significant, we used tests for between-subject effects to delineate the effects of the significant independent variables on the dependent variables. Model-generated estimated marginal mean (SE) values were computed and expressed as z scores. We have p-corrected results of multiple comparisons using p-correction for false discovery rate (FDR). Binary logistic regression analysis was used to assess the predictors of psoriasis (entered as dependent variable and controls as reference group) and CAMs, age, sex, BMI and MetS as explanatory variables. Tests were 2-tailed and a p-value of 0.05 was used for statistical significance. All abovementioned statistical analyses were performed using IBM SPSS windows version 25.

RESULTS

Socio-demographic, clinical and biomarker data

Table 1 shows the socio-demographic, clinical and laboratorial data of the psoriasis patients and controls. There were no significant differences in age, sex, ethnicity, smoking, type 2 diabetes, diagnosis of hypertension, and MetS between both study groups. Patients with psoriasis showed a higher BMI, insulin, HOMA-IR, and systolic, but not glucose and diastolic blood pressure than controls. This table also shows the "raw" measurements of the CAM in both study groups. Nevertheless, these results are more difficult to interpret as there was no control for the relevant extraneous variables (see further). This table shows also the other biomarkers that were measured in the present study. Insulin and HOMA-IR index were significantly higher in psoriasis than in controls. There was no significant differences in glucose between the two study groups.

1 Although some patients of this study have psoriatic arthritis, there were no
2 significant differences when the results were compared with the patients who did not
3 have this condition (data not shown). The median PASI value was 4.20 and
4 interquartiles (1.50-9.50), respectively (data not shown).

5
6 *Differences in CAMs between psoriasis and controls*

7 **Table 2** shows the results of multivariate GLM analysis with the CAM and PAI-
8 1 (6 molecules) as dependent variables and diagnosis (psoriasis *versus* controls),
9 while adjusting for sex, MetS, and age. We found that there was a highly significant
10 association between psoriasis and 6 molecules with an effect size of 0.590. Test for
11 between-subject effects show that psoriasis was significantly associated with the
12 levels of PECAM-1, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, and PAI-1 with effect sizes ranging
13 from 0.024 (ICAM-1) to 0.456 (E-selectin).

14 **Table 3** shows the model-generated estimated marginal mean values (in z
15 scores) indicating that those 6 molecules were significantly higher in patients with
16 psoriasis than in controls. **Figure 1** displays the z scores of the CAM and PAI in
17 controls and patients with psoriasis.

18
19 *Effects of extraneous variables.*

20 The multivariate GLM analysis shown in **Table 2** indicates that there were also
21 significant associations between the 6 molecules and sex (effect size; 0.123), MetS
22 (effect size; 0.211) and age (effect size; 0.118). Tests for between-subject effects and
23 **Table 3** show that ICAM-1 (F=5.02, df=1/164, p=0.026) and E-selectin (F=8.11,
24 df=1/164, p=0.005) were significantly higher in males than females. Tests for
25 between-subject effects and Table 3 also show that E-selectin (F=13.42, df=1/164,
26 p<0.001) and PAI (F=16.14, df=1/164, p<0.001) were significantly higher in subjects
27 with MetS than in those without MetS. These were significant and positive
28 associations between age and PECAM (F=5.66, df=1/164, p=0.019) and VCAM-1
29 (F=7.84, df=1/164, p=0.006) (data not shown). Moreover, there were no significant
30 effects of ethnicity (F=1.03, df=12/316, p=0.417), smoking (F=1.51, df=6/157,
31 p=0.181), arterial hypertension (F=1.19, df=6/147, p=0.313), and SBP (F=1.49,
32 df=6/156, p=0.186) and DBP (F=0.52, df=6/156, p=0.796, data not shown). There
33 was a significant association between the 6 molecules and type 2 diabetes (F=2.48,
34 df=6/148, p=0.026) with a significant effect on E-selectin only (F=4.65, df=1/153,

1 p=0.033), but with a very low effect size of 0.029. Also, this difference did not survive
2 p-correction for FDR (data not shown).

3 We have also checked whether the CAM levels were affected by the drug
4 state of the patients and therefore we entered use of drugs / treatments in the
5 multivariate GLM analysis shown in table 2. We could not find any significant effects
6 of methotrexate (n=17, F=1.27, df=6/158, p=0.275), acitretin (n=10, F=0.33,
7 df=6/158, p=0.920) and anti-TNF (n=14, F=0.81, df=6/158, p=0.561) and topical
8 medication (n=27, F=0.77, df=6/158, p=0.593) on the 6 molecules (data not shown).

9 10 *Best predictors of psoriasis*

11 **Table 4** shows the results of binary logistic regression analyses with psoriasis
12 as dependent variable and the 6 molecules as explanatory variable while also
13 entering age, sex, MetS and BMI in the regression analyses. Regression #1 shows
14 that PECAM was significantly associated with psoriasis (Nagelkerke=0.566). Also,
15 ICAM-1 (Nagelkerke=0.438), VCAM-1(Nagelkerke=0.702), E-selectin
16 (Nagelkerke=0.734), and PAI-1 (Nagelkerke=0.594) yielded a significant prediction of
17 psoriasis (regressions #2-5). In addition, the combination of the 5 molecules (except
18 E-selectin), male sex and, BMI were associated with psoriasis prediction. However,
19 psoriasis was best predicted (regression #6) by using VCAM-1, E-selectin, PAI-1 (all
20 positively) and P-selectin (inversely) as explanatory variables ($\chi^2=120.50$, df=4,
21 $p<0.001$, Nagelkerke=0.690), whereby 87.6% of all subjects were correctly classified
22 with a sensitivity of 92.5% and a specificity of 84.3%.

23 24 *Associations with carbohydrate metabolism*

25 **Table 5** shows the intercorrelation matrix between the 5 CAM and PAI-1 levels
26 and the carbohydrate metabolism. We also entered the relevant extraneous variables
27 listed in Table 1 (age, sex, MetS, BMI, blood pressure, hypertension and diabetes).
28 Thus, glucose was significantly and positively associated with all 6 molecules, while
29 insulin was positively associated with ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and PAI-1. Finally,
30 HOMA-IR was significantly and positively correlated with PECAM-1, ICAM-1, VCAM-
31 1, E-selectin, and PAI-1.

32

33

DISCUSSION

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

The first main finding of the present study is that psoriasis is characterized by increased plasma levels of PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, and PAI-1 as compared with controls. In addition, there was a highly significant association between psoriasis and the 6 molecules plasma levels explaining 59.0% of their variance, with a particularly strong impact on E-selectin (45.6%), VCAM-1 (32.7%), and PAI-1 (24.8%). Using VCAM-1, E-selectin, PAI-1 (all positively) and P-selectin (inversely) in a binary regression equation, it was found that 87.6% of all subjects were correctly classified with a sensitivity of 92.5% and a specificity of 84.3%. MetS may influence E-selectin and PAI-1 concentrations. In addition, glucose, insulin, and HOMA-IR were correlated with several CAM and PAI.

The results of the present study extend those of a meta-analysis (performed on 11 studies), which showed increased serum E-selectin levels in patients with psoriasis as compared to healthy controls.²⁴ A trend towards higher blood levels of VCAM-1 have been observed by different authors,^{25, 26, 27} while in our study VCAM-1 was significantly increased in psoriasis with an effect size of 0.327. This may be explained by the more sensitive methodology applied in our work, namely Luminex[®], as compared with ELISA²⁸ and the smaller number of patients namely ($n \leq 30$)^{25,26, 27} in previous studies, whilst we included 70 patients with psoriasis. Our data are in accordance with previous researches, which have demonstrated increased levels of PAI-1 in psoriasis.^{11,25,26} In addition, PAI-1 levels were decreased after clinical improvement of psoriasis.^{11, 26}

In the present study, there was significant association between CAM plasma levels and sex. ICAM-1 and E selectin were significantly higher in males than females, which could be attributed to the effect of dihydrotestosterone on CAM via a nuclear factor kappa B dependent pathway.²⁹ In addition, there were also strong and positive association between MetS and E-seletin and PAI-1. Therefore, CAM and PAI-1 were correlated with metabolic variables (glucose, insulin, and HOMA-IR). The presence of MetS in patients with psoriasis is well describe.³⁰ Snekvik et al.³¹, in a 13 years follow-up study, demonstrated that MetS is associated with a higher risk of psoriasis development. Addiitonally, Schluter et al.³² induced insulin resistance in cell culture by pro-inflammatory cytokine stimulation and demonstrated that it may upregulate the expression of CAM, such as ICAM-1 and E-selectin. Our study is the

1 first one to report significant associations between E-selectin and PAI-1 levels and
2 the presence of MetS. De Sa *et al.* (2018)¹⁹, demonstrated that PAI-1 is associated
3 with MetS in subjects with RA and controls. The higher levels PAI-1 could act as a
4 synergic factor to exacerbate the inflammatory response established by psoriasis
5 itself and/or the presence of MetS and reinforce the hypothesis of association
6 between CAM, insulin resistance and its consequences.¹⁵ PAI-1 is the main inhibitor
7 of tissue-type plasminogen activator. The increase of its levels results in inhibition of
8 fibrinolysis, and it is also considered a marker of cardiovascular risk^{26, 33}, whereas a
9 positive association among PAI-1 levels, BMI and waist-hip ratio has also been
10 reported.²⁶ Cell Adhesion molecules play an important role in psoriasis pathogenesis
11 as they facilitate the passage of leukocytes and polymorphonuclear cells from
12 bloodstream to the tissue through the vascular endothelium.⁵ This transendothelial
13 migration promotes the exacerbation of inflammation and is responsible for the
14 increase of cardiovascular risks, such as the development of atherosclerosis.³⁴

15 The main limitation of the current study is that this is a cross-sectional
16 study, which does not allow make inferences on causal relationships. Besides, our
17 PASI median score is around 4, thus the results obtained in this study may not be
18 generalized to patients with moderate and severe psoriasis. In contrast, the strengths
19 of our study rely on the simultaneous assessment of PECAM, ICAM-1, VCAM-1, E-
20 selectin, P-selectin and PAI-1 in the plasma of psoriasis patients, the performance of
21 a high sensitivity technique such as Luminex[®], the careful exclusion criteria of
22 diseases that could interfere with the results.

23 This is the first study to analyze the CAM profile together with PAI-1, and their
24 relation to MetS, and carbohydrate metabolism in psoriasis patients. In conclusion,
25 our data demonstrated that psoriasis is characterized by high levels of PECAM-1,
26 VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, and PAI-1. Additionally, there were association among
27 PAI-1, E-selectin, and MetS. At last, insulin, glucose, and HOMA-IR were correlated
28 with several CAM and PAI-1. More studies are needed to verify the causality among
29 these factors, as well as their relation to the different degrees of disease activity.

30

31

32

33

Acknowledgements

This study was supported by the National Council of Brazilian Research-CNPq and by Araucária Foundation from the state of Paraná. We thank the University Hospital of State University of Londrina for technical and administrative supports.

REFERENCES

- 1 DAVIDOVICI, B. B. et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. **J Invest Dermatol**, v. 130, n. 7, p. 1785-96, Jul 2010. ISSN 1523-1747
- 2 BODEMER, A. A. Chapter 73 - Psoriasis. In: RAKEL, D. (Ed.). **Integrative Medicine** (Fourth Edition): Elsevier, 2018. p.726-738.e2. ISBN 978-0-323-35868-2.
- 3 DI MEGLIO, P.; VILLANOVA, F.; NESTLE, F. O. Psoriasis. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 4, n. 8, Aug 1 2014. ISSN 2157-1422
- 4 LIANG, Y; SARKAR MK, TSOI LC, GUDJONSSON JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. **Current opinion in immunology**, v. 49, p. 1–8, dez. 2017.
- 5 ĆABRIJAN, L.; LIPOZENČIĆ, J. Adhesion molecules in keratinocytes. **Clinics in Dermatology**, v. 29, n. 4, p. 427–431, 2011.
- 6 SANCHEZ, APG. Imunopatogênese da psoríase. **An Bras Dermatol**, v. 85, n. 5,p. 747–749, 2010.
- 7 SPRINGER, T. A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. **Cell**, v. 76, n. 2, p. 301-14, Jan 28 1994. ISSN 0092-8674
- 8 GRIFFITHS, C. E. et al. Elevated levels of circulating intercellular adhesion molecule-3 (cICAM-3) in Psoriasis. **Acta Derm Venereol**, v. 76, n. 1, p. 2-5, Jan 1996. ISSN 0001-5555
- 9 TORRES-ALVAREZ, B. et al. The effect of methotrexate on the expression of cell adhesion molecules and activation molecule CD69 in psoriasis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 21, n. 3, p. 334-9, Mar 2007. ISSN 0926-9959
- 10 BRESSAN, A. L. et al. Evaluation of ICAM-1 expression and vascular changes in the skin of patients with plaque, pustular, and erythrodermic psoriasis. **Int J Dermatol**, v. 57, n. 2, p. 209-216, Feb 2018. ISSN 1365-4632
- 11 NIELSEN, H. J. et al. Elevated plasma levels of vascular endothelial growth factor and plasminogen activator inhibitor-1 decrease during improvement of psoriasis. **Inflamm Res**, v. 51, n. 11, p. 563-7, Nov 2002. ISSN 1023-3830

- 1 12 SINGH S, YOUNG P, ARMSTRONG AW. An update on psoriasis and metabolic
2 syndrome: A meta-analysis of observational studies. **PLoS ONE**. 2017 12(7):
3 e0181039.
- 4
5 13 RODRÍGUEZ-ZÚÑIGA MJM and GARCÍA-PERDOMO HA. Systematic review and
6 meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. **J Am**
7 **Acad Dermatol**. 77(4):657-666.e8, 2017.
- 8
9 14 GISONDI P, FOSTINI AC, FOSSÀ I, GIAMPIERO GIROLOMONI G, TARGHER
10 G. Psoriasis and the metabolic syndrome. **Clinics in Dermatology**. 36, 21–28 , 2018
11
- 12 15 CHEN, N.-G.; HOLMES, M.; REAVEN, G. M. Relationship Between Insulin
13 Resistance, Soluble Adhesion Molecules, and Mononuclear Cell Binding in Healthy
14 Volunteers 1. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 10,
15 p. 3485–3489, out. 1999.
- 16
17 16 ARMSTRONG, A. W. et al. Angiogenesis and oxidative stress: Common
18 mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis. **Journal of Dermatological**
19 **Science**, v. 63, n. 1, p. 1–9, 2011.
- 20
21 17 SIEGEL, D. et al. Inflammation, atherosclerosis, and psoriasis. **Clinical Reviews**
22 **in Allergy and Immunology**, v. 44, n. 2, p. 194–204, 2013.
- 23
24 18 DA ROSA FRANCHI SANTOS, L. F. et al. Increased adhesion molecule levels in
25 systemic lupus erythematosus: relationships with severity of illness, autoimmunity,
26 metabolic syndrome and cortisol levels. **Lupus**, v. 27, n. 3, p. 380-388, Mar 2018.
27 ISSN 1477-0962
- 28
29 19 DE SA, M.C., SIMÃO A.N.C., DE MEDEIROS F.A., IRIYODA T.M.V., COSTA
30 N.T., ALFIERI D.F., FLAUZINO T., SEKIGUCHI B.A., LOZOVYOY M.A.B., REICHE
31 E.M.V., MAES M., DICHI I. Cell adhesion molecules and plasminogen activator
32 inhibitor type-1 (PAI-1) in patients with rheumatoid arthritis: influence of metabolic
33 syndrome. **Clin Exp Med**, Jul 14 2018. ISSN 1591-9528
34
- 35 20 FREDRIKSSON T., PETTERSSON U. Severe psoriasis--oral therapy with a new
36 retinoid. **Dermatologica**. 157(4):238-44, 1978.
- 37
38 21 JAMES P.A., OPARIL S., CARTER B.L., CUSHMAN W.C., DENNISON-
39 HIMMELFARB C., HANDLER J., LACKLAND D.T., LEFEVRE M.L., MACKENZIE
40 T.D., OGEDEGBE O., SMITH SC J.R., SVETKEY L.P., TALER S.J., TOWNSEND
41 R.R., WRIGHT J.T. JR, NARVA A.S., ORTIZ E. Evidence-based guideline for the
42 management of high blood pressure in adults: report from the panel members
43 appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA**. 311(5):507-20,
44 2014.
- 45
46 22 GRUNDY SM; CLEEMAN JI; DANIELS SR, DONATO KA, ECKEL
47 RH, FRANKLIN BA, GORDON DJ, KRAUSS RM, SAVAGE PJ, SMITH SC
48 JR, SPERTUS JA, COSTA F; American Heart Association; National Heart, Lung, and
49 Blood Institute.. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American

- 1 Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.
2 **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735–52, 25 out. 2005.
- 3 23 HAFFNER SM. Insulin resistance, inflammation and the prediabetic state. **Am J**
4 **Cardiol**.92:18-26J, 2003.
- 5
- 6 24 DOWLATSHAHI, E. A. et al. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a
7 systematic review and meta-analysis. **The British journal of dermatology**, v. 169,
8 n. 2, p. 266–82, ago. 2013.
- 9
- 10 25 VANIZOR KURAL, B. et al. Plasma homocysteine and its relationships with
11 atherothrombotic markers in psoriatic patients. **Clin Chim Acta**, v. 332, n. 1-2, p. 23-
12 30, Jun 2003. ISSN 0009-8981
- 13
- 14 26 SIGURDARDOTTIR, G. et al. Systemic treatment and narrowband ultraviolet B
15 differentially affect cardiovascular risk markers in psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v.
16 70, n. 6, p. 1067-75, Jun 2014. ISSN 1097-6787
- 17
- 18 27 GKALPAKIOTIS, S. et al. Impact of adalimumab treatment on cardiovascular risk
19 biomarkers in psoriasis: Results of a pilot study. **J Dermatol**, v. 44, n. 4, p. 363-369,
20 Apr 2017. ISSN 1346-8138
- 21
- 22 28 ELSHAL, M. F.; MCCOY, J. P. Multiplex bead array assays: performance
23 evaluation and comparison of sensitivity to ELISA. **Methods**, v. 38, n. 4, p. 317-23,
24 Apr 2006. ISSN 1046-2023 (Print) 1046-2023
- 25
- 26 29 DEATH AK1, McGRATH KC, SADER MA, NAKHLA S, JESSUP
27 W, HANDELSMAN DJ, CELERMAJER DS. Dihydrotestosterone promotes vascular
28 cell adhesion molecule-1 expression in male human endothelial cells via a nuclear
29 factor-kappaB-dependent pathway. **Endocrinology**. 2004 Apr;145(4):1889-97
- 30
- 31 30 NI, C.; CHIU, M. W. Psoriasis and comorbidities: links and risks. **Clin Cosmet**
32 **Investig Dermatol**, v. 7, p. 119-32, 2014. ISSN 1178-7015 (Print)
33 1178-7015
- 34
- 35 31 SNEKVIK, I. et al. Metabolic syndrome and risk of incident psoriasis: prospective
36 data from the HUNT Study, Norway. **Br J Dermatol**, v. 180, n. 1, p. 94-99, Jan 2019.
37 ISSN 1365-2133 (Electronic)
38 0007-0963
- 39
- 40 32 SCHLUTER, K. et al. Insulin Resistance May Contribute to Upregulation of
41 Adhesion Molecules on Endothelial Cells in Psoriatic Plaques. **Acta Derm Venereol**,
42 v. 96, n. 2, p. 162-8, Feb 2016. ISSN 1651-2057
- 43
- 44 33 MEDCALF, R. L. Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen
45 activating system. **J Thromb Haemost**, v. 5 Suppl 1, p. 132-42, Jul 2007. ISSN
46 1538-7933
- 47
- 48 34 GARSHICK, M. et al. Inflammasome Signaling and Impaired Vascular Health in
49 Psoriasis. **Atvb**, v. (In Press), p. 1–12, 2019.

Table 1. Socio-demographic, clinical, and laboratory biomarkers data in patients with psoriasis versus healthy controls.

	Controls (n=102)	Psoriasis (n=67)	F/X²/ψ	df	P
Age (years)	48.5 (7.5)	51.3 (11.4)	3.81	1/167	0.053
Sex (F/M)	46/56	31/36	0.02	1	0.881
BMI (kg/m²)	26.2 (3.6)	30.0 (6.0)	17.72	1/120	<0.001
SBP (mmHg)	120.2 (19.1)	127.4 (19.3)	5.73	1/166	0.018
DBP (mmHg)	72.1 (18.7)	74.2 (11.3)	0.67	1/166	0.415
Ethnicity (C/NC/ asiatic)	89/10/3	59/8/0	ψ=0.113	-	0.342
Smoking (Y/N)	12 (%)	14	2.50	1	0.114
Diabetes (Y/N)	14/78	14/53	0.86	1	0.353
Hypertension (Y/N)	27/64	24/43	0.67	1	0.414
MetS (Y/N)	41/30	61/37	0.35	1	0.555
PECAM 1 (pg/mL)	38,326 (19,068)	47,664 (12,324)	12.60	1/167	0.001
ICAM 1 (pg/mL)	968.0 (1912.0)	1,423.9 (2,741.7)	1.62	1/167	0.205
VCAM 1 (pg/mL)	1,054.7 (941.6)	2,732.0 (2,076.7)	50.80	1/167	<0.001
E-selectin (pg/mL)	215.9 (224.7)	930.4 (1,266.4)	31.70	1/167	<0.001
P-selectin (pg/mL)	133.1 (125.9)	117.8 (38.4)	0.94	1/167	0.334
PAI-1 (pg/mL)	89.1 (104.1)	169.6 (97.1)	25.50	1/167	<0.001
Glucose (mg/mL)	100.4 (31.6)	107.1 (30.1)	1.89	1/167	0.171
Insulin (UI/mL)	9.2 (6.8)	16.2 (22.3)	8.69	1/164	0.004
HOMA-IR	2.34 (1.94)	3.31 (1.64)	10.10	1/155	0.002

BMI, Body Mass Index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MetS, Metabolic syndrome; PECAM 1, Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1; ICAM, Intercellular Cell Adhesion molecule 1; VCAM 1, Vascular Cell Adhesion Molecule 1; E-selectin, endothelial selectin; P-selectin, platelet selectin; PAI-1, Plasminogen Activator Inhibitor 1; HOMA-IR, homeostasis model of assessment in insulin resistance.

Table 2. Results of multivariate General Linear Model (GLM) analysis with cellular adhesion molecules and Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) as dependent variables.

Tests	Dependent variables	Independent variables	F	Df	p	Partial Eta Squared
Multivariate	All 6 molecules (5 CAIM + PAI-1)	Psoriasis	38.11	6/159	<0.001	0.590
		Sex	3.71	6/159	0.002	0.123
		MetS	7.09	6/159	<0.001	0.211
		Age	3.54	6/159	0.003	0.118
Between-subject effects	PECAM-1	Psoriasis	16.11	1/164	<0.001	0.089
	ICAM-1	Psoriasis	4.04	1/164	0.046	0.024
	VCAM-1	Psoriasis	79.83	1/164	<0.001	0.327
	E-Selectin	Psoriasis	137.20	1/164	<0.001	0.456
	P-Selectin	Psoriasis	0.17	1/164	0.682	0.001
	PAI-1	Psoriasis	54.06	1/164	<0.001	0.248

CAM , Cell Adhesion Molecule; MetS, Metabolic syndrome; PECAM 1, Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1; ICAM 1, Intercellular Cell Adhesion molecule 1; VCAM 1, Vascular Cell Adhesion Molecule 1; E-selectin, endothelial selectin; P-selectin, platelet selectin; PAI-1 Plasminogen ctivator inhibitor type-1.

Table 3. Model-generated estimated marginal means in z values (SE) of cellular adhesion molecules and Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) in patients with psoriasis and normal controls, and subjects divided into men and women and those with and without the metabolic syndrome(MetS).

Variables	Controls	Psoriasis
PECAM-1 (ng/mL)	-0.230 (0.094)	+0.366 (0.115)
ICAM-1 (ng/mL)	-0.118 (0.098)	+0.192 (0.120)
VCAM-1 (ng/mL)	-0.453 (0.081)	+0.682 (0.099)
E-Selectin (ng/mL)	-0.502 (0.072)	+0.816 (0.088)
P-Selectin (ng/mL)	-0.040 (0.100)	+0.065 (0.123)
PAI-1 (ng/mL)	-0.324 (0.083)	+0.632 (0.101)
Variables	Females	Males
ICAM 1 (ng/mL)	-0.141 (0.118)	+0.215 (0.104)
E Selectin (ng/mL)	-0.008 (0.086)	+0.322 (0.076)
Variables	MetS	No MetS
E-Selectin (ng/mL)	+0.378 (0.090)	-0.064 (0.075)
PAI 1 (ng/mL)	+0.459 (0.104)	-0.151 (0.086)

PECAM 1, Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1; ICAM 1, Intercellular Cell Adhesion molecule 1; VCAM 1, Vascular Cell Adhesion Molecule 1; E-selectin, endothelial selectin; P-selectin, platelet selectin; PAI-1, Plasminogen Activator Inhibitor 1; MetS, metabolic syndrome.

Table 4. Results of binary logistic regression analysis with psoriasis as depended variable and cellular adhesion molecules (entering age, sex, Metabolic Syndrome, and Body Mass Index).

Regression	Explanatory variables	Wald	P	OR	95% CI
#1	PECAM 1	20.07	<0.001	3.39	1.99-5.79
	Male Sex	13.01	<0.001	9.70	2.82-33.32
	BMI	9.23	0.002	1.19	1.06-1.33
#2	ICAM 1	8.37	0.004	2.38	1.32-4.27
	Male sex	9.80	0.002	5.31	1.87-15.09
	BMI	11.13	0.001	1.19	1.08-1.32
#3	VCAM 1	25.65	<0.001	7.56	3.46-16.55
	Male sex	7.65	0.006	8.86	1.89-41.55
	BMI	5.00	0.025	1.17	1.02-1.34
#4	E-Selectin	28.77	<0.001	26.05	7.92-85.75
#5	PAI-1	19.53	<0.001	4.52	2.31-8.81
	Male Sex	11.70	0.001	9.17	2.58-32.62
	BMI	4.57	0.033	1.13	1.01-1.25
#6	VCAM 1	5.88	0.015	2.42	1.18-4.93
	E-Selectin	16.13	<0.001	6.07	2.52-14.63
	P-Selectin	13.43	<0.001	0.30	0.16-0.57
	PAI 1	7.36	0.007	3.13	1.37-7.15

PECAM 1, Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1; ICAM 1, Intercellular Cell Adhesion molecule 1; VCAM 1, Vascular Cell Adhesion Molecule 1; E-selectin, endothelial selectin; P-selectin, platelet selectin; PAI-1, Plasminogen Activator Inhibitor 1. #6: 87.6% of all subjects were correctly classified with a sensitivity of 92.5% and a specificity of 84.3%.

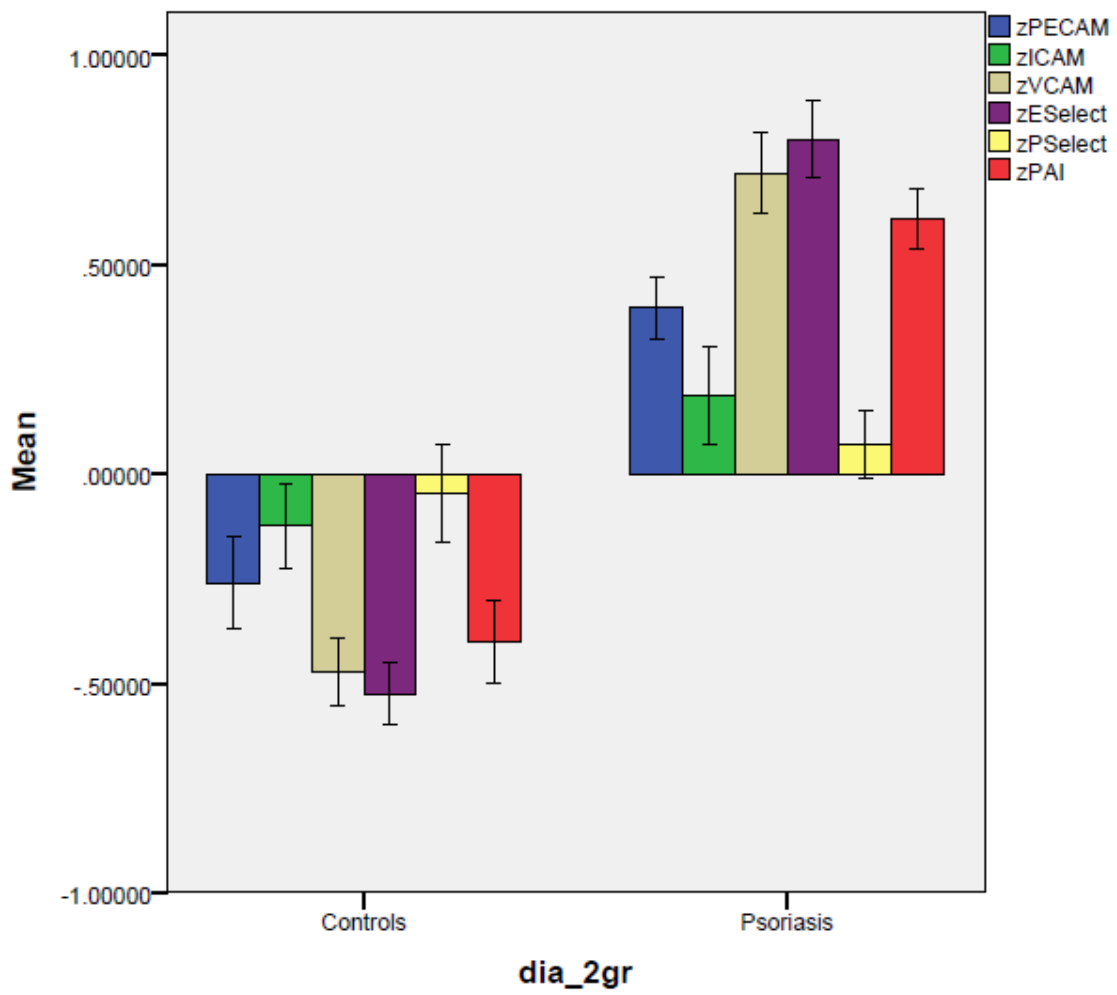
1 **Table 5.** Intercorrelation matrix between cellular adhesion molecules, Plasminogen
 2 Activator Inhibitor 1 (PAI-1), and carbohydrate metabolism.

3
 4

Variables	N'	PECAM 1	ICAM 1	VCAM 1	E-Selectin	P-Selectin	PAI-1
Glucose	169	0.251^{&}	0.227^{&}	0.217^{&}	0.390[#]	0.263^{&}	0.369[#]
Insulin	165	0.142	0.156[*]	0.217^{&}	0.381[#]	0.092	0.379[#]
HOMA-IR	157	0.252^{&}	0.178[*]	0.305[#]	0.495[#]	0.171	0.416[#]

5

6 *p<0.05; &p<0.011; #p<0.001. PECAM 1: Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1;
 7 ICAM 1: Intercellular Adhesion Molecule 1; VCAM 1: Vascular Cell Adhesion Molecule 1; PAI
 8 1: Plasminogen Activator Inhibitor 1; HOMA-IR: Homeostasis model of assessment - insulin
 9 resistance.



Error bars: +/- 1 SE

1
2 **Figure 1:** Z transformed values of the cellular adhesion molecules and plasminogen activator
3 inhibitor type-1 (PAI-1) in patients with psoriasis and healthy control. PECAM 1, Platelet
4 Endothelial Cell Adhesion Molecule 1; ICAM 1, Intercellular Cell Adhesion molecule 1; VCAM
5 1, Vascular Cell Adhesion Molecule 1; E-selectin, endothelial selectin; P-selectin, platelet
6 selectin.

1 6 CONCLUSÕES DA DISSERTAÇÃO

2 Considerando-se os objetivos propostos por esse estudo, podemos concluir
3 que:

4 • A psoríase é caracterizada pelo aumento dos níveis plasmáticos de
5 PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1, E-selectina e PAI-1, quando comparada ao grupo
6 controle, independentemente do sexo, idade e presença de SM;

7 • Existe uma associação altamente significativa entre a psoríase e as 5
8 MAC e PAI-1, sendo o diagnóstico responsável por cerca de 59,0% da variância
9 desta 6 moléculas;

10 • A psoríase exerce um maior efeito especialmente na variação dos níveis
11 plasmáticos da E-selectina (45.6%), VCAM-1 (32.7%), e PAI-1 (24.8%).

12 • O modelo preditor proposto utilizando VCAM-1, E-selectina, PAI-1 (todos
13 positivamente) e P-selectina (inversamente) possibilitou classificar corretamente
14 87,6% dos indivíduos com sensibilidade de 92,5% e especificidade de 84,3%;

15 • A SM pode influenciar as concentrações de E-selectina e PAI-1;

16 • Com excessão da PECAM-1 e P-selectin, as demais MAC e o PAI-1
17 foram correlacionados aos 3 biomarcadores do metabolismo de carboidratos
18 (glicose, insulina e HOMA-IR) .

19

1 **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

2 A principal limitação do presente trabalho é que este é um estudo
3 transversal, o qual não permite inferir causalidade. Além disso, a mediana do PASI
4 dos pacientes foi em torno de 4 (gravidade leve à moderada), devendo-se considerar
5 que resultados obtidos neste estudo não podem ser generalizados para pacientes
6 com psoríase moderada e grave. Em contraste, os pontos fortes do nosso estudo
7 são a avaliação simultânea das 5 MAC e do PAI-1, o emprego de imunofluorimetria
8 utilizando a plataforma Luminex®[®], uma metodologia de alta sensibilidade e
9 especificidade, além dos rigorosos critérios e controle de variáveis confundidoras.

10 Este é o primeiro estudo a analisar o perfil de MAC em conjunto com o PAI-1
11 e sua relação com SM e o metabolismo de carboidratos em pacientes com psoríase.
12 Nossos dados demonstraram que a psoríase é caracterizada por altos níveis de
13 PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1, E-selectina e PAI-1, com a doença influenciando
14 principalmente o aumento da E-selectina, VCAM-1 e PAI-1. Além disso, é a primeira
15 vez que se verifica a associação entre PAI-1, E-selectina e SM na psoríase o que
16 poderia contribuir para o processo inflamatório já presente na psoríase, reforçando a
17 importância do tratamento da SM nesses pacientes. Mais estudos são necessários
18 para verificar a causalidade entre esses fatores, bem como sua relação com os
19 diferentes graus de gravidade da doença.

- 1 CANAVESE M, ALTRUDA F, RUZICKA T, SCHAUBER J. Vascular endothelial
2 growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis—a possible target for novel
3 therapies? **J Dermatol Sci**, 58:171-176, 2010.
- 4 DAVIDOVICI, B. B. et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential
5 mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. **Journal of**
6 **Investigative Dermatology**, v. 130, n. 7, p. 1785–1796, 2010.
- 7 DENG, Y; CHANG, C; LU, Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a
8 Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 50, n. 3,
9 p. 377–389, 2016.
- 10 ELIAS, NA; GOODMAN, MM; ROHAN, MK. Serum ICAM-1 concentrations in patients
11 with psoriasis treated with antithyroid thioureylenes. **Clin Exp Dermatol**, 18: 526–
12 529, 1993.
- 13 ESSER N; LEGRAND-POELS S; PIETTE J; SCHEEN AJ; PAQUOT N. Inflammation
14 as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diabetes Res**
15 **Clin Pr**, 105(2):141±50, 2014.
- 16 EYERICH, S; EYERICH K; TRIDL-HOFFMANN C, BIEDERMANN T. Cutaneous
17 Barriers and Skin Immunity: Differentiating a Connected Network. **Trends in**
18 **immunology**, v. 39, n. 4, p. 315–327, 2018.
- 19 FERNÁNDEZ-ARMENTEROS, J. M. et al. Psoriasis, metabolic syndrome and
20 cardiovascular risk factors. A population-based study. **Journal of the European**
21 **Academy of Dermatology and Venereology**, p. 0–1, 17 jul. 2018.
- 22 FINLAY, AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. **British Journal of**
23 **Dermatology**, v. 152, p. 861-867, 2005.
- 24 FREDRIKSSON, T; PETTERSSON, U. Severe psoriasis oral therapy with a new
25 retinoid. **Dermatologica**, v. 157, n. 4, p. 238-244, 1978.
- 26 FREEMONT, A. J.; HOYLAND, J. A. Cell adhesion molecules. **J Clin Pathol: Mol**
27 **Pathol**, v. 49, n. September, p. M321–M330, 1996.
- 28 GARBARAVICIENE J; DIEHL S; VARWIG D; BYLAITE M; ACKERMANN
29 H; LUDWIG RJ; BOEHNCKE WH. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous
30 inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis.
31 **Experimental Dermatology**. 19, 736-741. 1 July 2010.
- 32 GISONDI P, GALVAN A, IDOLAZZI L, GIROLOMONI G. Management of moderate
33 to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities. **FrontMed (Lausanne)**.
34 2:1, 2015.
- 35 GRIFFITHS, C. E. M. et al. Elevated levels of circulating intercellular adhesion
36 molecule (ICAM3) in psoriasis. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 76, p. 2–5, 1996.
- 37 GRIFFITHS, CE; BARKER, JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis.
38 **Lancet 31 (London, England)**, v. 370, n. 9583, p. 263–271 2007.

- 1 GRIFFITHS CEM, VAN DER WALT JM, ASHCROFT DM, FLOHR C, NALDI
2 L, NIJSTEN T, AUGUSTIN M. The global state of psoriasis disease epidemiology: a
3 workshop report. **British Journal of Dermatology** 177(1):e4-e7 2017.
- 4 GROZDEV I, KORMAN N, TSANKOV N. Psoriasis as a systemic disease. **Clin**
5 **Dermatol**,32:343-350, 2014.
- 6 GRUNDY SM; CLEEMAN JI; DANIELS SR, DONATO KA, ECKEL RH, FRANKLIN
7 BA, GORDON DJ, KRAUSS RM, SAVAGE PJ, SMITH SC JR, SPERTUS
8 JA, COSTA F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood
9 Institute.. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart
10 Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.
11 **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735–52, 25 out. 2005.
- 12 HARDEN JL, KRUEGER JG, BOWCOCK AM.The immunogenetics of Psoriasis: A
13 comprehensive review. **J Autoimmun.** Nov;64:66-73. 2015
- 14 HORDIJK PL. Endothelial signalling events during leukocytettransmigration. **FEBS J.**
15 273: 4408–4415, 2006.
- 16 JAMES PA, OPARIL S, CARTER BL, CUSHMAN WC, DENNISON-HIMMELFARB
17 C, HANDLER J, LACKLAND DT, LEFEVRE ML, MACKENZIE TD8, OGEDEGBE
18 O, SMITH SC JR, SVETKEY LP, TALER SJ, TOWNSEND RR, WRIGHT JT
19 JR, NARVA AS, ORTIZ E. 2014 evidence-based guideline for the management of
20 high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth
21 Joint National Committee (JNC 8). **JAMA.** 311(5):507-20, 2014.
- 22 LEICK M, AZCUTIA V, NEWTON G, LUSCINSKAS FW. Leukocyte recruitment in
23 inflammation: basic concepts and new mechanistic insights based on new models
24 and microscopic imaging technologies. **Cell and tissue research**, v. 355, n. 3, p.
25 647–56 2014.
- 26 LI RC, KRISHNAMOORTHY P, DEROHANNESSIAN S, DOVEIKIS J, WILCOX
27 M, THOMAS P, RADER DJ, REILLY MP, VAN VOORHEES A, GELFAND
28 JM, MEHTA NN. Psoriasis is associated with decreased plasma adiponectin levels
29 independently of cardiometabolic risk factors. **Clin Exp Dermatol.** 39(1):19-24, 2014.
- 30 LIMA, EDA; LIMA, MD A. Imunopatogênese da psoríase: revisando conceitos*. **An**
31 **Bras Dermatol**, v. 86, n. 6, p. 1151–1158, 2011.
- 32 LINDER D, SAMPOGNA F, TORREGGIANI A, BALATO N, BIANCHI L, CASSANO
33 N, CONTI A, GISONDI P, MUSUMECI ML, PIASERICO S, POTENZA C, ROMANO
34 GV, DI LUZIO PAPANATTI U.. Psodisk, a new visual method for assessing the
35 burden of psoriasis on patients. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 26: 1163–1166
36 2015.
- 37 LOWES, MA; SUÁREZ-FARIÑAS, M; KRUEGER, JG. Immunology of psoriasis.
38 **Annual review of immunology**, v. 32, p. 227–55, 2014.
- 39 LYNDE CW, POULIN Y, VENDER R, BOURCIER M, KHALIL S. Interleukin 17A:
40 Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. **J Am Acad Dermatol**,
41 71:141-150, 2014.

- 1 KADRY D, HEGAZY RA, RASHED L. Osteopontin and adiponectin: how far are they
2 related in the complexity of psoriasis? **Arch Dermatol Res.** 305(10):939-44. 2013.
- 3 KAUFMAN, BP; ALEXIS, AF. Psoriasis in Skin of Color: Insights into the
4 Epidemiology, Clinical Presentation, Genetics, Quality-of-Life Impact, and Treatment
5 of Psoriasis in Non-White Racial/Ethnic Groups. **American Journal of Clinical**
6 **Dermatology.** 19(3):405-423 2018.
- 7 KERKHOF, PC VAN DE; NESTLE, FO. PSORÍASE in: Bologna, JL; JORIZZO, JL;
8 SCHAFFER, JV. (Eds.). **Dermatologia.** 3 ed ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltd. p.
9 135–156. 2015.
- 10 MAIA, C; TAKAHASHI, M; ROMITI, R. Consenso Brasileiro de Psoríase - Guias de
11 avaliação e tratamento 2012. **Sociedade Brasileira de Dermatologia.** 2012.
- 12 MALHOTRA A, SHAFIQ N, RAJAGOPALAN S, DOGRA S, MALHOTRA.
13 Thiazolidinediones for plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis. **Evid**
14 **Based Med.**17:171-176, 2012.
- 15 MARI, NL. **EFEITOS DO ÓLEO DE PEIXE SOBRE A GRAVIDADE DA DOENÇA,**
16 **PERFIL INFLAMATÓRIO, MOLÉCULAS DE ADESÃO E ESTADO REDOX DE**
17 **PACIENTES COM PSORÍASE.** 2018. 92 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da
18 Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina,
19 2018.
- 20 McEVER RP. Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow. **Curr Opin Cell**
21 **Biol.** 14: 581–586, 2002.
- 22 MEDCALF RL. Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen
23 activating system. **J Thromb Haemost.** 2007; 5(SUPPL. 1):132–42.
- 24 MEHTA NN, AZFAR RS, SHIN DB, NEIMANN AL, TROXEL AB, GELFAND JM.
25 Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality:
26 Cohort study using the General Practice Research Database. **Eur Heart J,** 31:1000-
27 1006, 2010.
- 28 MOSCHEN AR; KASER A; ENRICH B; MOSHEIMER B; THEURL
29 M; NIEDEREGGER H; TILG H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and
30 immunomodulating properties. **J Immunol** 2007; 178: 1748–1758.
- 31 NASERI M, HADIPOUR A, SEPASKHAH M, NAMAZI MR. The remarkable beneficial
32 effect of adding oral simvastatin to topical betamethasone for treatment of psoriasis:
33 A double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Niger J Med.**19:58-61, 2010.
- 34 NESTLE, FO; KAPLAN, DH; BARKER, J. Mechanisms of Disease Psoriasis. **The**
35 **new england journal o f medicine,** n. 361, p. 496–509., 2009.
- 36 NIELSEN, H. J. et al. Elevated plasma levels of vascular endothelial growth factor and
37 plasminogen activator inhibitor-1 decrease during improvement of psoriasis.
38 **Inflamm.Res.**, v. 51, n. 1023–3830, p. 563–567, 2002.

- 1 OH YJ, LIM HK, CHOI JH, LEE JW, KIM NI. Serum leptin and adiponectin levels in
2 Korean patients with psoriasis. **J Korean Med Sci.** 2014 May;29(5):729-34 2014.
- 3 RÍOS-NAVARRO C, DE PABLO C, COLLADO-DIAZ V, ORDEN S, BLAS-GARCIA
4 A, MARTÍNEZ-CUESTA MÁ, ESPLUGUES JV, ALVAREZ A. Differential effects of
5 anti-TNF- α and anti-IL-12/23 agents on human leukocyte-endothelial cell interactions.
6 **Eur J Pharmacol.** 765:355-65, 2015.
- 7 RODRÍGUEZ-ZÚÑIGA MJM and GARCÍA-PERDOMO HA. Systematic review and
8 meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. **J Am**
9 **Acad Dermatol.** 77(4):657-666.e8, 2017.
- 10 ROMITI R, AMONE M, MENTER A, MIOT HA. Prevalence of psoriasis in Brazil – a
11 geographical survey. **International Journal of Dermatology.** v. 56, n. 8, p. e167–
12 e168, 2017.
- 13 RONTI T, LUPATTELLI G, MANNARINO E. The endocrine function of adipose
14 tissue: an update. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2006; 64: 355–365.
- 15 SÁ MC, SIMÃO ANC, DE MEDEIROS FA, IRIYODA TMV, COSTA NT, ALFIERI
16 DF, FLAUZINO T, SEKIGUCHI BA, LOZOVYOY MAB7, REICHE EMV, MAES
17 M, DICH I. Cell adhesion molecules and plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-
18 1) in patients with rheumatoid arthritis: influence of metabolic syndrome. **Clin Exp**
19 **Med.** Issue 4, pp 495–504. 2018.
- 20 SANCHEZ, APG. Imunopatogênese da psoríase. **An Bras Dermatol**, v. 85, n. 5,p.
21 747–749, 2010.
- 22 SANTOS LFRF, STADTLOBER NP, COSTA DALL'AQUA LG, SCAVUZZI
23 BM, GUIMARÃES PM, FLAUZINO T, BATISTI LOZOVYOY MA, MAYUMI IRIYODA
24 TV, VISSOCI REICHE EM, DICH I, MAES M, COLADO SIMÃO A. Increased
25 adhesion molecule levels in systemic lupus erythematosus: relationships with
26 severity of illness, autoimmunity, metabolic syndrome and cortisol levels.
27 **Lupus.** (3):380-388. 2018
- 28 SCHLÜTER K, DIEHL S, LANG V, KAUFMANN R, BOEHNCKE WH, BÜRGER C.
29 Insulin Resistance May Contribute to Upregulation of Adhesion Molecules on
30 Endothelial Cells in Psoriatic Plaques. **Acta Derm Venereol.** 96(2):162-8. 2016.
- 31 SELDIN, MF. The Genetics of Human Autoimmune Disease: A Perspective on
32 Progress in the Field and Future Directions HHS Public Access. **J Autoimmun**, v.64,
33 p. 1–12, 2015.
- 34 SINGH S, YOUNG P, ARMSTRONG AW. Relationship between psoriasis and
35 metabolic syndrome: A systematic review. **G Ital Dermatol Venereol.** 151:663-677,
36 2016.
- 37 SPRINGER TA. Adhesion receptors of the immune system. **Nature.** 346:425–34.
38 1990.
- 39 SUGANAMI T, TANAKA M, OGAWA Y. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid
40 accumulation. **Endocr J.** 59: 849–887. 2012.

- 1 TAKAHASHI, M; ARNONE, M; MARTINS, G. Consenso brasileiro de psoríase e
2 guias de tratamento. **Sociedade Brasileira de Dermatologia**, p. 1–103 2012.
- 3 TAKESHITA J; GREWAL S; LANGAN SM; MEHTA NN; OGDIE A; VAN VOORHEES
4 AS; GELFAND JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. **J Am Acad**
5 **Dermatol** 2017; 76: 377–22 390.
- 6 TELFER NR, CHALMERS RJG, WHALE K, COLMAN G (1992) The role of
7 streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. **Arch Dermatol** 128:39–42
8 1992.
- 9 TORRES-ÁLVAREZ, B. et al. The effect of methotrexate on the expression of cell
10 adhesion molecules and activation molecule CD69 in psoriasis. **Journal of the**
11 **European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 21, n. 3, p. 334–339,
12 2007.
- 13 VASIUK IUA, PERLAMUTROV IUN, SHKOL'NIK MN, SHKOL'NIK EL. Possibilities of
14 atorvastatin in complex management of extensive psoriasis in patients with arterial
15 hypertension. **Kardiologija**. 50:37-46, 2010.
- 16 VILLANI, A. P. et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis
17 patients: 4 Systematic review and meta-analysis. **Journal of the American**
18 **Academy of Dermatology**, 5 v. 73, n. 2, p. 242–8, ago. 2015.
- 19 ZHU KJ, SHI G, ZHANG C, LI M, ZHU CY, FAN YM. Adiponectin levels in patients
20 with psoriasis: a meta-analysis. **J Dermatol**, 40(6):438-42, 2013
- 21 WOLK K and SABAT R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin
22 inflammation and metabolic alterations. **Rev Endocr Metab Disord**, 17:305-317,
23 2016.
- 24 YOO H, KIM SJ, KIM Y, LEE H, KIM TY. Insulin-like growth factor-II regulates the 12-
25 lipoxygenase gene expression and promotes cell proliferation in human keratinocytes
26 via the extracellular regulatory kinase and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. **Int**
27 **J Biochem Cell B**, 39(6):1248±59, 2007.

1

2

3

APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE ÓLEO DE PEIXE E ÓLEO DE OLIVA SOBRE A ATIVIDADE DA DOENÇA, PERFIL METABÓLICO, INFLAMATÓRIO E ESTADO REDOX DE PACIENTES COM PSORÍASE”

Prezado (a) Senhor (a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa Efeitos da associação de óleo de peixe e óleo de oliva sobre a atividade da doença, perfil metabólico, inflamatório e estado redox de pacientes com psoríase, a ser realizada no Ambulatório do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina -UEL. O objetivo da pesquisa é avaliar os efeitos da suplementação com óleo de peixe associado ou não ao óleo de oliva extra virgem na atividade da doença e nos exames laboratoriais. Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: participar de um dos grupos do estudo conforme sorteio (grupo controle, grupo óleo de peixe, grupo óleo de peixe e azeite), comparecer em 2 avaliações clínicas realizadas (uma no início do estudo e outra no final, após 90 dias de suplementação) pelo médico dermatologista seguidas de coleta de sangue, medida da pressão arterial, peso, altura e circunferência abdominal. Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Após a realização do estudo e publicação dos resultados as amostras biológicas serão descartadas.

Esclarecemos ainda, que o (a) senhor (a) não pagará e nem será remunerado (a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação.

Informamos que a coleta de sangue poderá ocasionar apenas uma certa dor no local da picada da agulha. Os benefícios esperados com este estudo possivelmente estarão relacionados a melhora na atividade da doença e no perfil metabólico. É

1 possível que aconteçam alguns desconfortos com o consumo das cápsulas de 78
2 óleo de peixe como: dor abdominal, gases, distensão abdominal, azia, náuseas e
3 diarreia, no entanto, estas alterações tendem a desaparecer em até 15 dias.

4 Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá
5 nos contatar Andréa Name Colado Simão, telefone: 3371-2321, Naiara Lourenço
6 Mari, telefone: 3338-9932/ (44) 9920-3680 ou procurar o Comitê de Ética em
7 Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina,
8 situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone
9 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

10

11 Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas
12 devidamente preenchida, assinada e entregue ao (à) senhor (a).

13

14 Londrina, de de 201__.

15

16 Pesquisador Responsável

17 Profa Dra. Andréa Name Colado Simão RG: 6.226.736-4

18 Telefone: 3371-2321

19

20 Pesquisadora Colaboradora:

21 Ms Naiara Lourenço Mari RG: 9.895.799-5

22 Telefone: 3338-9932 / 99962-4990

23

24 _____, tendo sido devidamente esclarecido
25 sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar voluntariamente da
26 pesquisa descrita acima.

27

28 Assinatura:

29 _____

30

31

32 Data: _____

33

34

1
2

APÊNDICE B

Ficha de Avaliação

Nome:		Prontuário:
Data:	Telefone:	
Idade:	Data de nascimento:	Data do diagnóstico:
Etnia:	() Caucasiano	() Não Caucasiano () Oriental
Doença:	() Psoríase em placas () Psoríase gotada () Psoríase Eritrodérmica () Psoríase pustulosa	() Artrite Psoriásica () Outras Qual:
Outras Doenças:		
Tabagismo	() Não	() Sim Quantos/dia:
Diabetes	() Não	() Sim
HAS	() Não	() Sim
Alcoolismo	() Não	() Sim
Depressão	() Não	() Sim Psiquiatra?
Atividade Física	() Não	() Sim Frequência?
Peso:	Altura:	IMC:
PAS/PAD:	Circunferência abdominal:	
Uso de Medicamentos		

1

2

3

ANEXOS

1
2

ANEXO A

Índice de área e severidade da doença (PASI)

PASI (Índice de área e gravidade da psoríase)

Índice de gravidade	Eritema	Descamação	Infiltração	Porcentagem da área corporal acometida	(A) Indicador da extensão
Ausente	0	0	0	nenhum	0
Leve	1	1	1	< 10%	1
Moderado	2	2	2	10 - 30%	2
Grave	3	3	3	30 - 50%	3
Muito grave	4	4	4	50 - 70%	4
				70 - 90%	5
				90 - 100%	6

	Eritema	Descamação	Infiltração	(A) Área acometida	Total
Cabeça	(+)	(+)	(+)	x (0,1) =	T1
Tronco	(+)	(+)	(+)	x (0,3) =	T2
Extremidades superiores	(+)	(+)	(+)	x (0,2) =	T3
Extremidades inferiores	(+)	(+)	(+)	x (0,4) =	T4

PASI (T1 + T2 + T3 + T4)

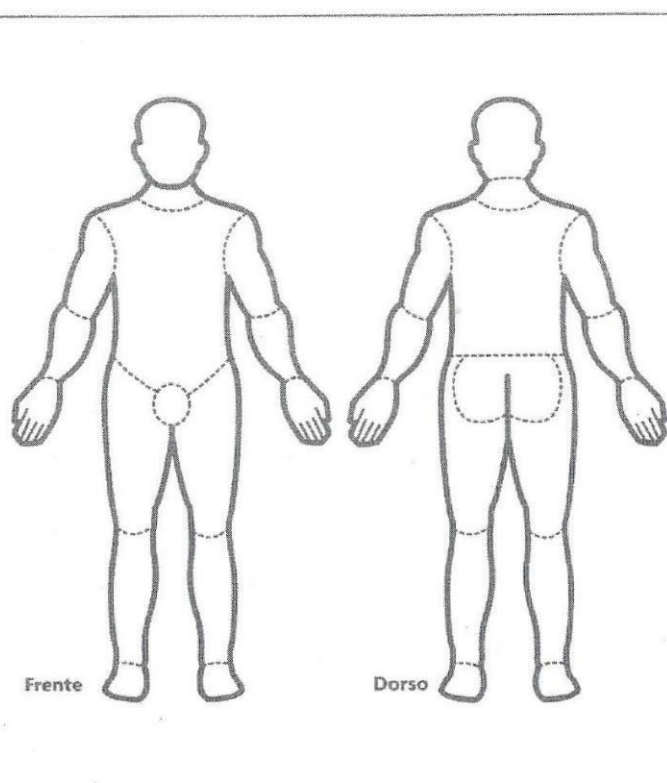
CASPAR 2006
(Critérios classificatórios de Artrite Psoriásica)

Doença articular inflamatória estabelecida e pelo menos três pontos nos seguintes critérios:

- Psoríase cutânea atual
2 pontos
- História de psoríase
1 ponto
- História familiar de psoríase
1 ponto
- Dactilite
1 ponto
- Neoformação óssea justa-articular
1 ponto
- Fator reumatoide negativo
1 ponto
- Distrofia ungueal
1 ponto

Escore CASPAR total = _____

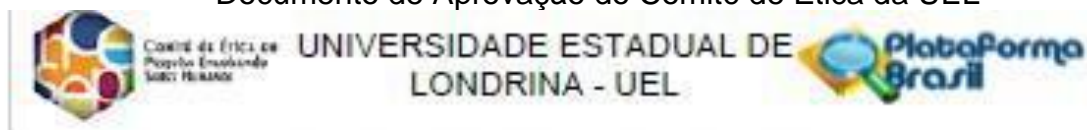
Referência: Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al.: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 54:2665-73, 2006.



3

1
2**ANEXO B**

Documento de Aprovação do Comitê de Ética da UEL

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE ÓLEO DE PEIXE E ÓLEO DE OLIVA SOBRE A ATIVIDADE DA DOENÇA, PERFIL METABÓLICO, INFLAMATÓRIO E ESTADO REDOX DE PACIENTES COM PSORÍASE

Pesquisador: Andréa Name Colado Simão

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 51826215.0.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.556.235

Apresentação do Projeto:

A presente investigação pretende avaliar os efeitos da suplementação com óleo de peixe associado ou não ao óleo de oliva extra virgem na atividade da psoríase, em relação ao perfil metabólico, inflamatório e no estado redox em pacientes com psoríase. Serão selecionados 75 pacientes com diagnóstico de psoríase atendidos pelo ambulatório de dermatologia do Ambulatório do Hospital de Clínicas da UEL. A atividade da doença será determinada pelo PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Os participantes serão distribuídos em 3 grupos, Grupo Controle (n:25): pacientes com psoríase que serão orientados a não alterar seus hábitos alimentares; grupo óleo de peixe (n:25): pacientes com psoríase que serão orientados a não alterar seus hábitos alimentares e que irão ingerir 10 cápsulas de óleo de peixe, cada cápsula de óleo de peixe

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

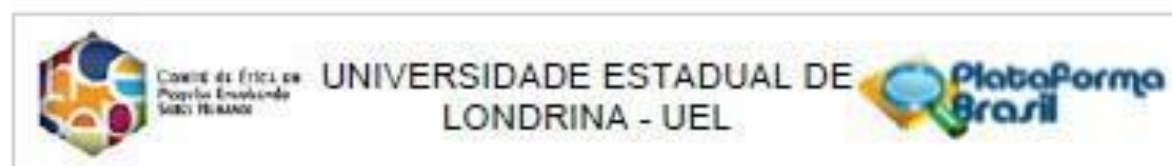
UF: PR Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-070

E-mail: cep208@uel.br

3



Continuação do Parecer: 1.590.235

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram atendidas, recomenda-se aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_580784.pdf	12/05/2016 20:28:13		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	02/05/2016 15:11:54	Andréa Name Colado Simão	Aceito
Outros	ProjetoPsorase.doc	11/04/2016 21:33:57	Andréa Name Colado Simão	Aceito
Outros	Cartaresposta.docx	11/04/2016 21:29:06	Andréa Name Colado Simão	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostro.pdf	11/12/2015 16:21:06	Andréa Name Colado Simão	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaoHU.pdf	11/12/2015 15:35:11	Andréa Name Colado Simão	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPsorase.pdf	11/12/2015 15:31:14	Andréa Name Colado Simão	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	material_biologico.pdf	14/10/2015 16:31:09	Andréa Name Colado Simão	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Confidencialidadeesiglo.pdf	14/10/2015 16:30:03	Andréa Name Colado Simão	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14/10/2015 16:28:44	Andréa Name Colado Simão	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: LABESC - Sala 14
 Bairro: Campus Universitário
 UF: PR Município: LONDRINA
 Telefone: (43)3371-5455
 CEP: 86.057-070
 E-mail: cep204@uel.br