



INVESTIGAÇÃO

Avaliação da razão monócitos/colesterol HDL e outros marcadores inflamatórios em pacientes com psoríase^{☆,☆☆}



Mumtaz Cem Sirin ^{ID} ^{a,*}, Selma Korkmaz ^{ID} ^b, Ijlal Erturan ^{ID} ^b, Basak Filiz ^{ID} ^b, Buket Cicioglu Aridogan ^{ID} ^a, Emel Sesli Cetin ^{ID} ^a e Mehmet Yildirim ^{ID} ^b

^a Departamento de Microbiologia Médica, Faculdade de Medicina, Suleyman Demirel University, Isparta, Turquia

^b Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Suleyman Demirel University, Isparta, Turquia

Recebido em 11 de outubro de 2019; aceito em 15 de fevereiro de 2020

Disponível na Internet em 20 de agosto de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Biomarcadores;
HDL-colesterol;
Inflamação;
Monócitos;
Proteína amiloide A sérica;
Proteína C reativa;
Psoríase

Resumo

Fundamentos: A psoríase é doença inflamatória sistêmica crônica frequentemente associada a comorbidades graves.

Objetivo: Investigar o ônus inflamatório sistêmico na psoríase e avaliar a correlação entre marcadores inflamatórios tradicionais e novos e a gravidade da doença.

Métodos: Estudo transversal feito em 60 pacientes com psoríase vulgar e 50 voluntários saudáveis. Dados demográficos, Índice de Gravidade da Psoríase por Área e resultados laboratoriais foram analisados e comparados.

Resultados: Comparados com o grupo controle, os pacientes psoriásicos apresentaram valores significativamente maiores de proteína C reativa altamente sensível, amiloide A sérica, velocidade de hemossedimentação, leucócitos, neutrófilos, razão neutrófilos/linfócitos, razão entre monócitos e lipoproteína de alta densidade (HDL) e níveis de aspartato aminotransferase. Além disso, foram observados níveis significativamente mais baixos de HDL ($p = 0,05$). Não foi observada diferença significativa na procalcitonina, linfócitos, monócitos, hemoglobina, amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos, plaquetas, volume médio de plaquetas, amplitude de distribuição de plaquetas, razão linfócitos/monócitos, peptídeo citrulinado anticíclico, glicose, alanina aminotransaminase, nitrogênio ureico no sangue, creatinina, triglicerídeos, colesterol total e colesterol LDL entre os dois grupos ($p > 0,05$). A pontuação no Índice de Gravidade da Psoríase por Área foi correlacionada positivamente com a proteína C reativa de alta sensibilidade, amiloide A sérica e razão monócitos/colesterol HDL, e negativamente correlacionada com a razão linfócitos/monócitos ($p < 0,05$).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.02.008>

[☆] Como citar este artigo: Sirin MC, Korkmaz S, Erturan I, Filiz B, Aridogan BC, Cetin ES, et al. Evaluation of monocyte to HDL cholesterol ratio and other inflammatory markers in patients with psoriasis. An Bras Dermatol. 2020;95:575–82.

^{☆☆} Trabalho realizado no Hospital de Pesquisa e Prática, Suleyman Demirel University, Cunur, Isparta, Turquia.

* Autor para correspondência.

E-mail: drmcemsirin@yahoo.com (M.C. Sirin).

Limitações do estudo: Estudo de centro único com número relativamente limitado de pacientes e controles.

Conclusões: Os dados mostram que proteína C reativa de alta sensibilidade, amiloide A sérica, velocidade de hemossedimentação, razão neutrófilos/linfócitos e razão monócitos/colesterol HDL podem ser usados como marcadores de inflamação sistêmica em pacientes com psoríase. Além disso, proteína C reativa de alta sensibilidade, amiloide A sérica, razão monócitos/colesterol HDL e razão linfócitos/monócitos estão intimamente relacionadas ao escore do Índice de Gravidade da Psoríase por Área e podem ser considerados indicadores objetivos na determinação da gravidade da doença.

© 2020 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A psoríase é doença dermatológica inflamatória crônica, mediada por imunidade e que afeta entre 1% e 3% da população geral.¹⁻³ A doença afeta principalmente a pele; no entanto, a psoríase é doença sistêmica frequentemente associada a comorbidades graves, como doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, artrite, intolerância à glicose e obesidade.³⁻⁵ Acredita-se que o processo da doença na pele seja caracterizado histopatologicamente por diferenciação prejudicada e hiperproliferação de queratinócitos epidérmicos e infiltração de células imunes, predominantemente células T e células dendríticas. A inflamação é geralmente atribuída à ativação de neutrófilos e monócitos circulantes mediados por citocinas pró-inflamatórias. As alterações patológicas na pele acabam causando a formação local de placas psoriásicas e contribuem ainda mais para o desenvolvimento de inflamação sistêmica persistente.^{1,6-10}

A inflamação sistêmica pode ser avaliada com vários marcadores bioquímicos e hematológicos. No entanto, ainda não existem biomarcadores sensíveis, específicos e clinicamente úteis que indiquem atividade da doença na psoríase.^{8,11} Os biomarcadores são importantes na prática clínica, possibilitam uma avaliação objetiva e quantitativa do diagnóstico, processos da doença e resposta ao tratamento.⁷ Atualmente, a escala mais usada na determinação da gravidade da psoríase é o escore do Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI), que se baseia em uma avaliação visual das lesões cutâneas e combina a gravidade (eritema, endurecimento e descamação) e porcentagem de área afetada. Entretanto, esse método é limitado por sua natureza subjetiva e sua utilidade na psoríase sem placa é restrita.^{5,8,9,12}

Entre os reagentes de fase aguda, a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) são dois índices inflamatórios bem reconhecidos e podem ser usados para avaliar o ônus da inflamação psoriásica e da atividade da doença em pacientes com psoríase.^{1,3,10,12} Além disso, a elevação da PCR é considerada um fator de risco independente para doenças cardiovasculares.¹² A amiloide A sérica (AA), outro importante reagente da fase aguda, também é indicada como uma apolipoproteína relevante no metabolismo do colesterol e tem sido associada a aterogênese e doenças cardiovasculares.^{4,13} A procalcitonina (PCT), o peptídeo precursor do hormônio calcitonina, é liberada em resposta à inflamação e tem recebido bastante atenção,

especialmente como um possível biomarcador de infecção bacteriana.¹⁴⁻¹⁶

A investigação de outros marcadores inflamatórios, como citocinas, moléculas de adesão e quimiocinas por ensaios citométricos de fluxo, não está disponível na maioria dos hospitais gerais e centros de saúde, devido aos altos custos e procedimentos demorados e trabalhosos.^{5,8,16} Nos últimos anos, parâmetros hematológicos, como a razão neutrófilos/linfócitos (RNL), a razão linfócitos/monócitos (RLM) e a razão monócitos/lipoproteína de alta densidade (RMH) têm sido investigados como indicadores de inflamação em diferentes doenças sistêmicas.^{5,8,17-20} Esses são parâmetros rapidamente disponíveis e de baixo custo que podem ser obtidos por hemograma completo de rotina (HCR) e análise bioquímica.

O presente estudo teve como objetivo investigar o ônus inflamatório sistêmico na psoríase usando diferentes marcadores bioquímicos e hematológicos e avaliar a correlação entre esses marcadores e a gravidade da doença.

Métodos

Este estudo transversal foi feito no Departamento de Dermatologia em colaboração com o Departamento de Microbiologia Médica, Hospital de Pesquisa e Prática da Universidade Suleyman Demirel, entre março de 2019 e setembro de 2019. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Suleyman Demirel, Faculdade de Medicina (documento nº 72867572.050.01.04/39475). O protocolo de pesquisa foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os participantes antes do início do estudo.

O estudo incluiu pacientes diagnosticados clinicamente e histopatologicamente com psoríase vulgar. Pacientes com outras doenças dermatológicas inflamatórias, doença cardiovascular grave, doenças hepáticas ou renais crônicas, doenças autoimunes, neoplasias, doenças endócrinas ou hematológicas e aqueles com qualquer histórico de uso de medicação sistêmica ou tópica nos últimos três meses foram excluídos. O grupo controle consistiu em voluntários saudáveis, pareados por sexo e idade, sem histórico de doença sistêmica.

Os exames dermatológicos e a pontuação do PASI foram feitos pelo mesmo dermatologista. Idade, sexo, histórico familiar, idade de início, duração da doença e escores PASI de cada paciente foram registrados.

Amostras de sangue venoso foram coletadas de cada paciente e centrifugadas antes de ser examinadas. Os níveis séricos de AA foram medidos pelo método nefelométrico (analisador BN II, Siemens Healthcare Diagnostics – Erlangen, Alemanha). Os níveis séricos de PCT e peptídeo citrulinado anticíclico (anti-CCP) foram analisados usando um método de imunensaio automatizado por quimioluminescência (analisador Roche Cobas e601; Roche Diagnostics – Mannheim, Alemanha). Análise bioquímica (PCR de alta sensibilidade [hsPCR], glicemia em jejum, alanina aminotransaminase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], nitrogênio ureico no sangue [BUN], creatinina, triglicérido em jejum [TG], colesterol total [TC], colesterol de lipoproteína de baixa densidade [LDL-C] e colesterol de lipoproteína de alta densidade [HDL-C]) foi feita com um analisador químico AU 5800 (Beckman Coulter – Brea, Califórnia, Estados Unidos). O hemograma completo (contagem de leucócitos, contagem de neutrófilos, contagem de linfócitos, contagem de monócitos, hemoglobina [Hb], amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos [RDW], contagem de plaquetas [PLT], volume médio de plaquetas [MPV] e amplitude de distribuição de plaquetas [PDW]) e a medição da velocidade de hemossedimentação (VHS) foram feitos com um analisador de hematologia UniCel DxH 800 (Beckman Coulter – Brea, Califórnia, Estados Unidos) e um analisador de teste 1 (Alifax – Padova, Itália), respectivamente. Para o hemograma completo e VHS, foram coletadas amostras de sangue venoso de cada paciente em tubos de sangue contendo ácido etilenodiaminotetracético ou citrato. Todos os ensaios foram feitos de acordo com as instruções do fabricante. Com base na análise bioquímica e nos dados de hemograma, foram calculados os valores de RNL, RLM e RMH.

A análise estatística foi feita com SPSS v. 20 (SPSS Inc. – Chicago, Illinois, Estados Unidos). A normalidade dos dados foi analisada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar as diferenças nas variáveis contínuas entre os grupos, o teste *t* de Student ou o teste U de Mann-Whitney foram usados. O teste do qui-quadrado foi usado para variáveis categóricas. Os resultados foram expressos em frequências e porcentagens, ou média \pm desvio padrão. Uma curva de característica de operação do receptor (ROC) foi traçada para a RMH e a área sob a curva (AUC) com intervalo de confiança de 95% (IC) foi calculada. Um valor de corte foi determinado para predizer psoríase e a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) foram calculados. As correlações entre variáveis foram avaliadas pela análise de correlação de Spearman. Um valor-*p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

O estudo incluiu 60 pacientes com psoríase e 50 controles saudáveis. A [tabela 1](#) apresenta a comparação das características demográficas (idade, sexo) e os achados laboratoriais nos grupos de pacientes e controle. Observou-se histórico familiar de psoríase em 31,7% (*n* = 19) dos pacientes. As idades médias de início e duração da doença em pacientes com psoríase foram $29,65 \pm 13,85$ anos (intervalo: 8–63) e $9,14 \pm 7,81$ anos (intervalo: 1 a 31), res-

pectivamente. A pontuação média no PASI foi de $10,2 \pm 9,56$ (intervalo: $0,8 \pm 46,8$) no grupo de pacientes.

Foram observadas diferenças significativas nos níveis de hsPCR, AA, VHS, WBC, neutrófilos, RNL, RMH, AST e HDL-C entre os grupos paciente e controle (*p* < 0,05). Comparados com o grupo controle, os pacientes com psoríase apresentaram níveis significativamente mais altos de hsPCR, AA, VHS, WBC, neutrófilos, RNL, RMH e AST e níveis significativamente mais baixos de HDL-C ([tabela 1](#)).

Não foi observada diferença significativa nos níveis de PCT, linfócitos, monócitos, Hb, RDW, PLT, MPV, PDW, RLM, anti-CCP, glicose, ALT, BUN, creatinina, TG, TC e LDL-C entre os dois grupos. Observou-se anti-CCP elevado acima do nível de corte (≥ 17 U/mL) em três dos 60 pacientes com psoríase, enquanto todos os indivíduos do grupo controle apresentaram níveis normais de anti-CCP. Entre os três pacientes, apenas um deles atendeu os critérios CASPAR para o diagnóstico de artrite psoriásica.

Os pacientes com psoríase foram divididos em dois grupos de acordo com o escore PASI. A gravidade da doença com base no escore PASI foi classificada em leve (PASI < 10) e moderada-grave (PASI ≥ 10). Trinta e sete pacientes apresentavam psoríase leve, enquanto 23 apresentavam psoríase moderada a grave. A comparação dos achados laboratoriais em pacientes com psoríase que apresentavam PASI < 10 e PASI ≥ 10 é mostrada na [tabela 2](#). Comparados com pacientes com PASI < 10, pacientes com PASI ≥ 10 apresentaram níveis significativamente mais altos de hsPCR, RMH e monócitos e níveis significativamente menores de RLM e HDL-C (*p* < 0,05).

A [tabela 3](#) apresenta as correlações entre os parâmetros laboratoriais relacionados à inflamação e os escores PASI em pacientes com psoríase. Foi observada uma correlação positiva entre o escore PASI e hsPCR (*r* = 0,255, *p* = 0,049), AA (*r* = 0,257, *p* = 0,047) e RMH (*r* = 0,323, *p* = 0,012) e uma correlação negativa entre esse escore e RLM (*r* = -0,313, *p* = 0,015). Não foi observada correlação entre o escore PASI e outros parâmetros laboratoriais relacionados à inflamação (PCT, VHS, RNL, anti-CCP, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos, RDW, PLT, MPV e PDW; *p* > 0,05).

O valor de corte ideal da RMH para a predição da psoríase foi determinado pela análise da curva ROC (AUC = 0,631, IC 95%: 0,526–0,735). O valor de corte $\geq 9,52$ apresentou sensibilidade diagnóstica de 71,7% (IC 95%: 59,2–81,5), especificidade diagnóstica de 54% (IC 95%: 40,4–67), VPP de 65,2% (IC 95%: 53,1–75,5) e VPN de 61,4% (IC 95%: 46,6–74,3) na previsão da psoríase (dados não apresentados).

Discussão

Até o momento, houve inúmeras investigações sobre biomarcadores na psoríase; no entanto, ainda não existem biomarcadores clinicamente relevantes e específicos para a psoríase.^{1,11} A pontuação PASI e um exame clínico cuidadoso ainda são a base da avaliação da gravidade da doença.¹² No entanto, alguns marcadores inflamatórios, como PCR e VHS, ainda estão sendo usados na prática diária com o escore PASI e são úteis em algum grau no diagnóstico e acompanhamento clínico.^{1,3,12} No entanto, ainda são necessários métodos mais específicos, baratos, práticos e confiáveis para a determinação da atividade da psoríase. Neste estudo, além

Tabela 1 Comparação de características demográficas e achados laboratoriais nos grupos de pacientes e controle

	Grupo de pacientes (n = 60)	Grupo controle (n = 50)	valor-p
Idade (anos)	37,91 ± 13,46	34,66 ± 10,41	0,165
Gênero (M/F)	31 (51,7)/29 (48,3)	25 (50)/25 (50)	0,862
hsPCR (mg/L)	6,2 ± 12,15	1,74 ± 0,76	0,025
AA (mg/L)	28,55 ± 56,67	10,53 ± 10,28	0,029
PCT (ng/mL)	0,0256 ± 0,012	0,0246 ± 0,005	0,085
VHS (mm/h)	24,46 ± 18,42	10,44 ± 8,65	< 0,001
Leucócitos (x 10 ³ /μL)	7,68 ± 2,58	6,8 ± 1,51	0,036
Neutrófilos (x 10 ³ /μL)	4,77 ± 2,34	3,94 ± 1,25	0,026
Linfócitos (x 10 ³ /μL)	2,12 ± 0,64	2,15 ± 0,49	0,806
Monócitos (x 10 ³ /μL)	0,56 ± 0,19	0,51 ± 0,11	0,102
Hb (g/dL)	14,32 ± 1,74	14,77 ± 1,66	0,166
RDW (%)	14,11 ± 1,46	13,8 ± 1,91	0,346
PLT (x 10 ³ /μL)	249,81 ± 59,42	248,16 ± 53,11	0,879
MPV (fL)	8,71 ± 0,83	8,63 ± 0,78	0,643
PDW (%)	16,8 ± 0,43	16,77 ± 0,42	0,754
RNL	2,42 ± 1,51	1,9 ± 0,7	0,009
RLM	4 ± 1,36	4,3 ± 1,14	0,223
RMA	12,21 ± 4,94	10,1 ± 3,11	0,010
Anti-CCP (U/mL)	8,58 ± 8,94	7,11 ± 0,03	0,248
Glicose (mg/dL)	105,06 ± 45,22	93,63 ± 17,38	0,095
ALT (UI/L)	24,85 ± 19,2	20,92 ± 11,75	0,209
AST (UI/L)	26,52 ± 14,97	21,75 ± 6,27	0,038
BUN (mg/dL)	13,11 ± 3,55	12,32 ± 2,86	0,204
Creatinina, mg/dL	0,91 ± 0,15	0,95 ± 0,16	0,105
Triglicérides (mg/dL)	129,98 ± 62,24	122,97 ± 57,73	0,545
Colesterol total (mg/dL)	186,33 ± 29,07	192,35 ± 33,09	0,160
LDL-C (mg/dL)	111,95 ± 26,47	113,89 ± 29,01	0,715
HDL-C (mg/dL)	48,37 ± 9,39	53,21 ± 10,52	0,020

Os valores são expressos em n (%) ou média ± DP.

hsPCR, proteína C reativa de alta sensibilidade; AA, amiloide A sérica; PCT, procalcitonina; VHS, velocidade de hemossedimentação; WBC, contagem de linfócitos; Hb, hemoglobina; RDW, amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos; PLT, contagem de plaquetas; MPV, volume médio de plaquetas; PDW, amplitude de distribuição de plaquetas; RNL, razão neutrófilos/linfócitos; RLM, razão linfócitos/monócitos; RMA, razão monócitos/lipoproteína de alta densidade; anti-CCP, peptídeo citrulinado anticíclico; ALT, aminotransaminase; AST, aspartato aminotransferase; BUN, nitrogênio ureico no sangue; LDL-C, lipoproteínas de baixa densidade; HDL-C, lipoproteínas de alta densidade.

de marcadores inflamatórios séricos bem conhecidos, como hsPCR, AA e PCT, os autores também tiveram como objetivo investigar novos marcadores inflamatórios que podem ser facilmente obtidos em hemograma e análises bioquímicas de rotina.

A PCR, o marcador de inflamação sérica mais comumente usado, pode ser medida rotineiramente por testes de alta sensibilidade.^{6,12} A hsPCR pode indicar níveis ainda mais baixos de PCR, que estão significativamente relacionados a certas doenças inflamatórias e cardiovasculares.⁴ Muitos estudos relataram a utilidade clínica da hsPCR na psoríase. No presente estudo, os níveis de hsPCR foram significativamente mais altos nos pacientes do que nos controles e estavam positivamente correlacionados com o escore PASI e VHS (tabela 3).^{4,6,9,10,12,21} Os dados atuais respaldam os relatórios anteriores, indicam que o nível sérico de PCR pode ser usado como um marcador apropriado para avaliar a gravidade da doença na psoríase.

Ao contrário da PCR ou VHS, pouco se sabe sobre a utilidade clínica da AA na psoríase. Além disso, em comparação com a PCR, os custos mais altos limitam o amplo uso da AA, especialmente em países em desenvolvimento. Alguns

relatos indicaram a associação entre AA e psoríase.^{4,13,22,23} Morizane et al.¹³ sugeriram que, na psoríase, a inflamação da pele melhora a expressão da AA e que a elevação dos níveis séricos da AA pode levar ao desenvolvimento de complicações sistêmicas, como a aterosclerose. Dogan et al.²² relataram que a AA é um marcador mais específico do que a PCR para avaliar a inflamação sistêmica em pacientes com psoríase. No presente estudo, os níveis de AA foram significativamente mais altos nos pacientes do que nos controles e foram observadas correlações positivas entre a AA, hsPCR e escore PASI (tabela 3). AA e hsPCR são os indicadores mais sensíveis à inflamação. O uso paralelo desses dois parâmetros pode aumentar a sensibilidade e a precisão na avaliação da atividade e gravidade da psoríase.

Muitos estudos clínicos indicaram que a medição da PCT é útil para o diagnóstico e monitoramento de infecções bacterianas graves, sepse e disfunção de múltiplos órgãos.¹⁴⁻¹⁶ Não surpreendentemente, o presente estudo encontrou valores normais de PCT em pacientes com psoríase. Em contraste, Ibrahimbas et al.¹⁴ relataram níveis significativamente aumentados de PCT sérico em pacientes com psoríase crônica em placas com exacerbações. Esses autores levam-

Tabela 2 Comparação dos achados laboratoriais em pacientes com psoríase apresentando PASI < 10 e PASI ≥ 10

	PASI < 10 (n = 37)	PASI ≥ 10 (n = 23)	valor-p
hsPCR (mg/L)	3,66 ± 5,07	10,3 ± 18,03	0,038
AA (mg/L)	22,27 ± 43,15	38,66 ± 73,42	0,280
PCT (ng/mL)	0,0247 ± 0,012	0,0271 ± 0,012	0,474
VHS (mm/h)	23,1 ± 18,09	26,65 ± 19,13	0,473
Leucócitos (x 10 ³ /μL)	7,22 ± 1,75	8,43 ± 3,46	0,080
Neutrófilos (x 10 ³ /μL)	4,35 ± 1,33	5,43 ± 3,32	0,081
Linfócitos (x 10 ³ /μL)	2,12 ± 0,63	2,12 ± 0,67	0,996
Monócitos (x 10 ³ /μL)	0,52 ± 0,15	0,63 ± 0,21	0,019
Hb (g/dL)	14,33 ± 1,52	14,3 ± 2,08	0,945
RDW (%)	14,04 ± 1,4	14,21 ± 1,59	0,664
PLT (x 10 ³ /μL)	250,27 ± 55,43	249,08 ± 66,64	0,941
MPV (fL)	8,71 ± 0,93	8,69 ± 0,66	0,917
PDW (%)	16,79 ± 0,47	16,81 ± 0,36	0,874
RNL	2,17 ± 0,77	2,8 ± 2,22	0,118
RLM	4,38 ± 1,54	3,4 ± 0,67	0,007
RMA	10,71 ± 3,9	14,63 ± 5,54	0,003
Anti-CCP (U/mL)	7,47 ± 2,3	10,35 ± 14,16	0,229
Glicose (mg/dL)	99,02 ± 21,25	114,78 ± 67,7	0,192
ALT (UI/L)	23,85 ± 21,04	26,46 ± 16,11	0,613
AST (UI/L)	27,23 ± 17,96	25,36 ± 8,42	0,642
BUN (mg/dL)	13,48 ± 3,19	12,52 ± 4,07	0,311
Creatinina, mg/dL	0,92 ± 0,14	0,88 ± 0,16	0,296
Triglicérides (mg/dL)	130,07 ± 62,27	129,84 ± 63,6	0,989
Colesterol total (mg/dL)	191,81 ± 26,78	177,52 ± 31	0,064
LDL-C (mg/dL)	115,34 ± 26,09	106,51 ± 26,73	0,212
HDL-C (mg/dL)	50,44 ± 8,86	45,03 ± 9,43	0,017

Os valores foram expressos como média ± DP.

hsPCR, proteína C reativa de alta sensibilidade; AA, amiloide A sérica; PCT, procalcitonina; VHS, velocidade de hemossedimentação; WBC, contagem de linfócitos; Hb, hemoglobina; RDW, amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos; PLT, contagem de plaquetas; MPV, volume médio de plaquetas; PDW, amplitude de distribuição de plaquetas; RNL, razão neutrófilos/linfócitos; RLM, razão linfócitos/monócitos; RMA, razão monócitos/lipoproteína de alta densidade; anti-CCP, peptídeo citrulinado anticíclico; ALT, aminotransaminase; AST, aspartato aminotransferase; BUN, nitrogênio ureico no sangue; LDL-C, lipoproteínas de baixa densidade; HDL-C, lipoproteínas de alta densidade.

taram a hipótese de que um estímulo antigênico bacteriano poderia levar a essa elevação. Similarmente aos resultados do presente estudo, Nagai et al.¹⁵ não encontraram elevação significativa dos níveis de PCT em pacientes com psoríase vulgar, artrite psoriásica e psoríase pustular generalizada. Esses autores sugeriram que uma infecção microbiana é improvável na patogênese da psoríase. Grandes estudos prospectivos com casos cuidadosamente selecionados com diferentes formas de psoríase são necessários para esclarecer o papel da PCT na psoríase.

A citrulinização é modificação pós-traducional de proteínas que ocorre no contexto de inflamação.²⁴ Os anticorpos anti-CCP são direcionados contra peptídeos citrulinados e são comumente usados como um marcador diagnóstico para artrite reumatoide.^{24,25} No entanto, relatos recentes sugeriram que os anticorpos anti-CCP também são observados na artrite psoriásica, artrite idiopática juvenil, gota e espondilite anquilosante.^{25,26} Além disso, foi demonstrado que existem epítomos citrulinados nas placas ateroscleróticas que são alvo de anticorpos anti-CCP e que a elevação do anti-CCP está correlacionada a um risco cardiovascular progressivamente aumentado.²⁴ À luz dessas observações, o presente estudo teve como objetivo analisar os níveis de anti-CCP em termos de avaliação do ônus inflamatório na

psoríase. Níveis mais altos de anti-CCP foram observados em pacientes psoriásicos quando comparados com o grupo controle. Níveis elevados de anti-CCP também foram observados em pacientes com psoríase moderada-grave quando comparados aos pacientes com psoríase leve. Embora sem atingir significância estatística, pode-se especular que esses resultados refletem parcialmente a diferença no ônus inflamatório entre os grupos.

Os glóbulos brancos imunocompetentes, inclusive neutrófilos, linfócitos e monócitos, desempenham um papel crítico na resposta inflamatória sistêmica.¹⁶ Os neutrófilos estão entre as primeiras células a migrar para locais de inflamação e também são bastante ativos no recrutamento de outras células imunes para as lesões, como macrófagos derivados de monócitos.⁹ A reação inflamatória sistêmica geralmente causa neutrofilia e linfocitopenia relativa.¹⁶ A RNL, um índice combinado que usa contagens de neutrófilos e linfócitos, pode indicar com mais precisão as flutuações entre neutrófilos e linfócitos na inflamação sistêmica.^{8,16} Nos últimos anos, foi demonstrado que a RNL é um marcador de inflamação sistêmica em várias doenças, como aterosclerose, infarto do miocárdio, diabetes *mellitus*, colite ulcerativa, neoplasias e psoríase.^{3,5,8,17,18,21,27,28} A RLM, que também reflete o ônus de inflamação sistêmica,

Tabela 3 Correlação entre os parâmetros laboratoriais relacionados à inflamação e o escore PASI em pacientes com psoríase (valor r [valor p])

	PASI	hsPCR	AA	PCT	VHS	RNL	RLM	RMA	Anti-CCP
hsPCR	0,255 (0,049)	-	-	-	-	-	-	-	-
AA	0,257 (0,047)	0,396 (0,002)	-	-	-	-	-	-	-
PCT	0,038 (0,774)	0,231 (0,076)	0,039 (0,766)	-	-	-	-	-	-
VHS	0,012 (0,929)	0,433 (0,001)	0,220 (0,091)	0,150 (0,253)	-	-	-	-	-
RNL	0,239 (0,066)	0,196 (0,133)	0,242 (0,062)	0,016 (0,905)	0,066 (0,615)	-	-	-	-
RLM	-0,313 (0,015)	0,007 (0,955)	0,011 (0,934)	-0,087 (0,510)	0,058 (0,657)	-0,532 (<0.001)	-	-	-
RMA	0,323 (0,012)	0,145 (0,269)	-0,138 (0,294)	0,257 (0,047)	-0,094 (0,476)	0,117 (0,374)	-0,524 (<0.001)	-	-
Anti-CCP	0,065 (0,620)	0,055 (0,675)	-0,069 (0,598)	-0,035 (0,793)	0,128 (0,331)	-0,035 (0,793)	-0,193 (0,140)	0,180 (0,170)	-
WBC	0,170 (0,193)	0,085 (0,517)	0,032 (0,806)	0,344 (0,007)	-0,027 (0,838)	0,234 (0,072)	-0,081 (0,539)	0,521 (<0.001)	0,096 (0,464)
Neutrófilos	0,214 (0,100)	0,137 (0,296)	0,141 (0,282)	0,267 (0,039)	-0,113 (0,390)	0,641 (<0.001)	-0,252 (0,053)	0,419 (0,001)	0,065 (0,623)
Linfócitos	-0,049 (0,711)	-0,040 (0,762)	-0,132 (0,316)	0,220 (0,092)	0,020 (0,880)	-0,587 (<0.001)	0,462 (<0.001)	0,259 (0,045)	0,075 (0,568)
Monócitos	0,233 (0,073)	-0,004 (0,977)	-0,129 (0,327)	0,292 (0,023)	0,013 (0,919)	0,047 (0,721)	-0,607 (<0.001)	0,813 (<0,001)	0,242 (0,062)
RDW	0,120 (0,360)	0,299 (0,020)	0,137 (0,298)	-0,083 (0,527)	0,442 (<0.001)	0,041 (0,755)	-0,060 (0,649)	0,012 (0,925)	-0,117 (0,371)
PLT	-0,095 (0,469)	0,084 (0,523)	-0,001 (0,992)	0,207 (0,113)	0,313 (0,015)	0,298 (0,021)	-0,154 (0,240)	0,150 (0,251)	0,317 (0,014)
MPV	0,121 (0,357)	0,034 (0,799)	0,237 (0,069)	-0,126 (0,339)	0,048 (0,714)	-0,144 (0,271)	0,144 (0,274)	-0,115 (0,380)	0,015 (0,909)
PDW	0,211 (0,106)	0,226 (0,083)	0,130 (0,324)	-0,101 (0,442)	0,033 (0,800)	-0,118 (0,371)	0,103 (0,432)	-0,148 (0,260)	0,041 (0,755)

hsPCR, proteína C reativa de alta sensibilidade; AA, amiloide A sérica; PCT, procalcitonina; VHS, velocidade de hemossedimentação; WBC, contagem de linfócitos; Hb, hemoglobina; RDW, amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos; PLT, contagem de plaquetas; MPV, volume médio de plaquetas; PDW, amplitude de distribuição de plaquetas; RNL, razão neutrófilos/linfócitos; RLM, razão linfócitos/monócitos; RMA, razão monócitos/lipoproteína de alta densidade.

tem sido amplamente investigada como um marcador prognóstico útil em vários tipos de câncer.¹⁹ A literatura não apresenta dados sobre a relação entre psoríase e RLM.

No presente estudo, foi observada uma contagem de leucócitos significativamente maior em pacientes com psoríase, devido ao aumento na contagem de neutrófilos e monócitos. Como em estudos anteriores, a RNL foi significativamente maior em pacientes com psoríase em comparação com os controles. No entanto, a literatura apresenta resultados discrepantes quanto à correlação entre os valores de RNL e o escore PASI. Kim et al.^{3,5,8,17,18,21,27,28} demonstraram uma correlação positiva entre a RNL e o escore PASI. Por outro lado, os resultados atuais foram consistentes com os resultados de dois estudos feitos na Turquia, que não observaram correlação entre a RNL e o escore PASI.^{8,28} Essas discrepâncias podem ocorrer devido às diferenças no tamanho da amostra, na população do estudo ou nos valores médios do PASI. Curiosamente, não foi observada uma diferença significativa entre os grupos paciente e controle em termos de valores de RLM, mas valores significativamente diferentes de RLM foram observados entre pacientes com psoríase leve e pacientes com psoríase moderada-grave. Além disso, foram observadas correlações negativas significativas entre a RLM, RNL e escore PASI (tabela 3). Com base nesses resultados, pode-se concluir que a RNL é mais útil na demonstração de inflamação em pacientes com psoríase e que a RLM pode ser mais útil na avaliação da atividade da doença. No entanto, os pacientes psoriásicos com valores de RNL elevados ou RLM baixos devem ser cuidadosamente monitorados, mesmo que seus escores PASI sejam baixos.

As plaquetas desempenham um papel crucial na manutenção da homeostase, mas também são consideradas mediadores importantes das reações inflamatórias agudas e crônicas. Eles podem ajudar outras células inflamatórias a migrar para os locais das lesões, liberar grandes quantidades de citocinas inflamatórias e criar um ambiente inflamatório.^{2,11,28} MPV e PDW são conhecidos como índices de ativação PLT, refletem a taxa de produção e estimulação de PLT.^{2,11,29} A literatura apresenta resultados contraditórios quanto à relação entre marcadores de ativação plaquetária e psoríase.^{2,27,29,30} Em um estudo feito na Coreia, foram encontrados valores significativamente mais altos de MPV e PDW em pacientes com psoríase do que em controles e uma correlação positiva foi observada entre MPV e o escore PASI. Em contrapartida, Saleh et al.^{11,31} não observaram diferença significativa nos níveis de MPV entre pacientes com psoríase e controles. Do mesmo modo, o presente estudo encontrou níveis mais altos de plaquetas, MPV e PDW em pacientes com psoríase em comparação ao grupo controle, mas a diferença entre os dois grupos não foi significativa.

Monócitos e macrófagos desempenham um papel fundamental no processo de inflamação durante o desenvolvimento e progressão da aterosclerose. No estágio inicial do processo, os monócitos circulantes migram para o espaço subendotelial da parede arterial, transformam-se em macrófagos e internalizam LDLs oxidados e outros lipídios. Em seguida, essas células se diferenciam nas células espumosas para liberar citocinas pró-inflamatórias no local da inflamação que ativam linfócitos T, plaquetas e outros monócitos.^{20,32} No entanto, o HDL-C inibe as atividades de monócitos, impede a transformação de monócitos em macrófagos e elimina o colesterol dessas células, o que

restringe a resposta inflamatória.^{20,32-34} Portanto, é razoável combinar esses dois parâmetros em um único índice (RMH) como marcador inflamatório. Foi relatado que o aumento do nível de RMH estava associado à inflamação sistêmica e que a RMH poderia ser usada como marcador preditivo de doença cardiovascular futura.^{20,32-35} Tanto quanto é do conhecimento dos autores, a RMH ainda não foi avaliada em pacientes com psoríase. O presente estudo apontou que os níveis de RMH no grupo de pacientes eram mais altos do que nos controles saudáveis e que os valores da RMH estavam positivamente correlacionados com o escore PASI. Por ser um parâmetro prático, econômico e reprodutível da análise do hemograma e bioquímica, a RMH pode ser usada na prática clínica para a avaliação da gravidade da psoríase. A avaliação dos níveis de RMH juntamente com outros marcadores que predizem risco cardiovascular, como hsPCR e AA, pode fornecer uma nova base para a identificação de pacientes psoriásicos com maior risco de doença cardiovascular. No entanto, mais estudos prospectivos com amostras maiores são necessários para validar o uso clínico da RMH em pacientes com psoríase.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação de seus resultados. Este foi um estudo de centro único com número relativamente limitado de pacientes e controles. Além disso, os marcadores inflamatórios foram mensurados apenas na admissão e não foi possível avaliar as alterações nos níveis dos marcadores e escore PASI após o tratamento durante o período de acompanhamento.

Conclusões

Os dados demonstram que níveis elevados de hsPCR, AA, VHS, RNL e RMH podem refletir o ônus inflamatório sistêmico em pacientes com psoríase. Além disso, hsPCR, AA, RMH e RLM estão intimamente relacionados ao escore PASI; esses marcadores podem ser usados na prática diária para avaliar a gravidade da psoríase. No entanto, estudos adicionais são necessários para respaldar esses achados.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Mumtaz Cem Sirin: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito.

Selma Korkmaz: Análise estatística; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Ijlal Erturan: Análise estatística; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Basak Filiz: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Buket Cicioglu Aridogan: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Emel Sesli Cetin: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Mehmet Yildirim: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; revisão crítica do manuscrito.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

- Turina MC, Landewé R, Baeten D. Lessons to be learned from serum biomarkers in psoriasis and IBD - the potential role in SpA. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:333–44.
- Canpolat F, Akpınar H, Eskiöğlü F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29:325–8.
- Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, et al. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2016;43:305–10.
- Dogan S, Atakan N. Psoriasis: a disease of systemic inflammation with comorbidities. *IntechOpen*. 2013;17:1–11.
- Polat M, Bugdayci G, Kaya H, Oğuzman H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2017;26:97–100.
- Dowlatshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;169:266–82.
- Rashmi R, Rao KS, Basavaraj KH. A comprehensive review of biomarkers in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:658–63.
- Ataseven A, Bilgin AU, Kurtipek GS. The importance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with psoriasis. *Mater Sociomed*. 2014;26:231–3.
- Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:789–96.
- Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;150:917–28.
- Kim DS, Lee J, Kim SH, Kim SM, Lee MG. Mean platelet volume is elevated in patients with psoriasis vulgaris. *Yonsei Med J*. 2015;56:712–8.
- Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:700–11.
- Morizane S, Mizuno K, Takiguchi T, Sugimoto S, Iwatsuki K. The involvement of serum amyloid A in psoriatic inflammation. *J Invest Dermatol*. 2017;137:757–60.
- Ibrahimbaş Y, Polat M, Serin E, Parlak AH. Cellular immune response in patients with chronic plaque type psoriasis: evaluation of serum neopterin, procalcitonin, anti-streptolysin O and C reactive protein levels. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2010;1:107.
- Nagai M, Imai Y, Wada Y, Kusakabe M, Yamanishi K. Serum procalcitonin and presepsin levels in patients with generalized pustular psoriasis. *Dis Markers*. 2018;16(2018):9758473.
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102:5–14.
- Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33:223–7.
- Yurtdaş M, Yaylali YT, Kaya Y, Ozdemir M, Ozkan I, Aladağ N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *Echocardiography*. 2014;31:1095–104.
- Gao XP, Liu YH, Liu ZY, Wang LJ, Jing CX, Zhu S, et al. Pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio as a predictor of survival among patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:1907–20.
- Ganjali S, Gotto AM Jr, Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol*. 2018;233:9237–46.
- Minakawa S, Kaneko T, Matsuzaki Y, Yamada M, Kayaba H, Sawamura D. Psoriasis Area and Severity Index is closely related to serum C-reactive protein level and neutrophil to lymphocyte ratio in Japanese patients. *J Dermatol*. 2017;44:e236–7.
- Dogan S, Atakan N. Is serum amyloid A protein a better indicator of inflammation in severe psoriasis? *Br J Dermatol*. 2010;163:895–6.
- Yu N, Zhang S, Lu J, Li Y, Yi X, Tang L, et al. Serum amyloid A, an acute phase protein, stimulates proliferative and proinflammatory responses of keratinocytes. *Cell Prolif*. 2017;50:e12320.
- Fantus SA, Heisler A, Briones MR, Martin B, Correia C, Ostrowski RA. Association of elevated anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer with increased cardiovascular risk. *J Rheumatol Arthritis Res*. 2018;1:1–6.
- Vander Cruyssen B, Hoffman IE, Zmierzczak H, Van den Berghe M, Kruithof E, De Rycke L, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1145–9.
- Sipilä KH, Ranga V, Rappu P, Mali M, Piriälä L, Heino I, et al. Joint inflammation related citrullination of functional arginines in extracellular proteins. *Sci Rep*. 2017;5:8246.
- Erek Toprak A, Ozlu E, Uzuncakmak TK, Yalcinkaya E, Sogut S, Karadag AS. Neutrophil/lymphocyte ratio, serum endocan, and nesfatin-1 levels in patients with psoriasis vulgaris undergoing phototherapy treatment. *Med Sci Monit*. 2016;22:1232–7.
- Ünal M, Küçük A, Ünal GÜ, Balevi Ş, Tol H, Aykol C, et al. Mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in psoriasis. *Turkderm*. 2015;49:112–6.
- Kılıç S, Reşorlu H, Işık S, Oymak S, Akbal A, Hız MM, et al. Association between mean platelet volume and disease severity in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34:126–30.
- Cemil BC, Atas H. The Effect of Biological Treatment onto Systemic Inflammatory Markers and Plateletcrit in Psoriasis Patients. *Dicle Med J*. 2016;43:477–83.
- Saleh HM, Attia EA, Onsy AM, Saad AA, Abd Ellah MM. Platelet activation: a link between psoriasis per se and subclinical atherosclerosis – a case-control study. *Br J Dermatol*. 2013;169:68–75.
- Kanbay M, Solak Y, Unal HU, Kurt YG, Gok M, Cetinkaya H, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:1619–25.
- Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, Aydin S, Topaloglu S, Kisacik HL, et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio predicts coronary artery disease severity and future major cardiovascular adverse events in acute coronary syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016;25:1077–86.
- Enhos A, Cosansu K, Huyut MA, Turna F, Karacop E, Bakshaliyev N, et al. Assessment of the relationship between monocyte to high-density lipoprotein ratio and myocardial bridge. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112:12–7. Epub 2018 Dec 17.
- Ekizler FA, Cay S. A novel marker of persistent left ventricular systolic dysfunction in patients with peripartum cardiomyopathy: monocyte count-to-HDL cholesterol ratio. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:114.