



ARTIGO ORIGINAL

Anormalidade tireoidiana em pacientes com psoríase: prevalência e associação com gravidade^{☆,☆☆}



Luiza de Castro Fernandes ^{a,*}, Ana Carolina Belini Bazan Arruda ^b,
Lisa Gava Baeninger ^b, Debora Pedroso Almeida ^b e Danilo Villagelin ^{a,c}

^a Departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Hospital da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil

^c Departamento de Endocrinologia e Metabologia, Hospital da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Recebido em 30 de agosto de 2022; aceito em 26 de dezembro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Artrite psoriásica;
Hipotireoidismo;
Psoríase

Resumo

Fundamentos: A psoríase é associada a diversas comorbidades, e sua relação com anormalidade tireoidiana tem sido hipotetizada.

Objetivo: Avaliar a prevalência de anormalidade tireoidiana em pacientes brasileiros com psoríase e analisar sua associação com a gravidade, presença de artrite psoriásica e tratamento imunobiológico. Adicionalmente, comparar resultados com controle da literatura.

Métodos: Neste estudo observacional foram analisados dados clínicos e laboratoriais de pacientes acompanhados de janeiro de 2018 a dezembro de 2019. Anormalidade tireoidiana foi avaliada por meio da história atual de doença tireoidiana e de exames laboratoriais – tireotrofina (TSH), tiroxina livre (T4L), anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) e antitireoglobulina (anti-TG). Os pacientes foram classificados segundo gravidade da psoríase – *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), presença de artrite psoriásica e tratamento vigente. Posteriormente, foi selecionado grupo controle da revisão de literatura e os resultados foram comparados.

Resultados: Dos 250 pacientes incluídos, 161 foram elegíveis. A prevalência da anormalidade tireoidiana foi de 28,57% e do hipotireoidismo de 14,91%. A idade média foi de 55 anos e o PASI mediano foi de 2,2. Não houve associação entre anormalidade tireoidiana e PASI ($p=0,8$), presença de artrite psoriásica ($p=0,87$) ou uso de terapia imunobiológica ($p=0,13$). O controle da literatura incluiu 6.227 pacientes e houve diferença estatisticamente significativa para variável de hipotireoidismo ($p < 0,0001$).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.12.007>

[☆] Como citar este artigo: Fernandes LC, Arruda AC, Baeninger LG, Almeida DP, Villagelin D. Thyroid abnormality in patients with psoriasis: prevalence and association with severity. An Bras Dermatol. 2024;99:80–9.

^{☆☆} Trabalho realizado no Hospital da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: luizacastro.dermatologia@gmail.com (L.C. Fernandes).

Limitações do estudo: Ausência de grupo controle proveniente do mesmo centro.

Conclusão: Este foi um dos primeiros estudos com dados brasileiros da prevalência de anormalidade tireoidiana nos pacientes com psoríase.

© 2023 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 prevalência estimada da psoríase no Brasil é de 1,3%, com frequências mais elevadas nas regiões Sul e Sudeste.¹ A associação com ampla gama de comorbidades é reconhecida, particularmente artrite psoriásica (AP), síndrome metabólica, doença cardiovascular, diabetes *mellitus*, desordens psiquiátricas, asma e doença inflamatória intestinal.^{2,3} Doenças imunomediadas ou autoimunes, como artrite reumatoide, doença celíaca e vitiligo são também associações bem conhecidas.⁴

Embora a associação entre psoríase e anormalidade tireoidiana tenha sido pesquisada por diversos autores (tabela 1), estudos de caso-controle e de base populacional foram publicados sem conclusão definitiva.⁵⁻¹² A correlação com a gravidade da psoríase^{13,14} e a frequência (incidência ou prevalência) de anormalidade tireoidiana nos paciente com doença psoriásica¹⁵⁻¹⁹ também foram pesquisadas previamente.

Considerando a importância da associação para o manejo clínico e a escassez desse dado na população brasileira, os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência de anormalidade tireoidiana nos pacientes com psoríase e analisar sua associação com três fatores: a gravidade (medida pelo *Psoriasis Area and Severity Index* – PASI); a presença de artrite psoriásica; e o tratamento com imunobiológicos. Adicionalmente, pesquisar publicações de interesse, identificar o delineamento e a inclusão do grupo controle nos estudos, e de acordo com os critérios adotados, comparar por meta-análise o grupo de casos deste estudo com o de controles das publicações selecionadas.

Métodos

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa local, um estudo observacional transversal foi conduzido no departamento de Dermatologia. Dados de 250 pacientes foram analisados.

Todos os pacientes em seguimento no Ambulatório de Psoríase e Imunobiológicos da Dermatologia durante o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019 foram considerados elegíveis, constituindo amostra de conveniência. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de psoríase vulgar e vigência de tratamento – considerando uso de tópicos, fototerapia, fármacos sistêmicos convencionais (acitretina, metotrexato e ciclosporina) ou agentes imunobiológicos (infiximabe, etanercepte, adalimumabe, ustekinumabe, secuquinumabe). Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de outras formas de psoríase que não a vulgar, pacientes que não concordaram em participar do estudo, menores de 12 anos, tireoidectomia prévia, tratamento atual com medicações que poderiam afetar a função tireoidiana (lítio,

amiodarona, anticonvulsivantes e interferona) e ausência de registros no prontuário em relação aos hormônios tireoidianos ou anticorpos.

Desenho do estudo

Os dados clínicos coletados do prontuário foram: idade, sexo, altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), presença de artrite psoriásica (e articulação acometida), duração da doença (meses), tratamento prévio e atual para psoríase, duração do tratamento atual (meses), PASI atual, presença de comorbidades (hipertensão, diabetes, depressão ou ansiedade, dislipidemia, tabagismo, alcoolismo, doença hepática não alcoólica, osteoartrite, uveíte anterior), doenças tireoidianas prévias (hipotireoidismo, hipertireoidismo, nódulo), doenças autoimunes prévias (lúpus eritematoso sistêmico, diabetes do tipo I, vitiligo, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren) e medicações em uso.

Os dados laboratoriais coletados foram: tireotrofina sérica (TSH), tiroxina livre (T4L), anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO), anticorpos antitireoglobulina (anti-TG), glicemia de jejum, colesterol total e frações e triglicérides.

O exame físico e a coleta de dados foram supervisionados por médicos dermatologistas capacitados. Todos os pacientes foram informados sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento.

Avaliação clínica

A gravidade da psoríase foi classificada clinicamente de acordo com o PASI. Dermatologistas capacitados calcularam o índice durante as consultas de seguimento. Como já bem estabelecido, o *score*, com variação de 0 a 72, permite a divisão dos pacientes em dois grupos: psoríase leve (PASI ≤ 10) e psoríase moderada/grave (PASI > 10).²⁰ Os grupos foram comparados quanto à prevalência das anormalidades tireoidianas.

A frequência da variável foi também comparada considerando o tratamento vigente (terapia imunobiológica vs. não imunobiológica) e a coexistência de AP (presente vs. ausente). O diagnóstico reumatológico da AP, por sua vez, foi feito com base em critérios clínicos e laboratoriais.

Anormalidade tireoidiana

A prevalência de anormalidade tireoidiana foi definida como presença de um dos seguintes aspectos: diagnóstico prévio de hipotireoidismo, positividade para um anticorpo (anti-TPO ou anti-TG), valores de TSH séricos alterados (< 0,27 mUI/L ou > 4,5 mUI/L).

Tabela 1 Psoríase e anormalidade tireoidiana – estudos prévios

Autores/ano de publicação	Desenho do estudo	Objetivo	n (tamanho da amostra)	País	Marcadores tireoidianos	Achados
Arıcan, Bilgic e Koc, 2004 ^a	Caso-controle	Comparação nível sérico hormônios tireoidianos	103 pacientes × 96 controles	Turquia	T3T, T3L, T4T, T4L, TSH	T4T e T3L elevados em pacientes com psoríase (p < 0,05), PASI elevado nesses pacientes (p < 0,001)
Antonelli et al., 2006	Caso-controle	Prevalência de distúrbios tireoidianos em pacientes com AP vs. controles	Pacientes: 80 AP/ 112 artrite reumatoide / 400 controles	Itália	T3L, T4L, TSH, anti-TPO, anti-TG, ultrassonografia tireoidiana	Disfunção autoimune tireoidiana (pacientes × controles): 33% × 18% no sexo feminino e 25% × 5% no sexo masculino (p = 0,0001)
Gul et al., 2009 ^a	Caso-controle	Associação de doenças tireoidianas autoimunes com psoríase	105 pacientes × 96 controles	Turquia	T3L, T4L, TSH, anti-TPO, anti-TG, ultrassonografia tireoidiana	Nenhuma diferença entre os grupos
James, Hill e Feldman 2016	Transversal	Prevalência de hipotireoidismo em pacientes com rosácea ou psoríase comparados a outras doenças dermatológicas	Humana Database – 1.667.943 pacientes	Estados Unidos	CID-10	Prevalência de hipotireoidismo de 17,5% nos pacientes com psoríase. Frequência de hipotireoidismo não diferia de outros pacientes dermatológicos
Lai e Yew 2016	Transversal	Associação de psoríase e doenças tireoidianas		Índia	Hormônios tireoidianos e autoanticorpos	Baixos níveis de TSH em pacientes com psoríase (p < 0,019)
Fallahi et al., 2017	Caso-controle	Incidência de disfunção tireoidiana clínica ou subclínica em pacientes com AP	97 pacientes × 97 controles	Itália	T4L, T3L, TSH, anti-TPO, anti-TG, ultrassonografia tireoidiana	Incidência alta de positividade para anti-TPO (p = 0,017), hipotireoidismo (p = 0,017), disfunção tireoidiana (p = 0,002), hipocogenicidade (p = 0,009) e autoimunidade tireoidiana (p = 0,007)
Khan et al., 2017	Análise transversal de uma coorte	Associação de anti-TPO positivo, TSH e T4L com doença psoriásica	População – parte do <i>Rotterdam Study</i> – 8.214 participantes	Holanda	T4L, TSH, anti-TPO	Nenhuma associação considerando doença psoriásica incidente ou prevalente
Kiguradze et al., 2017	Transversal	Associação entre psoríase e TH	População – <i>Northwestern Medicine Enterprise Data Warehouse</i> – 856.615 participantes – 9.654 diagnósticos de psoríase – 1.745 diagnóstico de TH	Estados Unidos	T3L, TSH, anti-TPO, anti-TG	Associação positiva (OR = 2,49 [95% IC 1,79–3,48] p < 0,0001)
Vassilatou et al., 2017 ^a	Caso-controle	Prevalência de tireoidite autoimune em pacientes com psoríase	114 pacientes com psoríase × 286 controles	Grécia	T3T, T4T, T4L, TSH, anti-TPO, anti-TG	Nenhuma diferença na prevalência

Tabela 1 (Continuação)

Autores/ano de publicação	Desenho do estudo	Objetivo	n (tamanho da amostra)	País	Marcadores tireoidianos	Achados
Valejo, Coelho e Brasileiro 2018	Transversal	Prevalência de disfunção tireoidiana	55 pacientes com psoríase	Portugal	T3L, T4L, TSH, anti-TPO, anti-TG	Prevalência de 9,1%
Alidrisi et al., 2019 ^a	Caso-controle	Prevalência de TH em pacientes com psoríase comparados a controle	56 pacientes × 54 controles	Iraque	T4L, TSH, anti-TPO, anti-TG, ultrassonografia tireoidiana	Prevalência mais alta de anti-TPO (25% × 9,3% p=0,02), anti-TG (30,4% × 11,1%; p=0,01), hipocogenicidade (30,4% × 9,3%; p=0,02), pseudonodularidade (16,1% × 0%; p=0,002) e vascularidade elevada na ultrassonografia nos pacientes com psoríase (35,7% × 5,6%; p=0,001)
Hansen et al., 2019 ^a	Caso-controle	Avaliar função tireoidiana	População – <i>Danish General Population Study</i> – 1.127 pacientes × 5.637 controles	Dinamarca	T3T, T4L, TSH, anti-TPO	Níveis elevados de T3T em pacientes com psoríase (1,72 × 1,69; p=0,01)
Mallick 2019	Transversal	Frequência de desordens tireoidianas em pacientes com psoríase	112 pacientes	Paquistão	T3L, T4T, TSH	15,2%
Wang et al., 2019	Coorte	Risco de doença tireoidiana em pacientes com psoríase	População – <i>Taiwan National Health Insurance Research Database</i> – 13.266 pacientes com AP/ 149.576 com psoríase isolada/ 162.842 controles	Taiwan	CID-10	Incidência elevada de hipertireoidismo nos pacientes com psoríase (aHR = 1,22; 95% IC 1,11–1,33), doença de Graves (aHR = 1,26; 95% IC 1,13–1,41), incidência de hipotireoidismo (aHR = 1,38; 95% IC 1,23–1,56) e TH (Ahr = 1,47; 95% IC 1,18–1,82)
Namiki et al., 2020	Transversal	Prevalência de disfunção tireoidiana	85 pacientes: 51 psoríase vulgar/ 23 AP/ 11 GPP	Japão	T3L, T4L, TSH	Prevalência de 8%, 13% e 45%, respectivamente
Wu et al., 2021	Transversal	Associação de psoríase com aumento do risco de doença tireoidiana	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> – 15.091 pacientes	Estados Unidos	Doença autorreferida	Associação positiva (OR = 1,61 [95% IC 1,01–2,55] p=0,043)
Valduga et al., 2021	Transversal	Prevalência de TH	60 pacientes × 60 controles	Brasil	TSH, T4L, anti-TPO, anti-TG	Prevalência de TH (OR = 3,8 [95% IC 1,18–12,6] p=0,03)

^a Estudos incluídos para controle de literatura.

Métodos laboratoriais

Os valores séricos de TSH, T4L, anti-TPO e anti-TG foram mensurados por ensaios de quimioluminescência. Os valores de referência foram respectivamente: 0,27–4,5 mUI/L, 0,93–1,7 ng/dL, positivo > 34 UI/mL e > 115 UI/mL. A glicemia de jejum foi estimada por meio do método de hexoquinase, e os níveis séricos de colesterol e de triglicérides foram avaliados usando método colorimétrico enzimático.

Grupo controle da literatura

A revisão da literatura incluiu as bases de dados do Pubmed, Embase e Scopus, limitada a estudos em humanos e publicação nos idiomas inglês ou português. O período de seleção compreendeu janeiro de 2002 até 31 de maio de 2022.

Os descritores utilizados foram: ((Psoriasis [title]) AND (thyroid [title]) OR (hypothyroidism [title]) OR (thyroiditis [title]) OR (hashimoto thyroiditis [title])) e ((Psoriatic [title]) AND (thyroid [title]) OR (hypothyroidism [title]) OR (thyroiditis [title]) OR (hashimoto thyroiditis [title])). Não foram considerados artigos provenientes de outras fontes.

O título e resumo disponíveis contaram como critérios de seleção, com exclusão dos artigos duplicados. Foram considerados elegíveis os estudos conduzidos com o objetivo de avaliar a frequência ou associação de doença tireoidiana autoimune e doença psoriásica.

Os critérios de inclusão foram: desenhos transversal, caso-controle ou coorte, e presença de grupo controle no delineamento do estudo. Os critérios de exclusão foram: estudos com grupo de casos composto exclusivamente por pacientes com artrite psoriásica e aqueles que utilizaram apenas a Classificação Internacional das Doenças (CID) sem os dados laboratoriais para o diagnóstico de hipotireoidismo na publicação.

Os dados coletados dos estudos selecionados com grupo controle incluíram: nomes dos autores, ano de publicação, número de pacientes pertencentes ao grupo controle, número de pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo, número de pacientes com anti-TPO positivo, anti-TG positivo e TSH alterado, ou média e desvio padrão do TSH.

As informações obtidas por meio de controle da literatura foram agrupadas e avaliadas conforme metanálise para que os dados fossem utilizados com ponderação, de modo a integrar os resultados dos estudos.

Análise estatística

Para análise estatística utilizou-se SAS System for Windows v9.4 (SAS Institute Inc. Cary, NC, EUA) e valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significantes.

O perfil da amostra foi definido por meio do cálculo da frequência de variáveis categóricas em números absolutos (n) e percentual (%). Medidas descritivas (média, desvio padrão, valores mínimos/máximos e mediana) foram adotadas para variáveis quantitativas.

Para a análise da correlação entre variáveis e características basais e a existência de comorbidades foi realizado o Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis

categóricas, e o Teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas.

Para análise do grupo controle da literatura foi aplicada a metanálise para estimar a proporção ou média e seu respectivo intervalo de confiança utilizando o modelo aleatório via modelos lineares. Para comparação do grupo de casos com o grupo controle da literatura foi utilizado o teste Qui-Quadrado para proporções e foi aplicado o teste *t* de Student para comparação de medidas contínuas entre dois grupos.

Resultados

Inicialmente, 250 pacientes foram considerados elegíveis, porém 15 não foram incluídos por terem diagnóstico de psoríase palmoplantar exclusivo ou de psoríase pustulosa generalizada. Do total de 235 pacientes incluídos no estudo, 74 foram excluídos (64 por informações incompletas no prontuário, três por uso de medicações que alteram a função tireoidiana e sete por perda de seguimento). Portanto, a amostra final foi composta por 161 pacientes, cujos dados foram analisados.

Dentre os pacientes da amostra; 64,60% eram do sexo masculino, com média de idade de 55 anos. A prevalência da anormalidade tireoidiana foi de 28,57% e do hipotireoidismo de 14,91%. As seguintes doenças autoimunes foram detectadas na amostra: síndrome de Sjögren, vitiligo e diabetes do tipo I (em um, dois e um pacientes, respectivamente). Em relação ao tratamento: 44,09% dos pacientes estavam em uso de terapia imunobiológica, 37,88% em tratamento sistêmico não imunobiológico, 3,72% em fototerapia e 14,28% em uso de terapia tópica exclusiva. Considerando o PASI, 15,55% (21 pacientes) foram considerados com doença moderada/grave (tabelas 2 e 3).

Foram comparadas variáveis quantitativas (idade, IMC, duração da doença e PASI) com sexo e presença ou ausência de comorbidades (hipertensão, dislipidemia, diabetes, hipotireoidismo e AP). Não houve diferença da frequência de AP entre os sexos. Hipertensão, dislipidemia e hipotireoidismo foram mais prevalentes nas idades mais avançadas (OR = 1,066 [95%IC 1,038–1,094] $p < 0,0001$; OR = 1,039 [95%IC 1,014–1,064] $p = 0,0025$ e OR = 1,048 [95%IC 1,009–1,077] $p = 0,0125$, respectivamente). Em paralelo, diabetes apresentou maior frequência nos pacientes mais velhos (OR = 1,048 [95%IC 1,020–1,076] $p = 0,0006$) e com IMC mais elevado (OR = 1,083 [95%IC 1,007–1,164] $p = 0,0314$). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa considerando hipotireoidismo e PASI.

Os pacientes alocados considerando o PASI (leve ou moderado/grave), AP (presença ou ausência) e tratamento atual (imunobiológico ou não imunobiológico) foram comparados quanto à anormalidade tireoidiana. Conforme observado nas tabelas 4, 5 e 6, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre esses grupos.

Os pacientes em terapia não imunobiológica foram divididos em grupos conforme tipo de tratamento: exclusivamente tópico, fototerapia e medicação sistêmica. Não houve, entretanto, diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as variáveis de hipotireoidismo ($p = 0,10$) e anormalidade tireoidiana ($p = 0,17$).

Tabela 2 Frequências gerais da amostra

Características clínicas	Frequência (número de pacientes)	Porcentagem (%)
Masculino	104	64,6
Artrite psoriásica	54	33,54
Diabetes	45	27,95
Hipertensão	70	43,48
Depressão/ansiedade	10	6,21
Dislipidemia	52	32,3
Autoimunidade (exceto hipotireoidismo)	4	2,48
Anormalidade tireoidiana	46	28,57
Hipotireoidismo	24	14,91
TSH alterado	14	10,29
Anti-TPO positivo	13	8,55
Anti-TG positivo	7	4,83

Tabela 3 Medidas descritivas de variáveis quantitativas

Variável	Média	Mínimo-Máximo	Mediana	Desvio padrão
Idade	55,17	12-94	56	16,10
Peso	78,78	44-125	77	15,58
Altura	1,67	1,48-1,96	1,67	0,09
IMC	28,20	18,80-47,05	27,7	5,12
Duração da doença (meses)	215,22	12-720	192	152,25
PASI	5,62	0-57	2,2	8,13

IMC, índice de massa corpórea; PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*.

Tabela 4 Anormalidade tireoidiana e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)

PASI	Moderado/grave (> 10)	Leve (≤ 10)	Valor p
Variáveis	n (%)	n (%)	
Hipotireoidismo +	4 (2,96)	15 (11,11)	0,49
Hipotireoidismo –	17 (12,59)	99 (73,33)	
TSH alterado	0 (0)	10 (8,70)	0,35
SH normal	17 (14,78)	88 (76,52)	
Anti-TPO +	3 (2,29)	8 (6,11)	0,38
Anti-TPO –	18 (13,74)	102 (77,86)	
Anti-TG +	1 (0,79)	4 (3,17)	0,58
Anti-TG –	19 (15,08)	102 (80,95)	
Anormalidade tireoidiana +	5 (3,70)	30 (22,22)	0,80
Anormalidade tireoidiana –	16 (11,85)	84 (62,22)	

PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*.

Grupo controle

Na revisão de literatura foram encontrados 80 artigos na base de dados Pubmed, 90 na base de dados Embase e 85 base de dados Scopus. Dos artigos de interesse, 24 artigos duplicados e um artigo escrito no idioma hebraico não foram considerados. O total de 17 artigos foi apontado como elegível. Posteriormente, dois foram excluídos por relatarem grupo de casos composto exclusivamente por pacientes com artrite psoriásica, quatro por ausência de grupo controle, dois por utilizarem exclusivamente o CID para diagnóstico e três por dados laboratoriais insuficientes no corpo do artigo. Portanto, o total de seis artigos foi enviado para análise

estatística, todos com delineamento transversal ou caso-controle (tabela 1).^{5,6,11,13,14,21}

O tamanho amostral dos controles correspondeu a 6.227 pacientes. A amostra avaliada para cada uma das variáveis diferiu conforme os dados estudados em cada artigo. Portanto, o número total de pacientes incluídos para hipotireoidismo foi de 6.035 (quatro artigos),^{5,11,13,21} anti-TPO de 6.069 (quatro artigos),^{5,6,11,13} anti-TG de 443 (três artigos),^{5,6,13} TSH alterado 96 (um artigo)⁶ e TSH médio de 6.071 (quatro artigos).^{5,11,13,14}

A comparação entre os resultados dos casos e o dos controles da literatura para as variáveis de hipotireoidismo, anti-TPO positivo, anti-TG positivo e TSH alterado

Tabela 5 Anormalidade tireoidiana e artrite psoriásica

Artrite psoriásica	Presença	Ausência	Valor p
Variável	n (%)	n (%)	
Hipotireoidismo +	9 (5,59)	15 (9,32)	0,65
Hipotireoidismo –	45 (27,95)	92 (57,14)	
TSH alterado	3 (2,21)	11 (8,09)	0,38
TSH normal	42 (30,88)	80 (58,82)	
Anti-TPO +	5 (3,29)	8 (5,26)	0,76
Anti-TPO –	46 (30,26)	93 (61,18)	
Anti-TG +	1 (0,69)	6 (4,14)	0,42
Anti-TG –	48 (33,10)	90 (62,07)	
Anormalidade tireoidiana +	15 (9,32)	31 (19,25)	0,87
Anormalidade tireoidiana –	39 (24,22)	76 (47,20)	

Tabela 6 Anormalidade tireoidiana e terapia imunobiológica

Tratamento atual	Imunobiológico	Não imunobiológico	Valor p
Variável	n (%)	n (%)	
Hipotireoidismo +	9 (5,59)	15 (9,32)	0,48
Hipotireoidismo –	62 (38,51)	75 (46,58)	
TSH alterado	4 (2,94)	10 (7,35)	0,17
TSH normal	58 (42,65)	64 (47,06)	
Anti-TPO +	5 (3,29)	8 (5,26)	0,56
Anti-TPO –	65 (42,76)	74 (48,68)	
Anti-TG +	3 (2,07)	4 (2,76)	1,0
Anti-TG –	65 (44,83)	73 (50,34)	
Anormalidade tireoidiana +	16 (9,94)	30 (18,63)	0,13
Anormalidade tireoidiana –	55 (34,16)	60 (37,27)	

apresentou diferença estatisticamente significativa para hipotireoidismo. Enquanto no grupo de casos a proporção de hipotireoidismo foi de 14,91%, no grupo controle foi de 3,58% (*random effects model* 0,035 [95%IC 0,016–0,074] $p < 0,0001$).

Para além disso, a média do TSH no grupo de casos foi de 2,67 mUI/L, enquanto a média ponderada do TSH no grupo controle foi de 2,06 mUI/L, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,026$).

Discussão

A relação da psoríase com diversas comorbidades tem sido importante tópico de pesquisa, e evidências atuais sugerem aspecto multifatorial da doença, expandindo seu espectro e seu impacto para além dos âmbitos dermatológico e reumatológico. Portanto, conhecer possíveis associações com outras comorbidades, como a doença tireoidiana, é elemento chave na melhoria da assistência.

A ativação da via inflamatória pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 23 (IL-23) e IL-17 compõe a fisiopatologia da psoríase.²² O papel dessa via fisiopatológica nas doenças tireoidianas tem sido estudado.

Trabalhos antigos demonstraram que o *status* de proliferação epidérmica sofre alteração com a doença da tireoide²³ e os hormônios tireoidianos são capazes de induzir

a produção do fator de crescimento epidérmico (EGF), cuja persistência poderia se associar ao estado hiperproliferativo da psoríase.^{24,25}

Atualmente, sabe-se que a psoríase tem alta frequência de Treg/IL17⁺ e estudos recentes demonstraram altos níveis de linfócitos T *helper* 17 (Th17), tanto no tecido periférico quanto no tecido tireoidiano de pacientes com doença tireoidiana autoimune, assim como expressão de Th17 nos pacientes com tireoidite de Hashimoto (TH).^{26,27} Essa via pode estar relacionada não só com a fisiopatologia da psoríase, mas com a de doenças tireoidianas imunomediadas, sugerindo conexão entre elas.

A citocina CXCL10 desempenha importante papel na quimioatração de linfócitos Th1 e é encontrada em altos níveis nos pacientes com AP e TH quando comparados aos pacientes com AP isolada,^{13,28} representando outro ponto em comum na via fisiopatológica.

Embora já hipotetizado e demonstrado em estudos prévios,^{7,8,18} este é um dos primeiros estudos com dados brasileiros a avaliar a prevalência de anormalidade tireoidiana nos pacientes com psoríase vulgar.

A prevalência de 7,4% do hipotireoidismo e de 16,9% da doença autoimune tireoidiana crônica na população brasileira foi previamente estimada.^{29,30} A prevalência de TH no estudo de Valduga et al., que analisou 60 pacientes brasileiros e 60 controles, foi de 21,6% para o grupo de casos.²¹ A amostra aqui avaliada, que contou com número mais expressivo de participantes, encontrou prevalências de 28,57%

para anormalidade tireoidiana e de 14,91% para hipotireoidismo. Além disso, 10,29% dos pacientes apresentaram TSH alterado, e positividade para anti-TPO e anti-TG foi demonstrada em 8,55% e 4,83%, respectivamente. Entretanto, destaca-se que o presente estudo foi conduzido em ambulatório especializado, não sendo, portanto, comparável à população geral brasileira.

Resultados semelhantes foram demonstrados por outros autores. Mallick et al. encontraram frequência de 15,2% para distúrbios tireoidianos em amostra de 112 pacientes com psoríase vulgar;¹⁶ Namiki et al. estudaram disfunção tireoidiana em 85 pacientes e obtiveram prevalência de 8% em pacientes com psoríase sem AP, 13% em pacientes com AP e 45% nos pacientes com psoríase pustulosa generalizada (GPP).¹⁷ Em contrapartida, neste estudo, os pacientes com GPP foram excluídos, embora possam ser incluídos em avaliações futuras.

Dados demonstram alta frequência de autoimunidade tireoidiana no sexo feminino, até oito vezes mais afetado que o masculino.³¹ Na amostra avaliada, 64,6% dos pacientes eram homens, devendo implicar numa frequência mais baixa de anormalidade tireoidiana, sugerindo que a alta frequência encontrada deva ser valorizada e discutida em estudos futuros.

As medicações sistêmicas disponibilizadas na psoríase vulgar são reservadas sobretudo para pacientes que apresentam durante a evolução quadro clínico moderado a grave. No estudo realizado, 83,84% dos pacientes estavam em uso de terapia medicamentosa sistêmica. No entanto, 15,55% tinham PASI > 10, com média e mediana correspondendo a 5,62 e 2,2 (0-57), respectivamente. A maioria dos pacientes se encontrava, portanto, em tratamento adequado e em controle durante a pesquisa. Não houve associação entre PASI e anormalidade tireoidiana. Contudo, o *score* é dinâmico, sofrendo impacto do tratamento e se alterando durante o seguimento, de modo que não reflete a gravidade quando coletado de maneira pontual.

Em consonância com outros estudos, Arican et al. estabeleceram associação entre doenças tireoidianas e PASI, demonstrando valores mais elevados do índice nos pacientes com anormalidade tireoidiana.^{14,17} A suspensão do tratamento por no mínimo um mês, adotada pelos autores, tornou o PASI um *score* mais confiável para a avaliação da gravidade.

A terapia imunobiológica, comparada à terapia convencional, não se associou à anormalidade tireoidiana ($p=0,13$). De maneira similar, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes quando divididos nos três grupos de tratamento não imunobiológico: sistêmicos, fototerapia e tratamentos tópicos, considerando as variáveis de hipotireoidismo ($p=0,10$) e anormalidade tireoidiana ($p=0,17$).

A AP, prevalente em até 30% dos pacientes, gera importante impacto na qualidade de vida e se associa à ocorrência de outras comorbidades.² A associação com hipotireoidismo, positividade anti-TPO e achados ultrassonográficos (hipoecogenicidade tireoidiana) foi demonstrada previamente.^{18,19} Na amostra avaliada, não houve associação da AP considerando hipotireoidismo ($p=0,65$), anti-TPO ($p=0,76$) ou anormalidade tireoidiana ($p=0,87$). A ultrassonografia para avaliação tireoidiana não foi realizada neste estudo, o que constitui uma limitação.

Controle histórico e controle da literatura são utilizados com maior frequência nos ensaios clínicos, com benefícios na redução dos custos e duração do estudo.^{32,33} A revisão da literatura e o uso do grupo controle proveniente dos artigos selecionados para comparação complementam o estudo.

A prevalência de hipotireoidismo entre os pacientes com doença psoriásica quando comparada aos dados do controle de literatura foi maior, com diferença estatisticamente significativa. Esse dado, corroborado por aquele observado no estudo brasileiro de Valduga et al.,²¹ justifica que maior atenção seja despendida à função tireoidiana dos pacientes com psoríase.

No entanto, algumas ponderações devem ser feitas considerando o delineamento do estudo. A composição do grupo controle dos artigos incluídos na metanálise variou, e foi constituído por pacientes com outras doenças dermatológicas nos estudos de Arican et al.¹⁴ e Gul et al.,⁶ enquanto no estudo de Valduga et al.²¹ foi composto por pacientes provenientes da clínica de ginecologia e oftalmologia. Enquanto isso, no artigo de Hansen et al.¹¹ os pacientes pertenciam à base de dados do *Danish General Suburban Population Study*. Portanto, o grupo controle obtido da revisão da literatura não foi restrito a uma única população, reduzindo-se o risco da escolha de um grupo controle muito diferente dos casos e enriquecendo a análise. No entanto, é limitante o fato de o grupo controle não ser proveniente do mesmo centro ou da mesma área geográfica.

As formas de diagnóstico de hipotireoidismo também variaram entre os estudos. O artigo de Hansen et al.¹¹ utilizou a informação autorreferida de hipotireoidismo, enquanto os demais fizeram diagnóstico com base nos dados laboratoriais do próprio estudo. Em nossa pesquisa, foram incluídos os pacientes com diagnóstico prévio de hipotireoidismo e aqueles que apresentaram dados laboratoriais alterados, abrangendo o diagnóstico da anormalidade tireoidiana.

Conclusão

Embora muitos estudos tenham investigado a associação ou a frequência de anormalidade tireoidiana nos pacientes com psoríase, este foi um dos primeiros com dados brasileiros. A prevalência de anormalidade tireoidiana foi de 28,57% e do hipotireoidismo foi de 14,91%. Para além disso, a prevalência de hipotireoidismo, quando comparada ao controle da literatura, foi positiva. Essa análise complementa o estudo vigente, permitindo comparação e avaliação mais completas dos dados obtidos de nossa casuística.

Os resultados analisados possibilitam que futuros estudos sejam conduzidos com a finalidade de avaliar a existência da associação ou o rastreamento da autoimunidade tireoidiana nesse grupo da população.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Luiza de Castro Fernandes: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Ana Carolina Belini Bazan Arruda: Concepção e o desenho do estudo; análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Lisa Gava Baeninger: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, redação do artigo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Debora Pedroso Almeida: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, redação do artigo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Daniilo Villagelin: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Agradecimento a Marcelo Tavares de Lima e a Cleide Aparecida Moreira Silva, do Serviço de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, por sua valorosa contribuição na análise estatística.

Referências

- Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017;56:167–8.
- Zhang A, Kurtzman DJB, Perez-Chada LM, Merola JF. Psoriatic arthritis and the dermatologist: an approach to screening and clinical evaluation. *Clin Dermatol*. 2018;36:551–60.
- Haroon M, FitzGerald O. Psoriatic arthritis: complexities, comorbidities and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:405–16.

- Wu JJ, Nguyen TU, Poon KYT, Herrinton J. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:924–30.
- Vassilatou E, Papadavid E, Papastamatakis P, Alexakos D, Koumaki D, Katsimbri P, et al. No association of psoriasis with autoimmune thyroiditis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:102–6.
- Gul U, Gonul M, Kaya I, Aslan E. Autoimmune thyroid disorders in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2009;19:221–3.
- Kiguradze T, Bruins FM, Guido N, Bhattacharya T, Rademaker A, Florek AG, et al. Evidence for the association of Hashimoto's thyroiditis with psoriasis: a cross-sectional retrospective study. *Int J Dermatol*. 2017;56:553–6.
- Wang SH, Wang J, Lin YS, Tung TH, Chi CC. Increased risk for incident thyroid diseases in people with psoriatic disease: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1006–12.
- James SM, Hill DE, Feldman SR. Hypothyroidism in Patients with Psoriasis or Rosacea: A Large Population Study. *Dermatol Online J*. 2016;22:13030.
- Lai YC, Yew YW. Psoriasis and thyroid profile: Analysis of the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey database. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82:310–2.
- Hansen PR, Isaksen JL, Jemec GB, Ellervik C, Kanter JK. Thyroid function in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;181:206–7.
- Khan SR, Bano A, Wakkee M, Korevaar TIM, Franco OH, Nijsten TEC, et al. The association of autoimmune thyroid disease (AITD) with psoriatic disease: a prospective cohort study, systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:347–59.
- Alidrisi HA, Al Hamdi K, Mansour AA. Is there any association between psoriasis and hashimoto's thyroiditis? *Cureus*. 2019;11:e4269.
- Arican O, Bilgic K, Koc K. The effect of thyroid hormones in psoriasis vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004;70:354–6.
- Borges AS, Valejo Coelho MM, Brasileiro A. A possible association between psoriasis and thyroid dysfunction. *In Eur J Dermatol*. 2018;28:715–6.
- Mallick YA. Frequency of thyroid disorders in patients with chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *J Pak Assoc Dermatol*. 2019;29:182–7.
- Namiki K, Kamata M, Shimizu T, Chijiwa C, Uchida H, Okinaga S, et al. Thyroid dysfunction in patients with psoriasis: higher prevalence of thyroid dysfunction in patients with generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*. 2020;47:133–9.
- Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Miccoli M, Sedie AD, et al. Increased incidence of autoimmune thyroid disorders in patients with psoriatic arthritis: a longitudinal follow-up study. *Immunol Res*. 2017;65:681–6.
- Antonelli A, Sedie AD, Fallahi P, Ferrari SM, Maccheroni M, Ferrannini E, et al. High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:2026–8.
- Arnone M, Takahashi MDF, Carvalho AVE, Bernardo WM, Bressan AL, Ramos AMC, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94:76–107.
- Valduga JAG, Rebeiko LB, Skare TL. Prevalence of Hashimoto's thyroiditis in psoriasis patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021;67:52–7.
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1475.
- Holt PJ, Marks R. The epidermal response to change in thyroid status. *J Invest Dermatol*. 1977;68:299–301.
- Amagai M, Ozawa S, Ueda M, Nishikawa T, Abe O, Shimizu N. Distribution of EGF receptor expressing and DNA replicating epidermal cells in psoriasis vulgaris and Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 1988;119:661–8.

25. Hoath SB, Lakshmanan J, Scott SM, Fisher DA. Effect of thyroid hormones on epidermal growth factor concentration in neonatal mouse skin. *Endocrinology*. 1983;112:308-14.
26. Gonzalez-Amaro R, Marazuela M. T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2016;52:30-8.
27. Shao S, Yu X, Shen L. Autoimmune thyroid diseases and Th17/Treg lymphocytes. *Life Sci*. 2018;192:160-5.
28. Antonelli A, Fallahi P, Sedie AD, Ferrari SM, Maccheroni M, Bombardieri S, et al. High values of alpha (CXCL10) and beta (CCL2) circulating chemokines in patients with psoriatic arthritis, in presence or absence of autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity*. 2008;41:537-42.
29. Olmos RD, Figueiredo R, Aquino E, Lotufo P, Bensenor I. Gender, race and socioeconomic influence on diagnosis and treatment of thyroid disorders in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Braz J Med Biol Res*. 2015;48:751-8.
30. Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Rubio IGS, Galrao AL, Knobel M, et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:293-9.
31. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13:391-7.
32. Schmidli H, Gsteiger S, Roychoudhury S, O'Hagan A, Spiegelhalter D, Neuenschwander B. Robust meta-analytic-predictive priors in clinical trials with historical control information. *Biometrics*. 2014;70:1023-32.
33. Waddell AE, Davis AM, Ahn H, Wunder JS, Blackstein ME, Bell RS. Doxorubicin-cisplatin chemotherapy for high-grade nonosteogenic sarcoma of bone. Comparison of treatment and control groups. *Can J Surg*. 1999;42:190-9.