



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LUÍZA DE CASTRO FERNANDES

ANORMALIDADE TIREOIDIANA EM PACIENTES COM PSORÍASE:
PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO COM GRAVIDADE

CAMPINAS

2022

LUÍZA DE CASTRO FERNANDES

ANORMALIDADE TIREOIDIANA EM PACIENTES COM PSORÍASE:
PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO COM GRAVIDADE

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração de Clínica Médica

ORIENTADOR: DANILO GLAUCO PEREIRA VILLAGELIN NETO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA LUÍZA DE CASTRO FERNANDES, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. DANILO GLAUCO PEREIRA VILLAGELIN NETO.

CAMPINAS

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F391a Fernandes, Luíza de Castro, 1988-
Anormalidade tireoidiana em pacientes com psoríase: prevalência e associação com gravidade / Luíza de Castro Fernandes. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Danilo Glauco Pereira Villagelin Neto.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Psoríase. 2. Hipotireoidismo. 3. Artrite psoriásica. I. Villagelin Neto, Danilo Glauco Pereira. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Thyroid abnormality in patients with psoriasis: prevalence and association with severity

Palavras-chave em inglês:

Psoriasis

Hypothyroidism

Arthritis, Psoriatic

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Danilo Glauco Pereira Villagelin Neto [Orientador]

Roberto Bernardo dos Santos

Renata Ferreira Magalhães

Data de defesa: 08-02-2023

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-5736-6378>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4150181525789082>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LUÍZA DE CASTRO FERNANDES

ORIENTADOR: PROF. DR. DANILO GLAUCO PEREIRA VILLAGELIN NETO

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. DANILO GLAUCO PEREIRA VILLAGELIN NETO

2. PROFa. DRa. RENATA FERREIRA MAGALHÃES

3. PROF. DR. ROBERTO BERNARDO DOS SANTOS

Programa de Pós-Graduação em CLÍNICA MÉDICA da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 08/02/2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, pelo suporte e estímulo constantes e incondicionais, ao meu esposo André, por todo o carinho e apoio nessa jornada e ao meu filho amado e querido Francisco, que alegra meus dias e renova constantemente meu desejo pela vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Dr. Danilo Villagelin pelos ensinamentos, pela disponibilidade e por todo o incentivo e encorajamento durante o processo de realização deste trabalho.

Agradeço a Marcelo Tavares de Lima e Cleide Aparecida Moreira Silva, pela sua valorosa contribuição na análise estatística.

Agradeço a médica dermatologista Ana Carolina Belini Bazán Arruda, pelo conhecimento compartilhado e pela sua contribuição no direcionamento dermatológico.

Agradeço às colegas médicas dermatologistas Débora Pedroso de Almeida e Lisa Gava Baeninger pela colaboração na coleta de dados.

***“Onde quer que a arte da medicina seja amada,
haverá também amor pela humanidade.”***

Hipócrates

RESUMO

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

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: 250 pacientes foram incluídos, dos quais 161 foram elegíveis. A prevalência da anormalidade tireoidiana foi de 28,57% (46 pacientes) e do hipotireoidismo de 14,91% (24 pacientes). A idade média foi de 55,17±16,10 anos e o PASI mediano foi de 2,2 (0-57). 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 6227 pacientes e houve diferença estatisticamente significativa para variável de hipotireoidismo ($p < 0,0001$).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO: Ausência de grupo controle proveniente do mesmo centro e da mesma área geográfica.

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

PALAVRAS-CHAVE: psoríase; artrite psoriásica; hipotireoidismo.

ABSTRACT

BACKGROUND: Psoriasis is associated with a wide variety of comorbidities and its association with autoimmune thyroid abnormalities has been hypothesized and studied.

OBJECTIVE: This study aimed to evaluate the prevalence of thyroid abnormalities in Brazilian psoriatic patients and to analyze its connection with severity, presence of psoriatic arthritis and immunobiological treatment. Additionally, to compare results with a control group from the literature.

METHODS: Clinical and laboratorial data were collected from medical records of patients followed up from January 2018 to December 2019 and analyzed. Thyroid was assessed by the history of current thyroid disease and serum exams - thyrotropin (TSH), free thyroxin (FT4), thyroid peroxidase antibodies (TPOAb), thyroglobulin antibodies (TGAAb). Patients were classified according to psoriasis severity - Psoriasis Area and Severity Index (PASI); presence of psoriatic arthritis and current treatment. Subsequently, a control group was selected from the literature review and results were compared.

RESULTS: Of the 250 patients intended, 161 were eligible. Of these, we found thyroid abnormalities in 28.57% (46 patients) and hypothyroidism in 14.91% (24 patients). Mean age was 55.17 ± 16.10 and median PASI 2.2 (0-57). We found no statistically significant difference between thyroid abnormalities and PASI ($p = 0.8$), presence of psoriatic arthritis ($p = 0.87$) and immunobiological therapy ($p = 0.13$). The literature control group included 6,227 patients and there was a statistically significant difference for the hypothyroidism variable ($p < 0.0001$).

STUDY LIMITATIONS: Absence of a control group from the same center and from the same geographic area.

CONCLUSION: This was the one of the first studies with Brazilian data on the prevalence of thyroid abnormalities in psoriasis patients.

KEYWORDS: psoriasis; arthritis, psoriatic; hypothyroidism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1- PSORÍASE E ANORMALIDADE TIREOIDIANA - ESTUDOS PRÉVIOS SELECIONADOS..38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – FREQUÊNCIAS GERAIS DA AMOSTRA.....	39
TABELA 2 – MEDIDAS DESCRITIVAS DE VARIÁVEIS QUANTITATIVAS.....	40
TABELA 3A – ANORMALIDADE TIREOIDIANA E PASI	41
TABELA 3B – ANORMALIDADE TIREOIDIANA E AP	42
TABELA 3C – ANORMALIDADE TIREOIDIANA E TERAPIA IMUNOBiolÓGICA	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANTI-TG - ANTICORPO ANTITIREOGLOBULINA

ANTI-TPO - ANTICORPO ANTITIREOPEROXIDASE

AP - ARTRITE PSORIÁSICA

BSA - *BODY SURFACE AREA*

CID - CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS

DLQI - *DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX*

EGF - FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO

GPP - PSORÍASE PUSTULOSA GENERALIZADA

IFN α - INTERFERON ALFA

IFN γ - INTERFERON GAMA

IL-1 β - INTERLEUCINA 1BETA

IL-2 - INTERLEUCINA 2

IL-10 - INTERLEUCINA 10

IL-15 - INTERLEUCINA 15

IL-17 - INTERLEUCINA 17

IL-20 - INTERLEUCINA 20

IL-22 - INTERLEUCINA 22

IL-23 - INTERLEUCINA 23

IL-26 - INTERLEUCINA 26

IMC - ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA

HLA - COMPLEXO DE HISTOCOMPATIBILIDADE

PASI - *PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX*

T4L - TIROXINA LIVRE

TH - TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Th1- LINFÓCITO T *HELPER* 1

Th17 - LINFÓCITO T *HELPER* 17

TNF- α - FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA

TREG - LINFÓCITO T REGULATÓRIO

TSH - TIREOTROFINA SÉRICA

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	19
OBJETIVO PRINCIPAL	19
OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	19
3. METODOLOGIA	20
DESENHO DO ESTUDO	20
AValiação CLÍNICA E DE GRAVIDADE	21
ANORMALIDADE TIREOIDIANA.....	22
MÉTODOS LABORATORIAIS	22
GRUPO CONTROLE DA LITERATURA	22
ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
4. RESULTADOS	25
AMOSTRA.....	25
CONTROLE DA LITERATURA	26
5. DISCUSSÃO	28
6. CONCLUSÃO.....	32
7. REFERÊNCIAS	33
8. APÊNDICES.....	37
QUADRO 1: PSORÍASE E ANORMALIDADE TIREOIDIANA – ESTUDOS PRÉVIOS.....	38
TABELA 1: FREQUÊNCIAS GERAIS DA AMOSTRA	39
TABELA 2: MEDIDAS DESCRITIVAS DE VARIÁVEIS QUANTITATIVAS.....	40
TABELA 3A: ANORMALIDADE TIREOIDIANA E PASI	41
TABELA 3B: ANORMALIDADE TIREOIDIANA E AP	42
TABELA 3C: ANORMALIDADE TIREOIDIANA E TERAPIA IMUNOBiolÓGICA	43
9. ANEXOS.....	44
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	45

1. INTRODUÇÃO

A psoríase caracteriza-se por ser uma doença inflamatória crônica, imunomediada e de base genética. Classicamente uma morbidade de acometimento cutâneo e articular, porém admiti-se na atualidade seu caráter sistêmico¹.

A principal forma de apresentação dermatológica, a psoríase em placas, manifesta-se com placas eritematoescamosas, bem delimitadas, tipicamente nos cotovelos, joelhos, pré-tibial, tronco, sacral e couro cabeludo². Para além disso, o envolvimento ungueal é observado frequentemente, afetando até 80% dos pacientes¹.

A prevalência da psoríase é semelhante em ambos os sexos e, embora seja de ocorrência universal, varia conforme etnia, latitude, idade e clima, chegando a 3% nos Estados Unidos e a 8,5% na Noruega. No Brasil, a prevalência estimada é de 1,3%, entretanto taxas mais elevadas são observadas nas regiões sul e sudeste (1,86% e 1,88%, respectivamente)³.

Identificou-se previamente mais de 36 genes e 16 *loci* associados à maior susceptibilidade genética, observando-se frequentemente genes relacionados ao eixo IL-23/Th17. O HLA-Cw6, localizado no cromossomo 6, é notoriamente associado à maior predisposição à psoríase de início precoce⁴.

O processo inflamatório, por sua vez, inclui células dendríticas e ativação imunológica com participação de citocinas do eixo Th1 (IFN α , IFN γ , IL-2), Th17 (IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26, TNF α), IL-23, IL-20 e IL-15, que culminam na proliferação contínua dos queratinócitos, assim como no recrutamento das células T⁴.

A associação com uma ampla gama de doenças é reconhecida, particularmente a artrite psoriásica (AP), síndrome metabólica, doença cardiovascular, diabetes *mellitus*, desordens psiquiátricas, asma e doença inflamatória intestinal^{5,6,7}.

A AP, acomete até 30% dos pacientes, e caracteriza-se por dor, edema e rigidez articular, envolvimento axial e periférico, entesite e dactilite⁵. Uma ampla variedade de genes estudados e implicados na

fisiopatologia da AP são também comuns à psoríase. A infiltração celular, a ativação de células T e de macrófagos, assim como a liberação de citocinas exercem um importante papel na indução da inflamação e no processo destrutivo articular. As citocinas produzidas pelas células T (IL-1 β , IL-2, IL-10, IFN γ , TNF α) são observadas na sinóvia, assim como há envolvimento de IL-22 e IL-23/Th17⁴.

Na maioria dos casos (84%) as manifestações cutâneas precedem ou são concomitantes à articular⁵. Sendo assim, o rastreio da AP é imprescindível durante o seguimento clínico e inclui informação ao paciente, avaliação das articulações durante as consultas, aplicação de questionários validados e encaminhamento precoce à reumatologia, quando necessário. Sabe-se que essa conduta é capaz de mudar a história natural da artrite, uma vez que a instituição do tratamento precoce previne o aparecimento das deformidades e incapacidades.

A avaliação de fatores de risco cardiovasculares, por sua vez, deve ser realizado principalmente nos pacientes com doença psoriásica de maior gravidade, encorajando-se perda de peso e manutenção do estilo de vida saudável. O impacto é observado na ocorrência dos eventos cardiometabólicos (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica). Da mesma forma, o rastreio de sintomas de ansiedade e depressão, bem como de doenças inflamatórias intestinais são preconizados no paciente com doença psoriásica⁸.

Portanto, as comorbidades geram impacto no seguimento dos pacientes e refletem a necessidade da elaboração de *screenings* mais adequados⁷.

Adicionalmente, a associação com doenças imunomediadas ou autoimunes é bem estabelecida na literatura⁹. Além da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa, a artrite reumatóide, alopecia areata, doença celíaca e vitiligo são frequentes. O estudo de Wu et al.⁹ demonstrou OR 3,6 (IC 3,4-3,9 $p<0,001$) para a associação de doença psoriásica e artrite reumatóide, destacando-se como a doença autoimune com maior OR dentre as pesquisadas.

A Tireodite de Hashimoto (TH), doença tireoidiana mais prevalente, é uma doença inflamatória crônica e considerada a doença

autoimune mais frequente na atualidade. Há fatores genéticos implicados na sua patogênese, como polimorfismos nos genes específicos da tireoglobulina, genes associados à síntese de antitireoperoxidase, genes imonoregulatórios (como associado ao CTLA4) e associação com HLA 1 e 2. De forma similar, fatores ambientais como a ingestão de iodo e terapias que modulam o sistema imune como lítio e irradiação estão relacionados. Curiosamente, o tabagismo e etilismo atuam como fatores de proteção¹⁰. A prevalência varia conforme sexo, sendo oito vezes mais frequente nas mulheres e conforme etnia, com menor frequência nos afro-americanos¹¹. No estudo de Wu et al.⁹, a ocorrência concomitante da TH com doença psoriásica foi pesquisada e, embora tenha encontrado uma relação positiva, não houve significância estatística no resultado.

Os níveis elevados das citocinas pró-inflamatórias, presentes na pele e no sangue periférico do paciente com psoríase moderada a grave são capazes de gerar um estado de inflamação subclínica crônica que, por sua vez, parece se relacionar às comorbidades descritas⁷. Entretanto, o mecanismo de ação exato que favoreça cada uma das associações é desconhecido.

Vias inflamatórias comuns, assim como susceptibilidade genética compartilhada parecem estar implicadas¹². O loci no cromossomo 16q, por exemplo, é compartilhado pela psoríase e pela doença de Crohn, podendo ser responsável pela predisposição concomitante às duas doenças⁸.

A psoríase e a anormalidade tireoidiana também parecem compartilhar mecanismos fisiopatológicos e genéticos. O *Long non-coding RNA* e polimorfismos no gene do STAT4, relacionados à regulação da função imunológica e a doenças autoimunes, são fatores genéticos possivelmente associados a um subgrupo de doenças imunomediadas, do qual ambas fazem parte¹³.

Trabalhos antigos demonstraram que o *status* de proliferação epidérmica sofre alteração com a doença da tireóide¹⁴ 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 psoríase¹⁵. O EGF parece estar aumentado não somente na placa de psoríase, mas na pele saudável desses pacientes¹⁶.

Embora a base da patogênese da TH seja a resposta imune celular associada a um infiltrado inflamatório exuberante, alguma resposta humoral é observada, considerando a presença dos anticorpos anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase no processo patogênico¹⁷. Disfunção qualitativa nos linfócitos T regulatórios (Treg) pode estar presente no tecido tireoidiano inflamado, podendo desempenhar um papel na regulação do processo inflamatório, especialmente aqueles capazes de expressar Foxp3 – associados a doenças autoimunes, incluindo as tireoidianas^{17,18}.

A ativação da via inflamatória pelo eixo TNF- α – IL-23 – IL-17 compõe a fisiopatologia da psoríase² e a alta frequência de Foxp3+/IL17+ e de Treg/IL17+ é observada¹⁷. Alguns estudos demonstraram altos níveis de Th17 tanto no tecido periférico quanto no tecido tireoidiano de pacientes com doença tireoidiana autoimune, assim como expressão de Th17 em pacientes com TH^{17,18}. Portanto, essa via pode estar relacionada não só com a fisiopatologia da psoríase, mas com a de doenças tireoidianas imunomediadas, sugerindo uma conexão entre elas.

A citocina CXCL10 desempenha papel na quimioatração de linfócitos Th1 e é identificada em altos níveis nos pacientes com AP e TH quando comparados aos pacientes com AP isolada, representando outro ponto em comum na via fisiopatológica^{19,20}.

Embora a associação entre psoríase e anormalidade tireoidiana tenha sido pesquisada por diversos autores (Quadro I), estudos de caso controle e de base populacional foram publicados sem conclusão definitiva²¹⁻²⁸. A correlação com a gravidade da psoríase^{20,29} e a frequência (incidência ou prevalência) de anormalidade tireoidiana nos paciente com doença psoriásica³⁰⁻³⁵ também foram pesquisadas previamente.

A metanálise conduzida por Zhang et al.³⁶, avaliou a prevalência de doença tireoidiana autoimune nos pacientes com psoríase e incluiu 11 artigos publicados nas bases de dados do Pubmed, EMBASE, Scopus e Cochrane, totalizando 253.313 pacientes e 1.376.533 controles. Os

resultados encontrados apontaram para maior prevalência de doença tireoidiana autoimune (OR 1,76, 95% IC 1,35-2,28, $p<0,01$) e maior prevalência da positividade para anti-tireoglobulina (OR 2,15 95% IC 1,31-3,52, $p<0,01$) e anti-tireoperoxidase (OR 1,98 95% IC 1,27-3,10, $p<0,01$) nos pacientes com doença psoriásica³⁶.

Considerando a importância dessa associação para o manejo clínico e a escassez de dados da população brasileira, o objetivo principal deste estudo foi avaliar a prevalência de anormalidade tireoidiana em uma amostra de pacientes brasileiros com doença psoriásica.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a prevalência da anormalidade tireoidiana nos pacientes com psoríase atendidos no ambulatório de Psoríase e Imunobiológicos de um hospital universitário.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Comparar a prevalência de anormalidades tireoidianas entre os pacientes considerando três fatores:

- Gravidade medida pelo PASI;
- Presença de artrite psoriásica;
- Tratamento vigente.

Pesquisar publicações de interesse, identificar o delineamento e a inclusão do grupo controle nos estudos, e de acordo com os critérios adotados, comparar por metanálise o grupo de casos deste estudo com o de controles das publicações selecionadas.

3. METODOLOGIA

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 uma amostra de conveniência. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de psoríase vulgar e vigência de tratamento – considerando uso de tópicos, fototerapia, drogas sistêmicas convencionais (acitretina, metotrexato e ciclosporina) ou agentes imunobiológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, ustequinumabe, 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 interferon) 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 1, vitiligo, artrite reumatóide, 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 experientes (Fernandes, LC e Arruda, ACBB). Todos os pacientes foram informados sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento.

AVALIAÇÃO CLÍNICA E DE GRAVIDADE

A gravidade da psoríase foi classificada de acordo com o PASI. Dermatologistas experientes calcularam o índice durante as consultas de seguimento. Como já bem estabelecido, são consideradas para o cálculo deste parâmetro as características clínicas da placa de psoríase (eritema, espessamento e escamação) associadas à percentagem de área corpórea acometida (cabeça e pescoço, membros superiores, membros inferiores e tronco). O *score* varia de 0 a 72, é examinador dependente e permite a divisão dos pacientes em dois grupos: psoríase leve (PASI menor ou igual a 10) e psoríase moderada/grave (PASI maior que 10)³⁷.

A terapia imunobiológica na psoríase vulgar tem indicações próprias: PASI ou *Body Surface Area* (BSA) ou *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) maiores ou iguais a 10 e ao menos um tratamento sistêmico para psoríase prévio que tenha evoluído com falência, intolerância ou contraindicação considerando dose e duração adequados³⁷. Portanto, o tratamento vigente permite dividir os pacientes em dois grupos distintos: terapia imunobiológica e terapia não imunobiológica.

A AP, comorbidade mais prevalente entre os pacientes com psoríase⁵, foi considerada como outra medida para distinção dos pacientes, com consequente divisão dos mesmos em dois grupos considerando a sua presença ou ausência. O diagnóstico reumatológico foi feito baseado em critérios clínicos e laboratoriais. O diagnóstico reumatológico da AP, por sua vez, foi feito com base em critérios clínicos e laboratoriais.

Posteriormente, cada um dos aspectos clínicos permitiu que os pacientes alocados nos grupos fossem comparados quanto à prevalência de anormalidade tireoidiana.

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 (menores que 0,27 mUI/L ou maiores que 4,5 mUI/L).

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, sendo 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 tireodiana auto-imune e doença psoriásica.

Os critérios de inclusão foram: desenhos transversal, caso-controle ou coorte, e presença de grupo controle no delineamento do estudo. Como critério de exclusão, considerou-se o grupo de casos composto exclusivamente por pacientes com artrite psoriásica e a ausência de dados laboratoriais na publicação, e excluíram-se também os estudos que utilizaram exclusivamente o CID (classificação internacional das doenças) para diagnóstico de hipotireoidismo.

Os dados coletados dos grupos 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, 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 forma a integrar os resultados dos estudos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística utilizou-se *SAS System for Windows v9.4* (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) 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.

4. RESULTADOS

AMOSTRA

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 incluído no estudo, 74 foram excluídos (64 por informações incompletas no prontuário, 3 por uso de medicações que alteram a função tireoidiana e 7 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 1 (em 1, 2 e 1 pacientes, respectivamente). Relativamente 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 1 e 2).

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 CI 1,038 - 1,094 $p < 0,0001$, OR 1,039 CI 1,014 - 1,064 $p = 0,0025$ and OR 1,048 CI 1,009 - 1,077 $p = 0,0125$, respectivamente). Em paralelo, diabetes apresentou maior frequência nos pacientes mais velhos (OR 1,048 CI 1,020 - 1,076 $p = 0,0006$) e com IMC mais elevado (OR 1,083 CI 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 3a, 3b e 3c, 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 ($p = 0,17$).

CONTROLE DA LITERATURA

Na revisão de literatura foram encontrados 80 artigos na base de dados Pubmed, 90 na base de dados EMBASE e 85 na base de dados Scopus. Dos artigos de interesse, 24 artigos duplicados e 1 artigo escrito no idioma hebraico não foram considerados. O total de 17 artigos foi classificado como elegível. Posteriormente, 2 foram excluídos por relatarem grupo de casos composto exclusivamente por pacientes com artrite psoriásica, 4 por ausência de grupo controle, 2 por utilizarem exclusivamente o CID para diagnóstico e 3 por dados laboratoriais insuficientes no corpo do artigo. Portanto, 6 artigos foram enviados para análise estatística^{20,21,22,27,29,36}, todos com delineamento transversal ou caso-controle (Quadro 1).

O tamanho amostral dos controles correspondeu a 6227 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 6035 (4 artigos)^{20,21,27,36}, anti-TPO de 6069 (4 artigos)^{20,21,22,27}, anti-TG de 443 (3 artigos)²⁰⁻²², TSH alterado 96 (1 artigo)²² e TSH médio de 6071 (4 artigos)^{20,22,27,29}.

A comparação entre os resultados dos casos e o controle da literatura para as variáveis de hipotireoidismo, anti-TPO positivo, anti-TG positivo e TSH alterado, 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 2,67mU/L enquanto a média ponderada do TSH no grupo controle foi de 2,06 mU/L, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,026$).

5. DISCUSSÃO

As comorbidades do paciente com doença psoriásica tem sido um importante tópico de pesquisa e evidências atuais sugerem um aspecto multifatorial da doença, expandindo seu espectro e seu impacto para além dos âmbitos dermatológico e reumatológico. Portanto, conhecer possíveis associações, como a doença tireoidiana, é elemento chave na melhora da assistência.

Embora já hipotetizado e demonstrado previamente^{23,24,33}, este é um dos primeiros estudos com dados brasileiros a avaliar a prevalência de anormalidade tireoidiana nos pacientes com psoríase vulgar.

As doenças da tireóide são muito comuns na população mundial e o hipotireoidismo é a principal causa de deficiência hormonal e a doença mais associada à prescrição medicamentosa de longa data³⁸. O estudo ELSA-Brasil, *Brazilian Longitudinal Study of Adult Health*, uma coorte multicêntrica de 2008 a 2010, avaliou 15.105 pacientes, com o objetivo de estudar doenças cardiovasculares e diabetes e fatores associados na população brasileira. A ingestão de iodo na população estudada³⁹, assim como nos pacientes que compuseram a amostra do presente estudo, é considerada suficiente. Janovski et al.³⁹ e Benseñor⁴⁰, identificaram posteriormente, com base nos dados coletados neste estudo, prevalências da positividade de anti-TPO de 12% e do hipotireoidismo de 6,4%, respectivamente.

O estudo de Valduga et al.³⁵, por sua vez, analisou 60 pacientes brasileiros com doença psoriásica e 60 controles, e identificou no grupo de casos, uma prevalência de 21,6% para TH. A amostra aqui avaliada, que contou com um número mais expressivo de participantes, encontrou prevalências de 28,57% para anormalidade tireoidiana e de 14,91% para hipotireoidismo. Adicionalmente, 10,29% dos pacientes apresentaram TSH alterado e a positividade para anti-TPO e anti-TG foi demonstrada em 8,55% e 4,83%, respectivamente. No entanto, deve-se destacar que o presente estudo foi conduzido em amostra de um ambulatório especializado, não sendo, portanto, comparável à população geral brasileira.

Resultados semelhantes foram demonstrados por outros autores. Mallick et al.³¹ encontraram frequência de 15,2% para distúrbios tireoidianos em amostra de 112 pacientes com psoríase vulgar, Namiki et al.³² estudaram disfunção tireoidiana em 85 pacientes e prevalência de 8% em pacientes com psoríase sem AP, 13% em pacientes com AP e 45% nos pacientes com psoríase pustulosa generalizada (GPP). Em contrapartida, neste estudo, os pacientes com GPP foram excluídos, considerando diferença na fisiopatologia, embora possam ser incluídos em avaliações futuras.

Dados demonstram alta frequência de autoimunidade tireoidiana no sexo feminino, sendo até oito vezes mais afetadas que o masculino¹¹. 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 comorbidades nos pacientes com psoríase apresentam notadamente elevada prevalência, a destacar: 11,70% para diabetes, 26,90% para hipertensão, 20,40% para dislipidemia, 25,60% para obesidade e 16% para depressão e ansiedade³⁷. A alta frequência das quatro primeiras, 27,95%, 43,48%, 32,30% e 30%, respectivamente, observada no presente estudo, possivelmente está em concordância com a estrutura da amostra composta na sua maioria por pacientes de maior gravidade. Em contraste, a baixa prevalência das distúrbios psiquiátricos parece se relacionar com subnotificação e subdiagnóstico. Adicionalmente, 33,54% dos pacientes eram portadores de AP, similar aos dados da literatura (30%)⁵.

Resultados semelhantes foram avaliados por Baeta et al.¹. Os autores compararam a prevalência das morbidades entre a amostra de pacientes com psoríase com dados da população brasileira e identificaram as seguintes frequências, respectivamente: 43,7% versus 22,7% para hipertensão, 15,3% versus 5,6% para diabetes, obesidade 33,2% versus 15,8%.

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 maior que 10, com média e mediana correspondendo a 5,62 e 2,2 (0-57), respectivamente. Não houve associação entre PASI e anormalidade tireoidiana. Contudo, o *score* é dinâmico, sendo amplamente utilizado como instrumento de avaliação de gravidade e de resposta terapêutica³⁷. A utilização do PASI no presente estudo não reflete a gravidade, uma vez que a maioria dos pacientes já se encontrava em regime de tratamento adequado e em controle da doença durante a pesquisa.

Em consonância com outros estudos, Arican et al.²⁹ estabeleceram associação entre doenças tireoidianas e PASI, demonstrando valores mais elevados do índice nos pacientes com anormalidade tireoidiana. A suspensão do tratamento por no mínimo um mês, adotada pelos autores, tornou o PASI um *score* mais confiável para a avaliação de gravidade.

A terapia imunobiológica, comparada à terapia convencional, não se associou à anormalidade tireoidiana ($p = 0,13$). De forma 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 associação da AP com hipotireoidismo, positividade anti-TPO e achados ultrassonográficos (hipoecogenicidade tireoidiana) foi demonstrada previamente^{33,34}. Na amostra avaliada, não houve associação 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.

O controle histórico e o controle da literatura são utilizados com maior frequência nos ensaios clínicos, com benefícios na redução dos custos e duração do estudo^{41,42}. A revisão da literatura e o uso do grupo controle proveniente dos artigos selecionados para comparação complementam a pesquisa e permitem uma avaliação mais completa dos dados obtidos na presente casuística.

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.³⁵, 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, sendo constituído por pacientes com outras doenças dermatológicas nos estudos de Arican et al.²⁹ e Gul et al.²², enquanto no estudo de Valduga et al.³⁵ foi composto por pacientes provenientes da clínica de ginecologia e oftalmologia. Enquanto isso, no artigo de Hansen et al.²¹ 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 exclusivamente 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 do grupo controle não ser proveniente do mesmo centro ou da mesma área geográfica.

As formas de diagnóstico de hipotireoideoismo também variaram entre os estudos. O artigo de Hansen et al.²⁷ utilizou a informação autorreferida de hipotireoidismo, enquanto os demais fizeram diagnóstico com base nos dados laboratoriais do próprio estudo. Na nossa pesquisa, foram incluídos os pacientes com diagnóstico prévio de hipotireoidismo e aqueles que apresentaram dados laboratoriais alterados, abrangendo o diagnóstico da anormalidade tireoidiana.

6. 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 da anormalidade tireoidiana foi de 28,57% e do hipotireoidismo foi de 14,91% na amostra estudada. Não houve associação da anormalidade tireoidiana com as variáveis PASI, AP e tratamento vigente. O grupo controle obtido da revisão da literatura quando comparado ao grupo de casos através de metanálise apresentou diferença estatisticamente significativa para a variável hipotireoidismo.

Os resultados analisados sugerem necessidade de maior atenção à função tireoidiana no seguimento dos pacientes com psoríase. Sugere-se ainda que, estudos futuros sejam conduzidos com a finalidade de avaliar a existência da associação ou o rastreio da autoimunidade tireoidiana nesse grupo da população.

7. REFERÊNCIAS

1. Baeta IGR, Gontijo B, Bittencourt FV, Goulart EMA. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2014; 89 (5): 735-44.
2. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (6): 1475.
3. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. *Int J Dermatol* 2017; 56: 167-8.
4. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46(3): 291-304.
5. 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.
6. Haroon M, FitzGerald O. Psoriatic arthritis: complexities, comorbidities and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12 (4): 405-16.
7. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol* 2020; 182 (4): 840-8.
8. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *JAMA* 2020; 323 (19): 1945-60.
9. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KYT, Herrinton J. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 924-30.
10. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44 (5): 883-890.
11. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 391-7.
12. Amin M, Lee EB, Tsai TF, Wu JJ. Psoriasis and co-morbidity. *Acta Derm Venereol* 2020; 100 (3): 79-86.
13. Eapi S, Chowdhury R, Lawal OS, Mathur N, Malik BH. Etiological Association Between Psoriasis and Thyroid Diseases. *Cureus* 2021; 13(1): e12653.
14. Holt PJ, Marks R. The epidermal response to change in thyroid status. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 299-301.

15. 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.
16. 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.
17. Gonzalez-Amaro R, Marazuela M. T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2016; 52: 30-8.
18. Shao S, Yu X, Shen L. Autoimmune thyroid diseases and Th17/Treg lymphocytes. *Life Sciences* 2018; 192: 160-5.
19. Antonelli A, Fallahi P, Delle Sedie A, 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.
20. Alidrisi HA, Al Hamdi K, Mansour AA. Is There Any Association Between Psoriasis and Hashimoto's Thyroiditis? *Cureus* 2019; 11: e4269.
21. 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.
22. Gul U, Gonul M, Kaya I, Aslan E. Autoimmune thyroid disorders in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 221-3.
23. 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.
24. 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.
25. James SM, Hill DE, Feldman SR. Hypothyroidism in Patients with Psoriasis or Rosacea: A Large Population Study. *Dermatol Online J* 2016; 22 (9): 13030.
26. 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.
27. Hansen PR, Isaksen JL, Jemec GB, Ellervik C, Kanter JK. Thyroid function in psoriasis. *Br J Dermatol* 2019; 181: 206-7.

28. 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.
29. Arican O, Bilgic K, Koc K. The effect of thyroid hormones in psoriasis vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70: 354-6.
30. Borges AS, Valejo Coelho MM, Brasileiro A. A possible association between psoriasis and thyroid dysfunction. In *Eur J Dermatol* 2018; 28: 715-6.
31. Mallick YA. Frequency of thyroid disorders in patients with chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2019; 29: 182-7.
32. 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.
33. 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.
34. Antonelli A, Delle Sedie A, 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.
35. Valduga JAG, Rebeiko LB, Skare TL. Prevalence of Hashimoto's thyroiditis in psoriasis patients. *Rev Assoc Med Bras* 2021; 67(1): 52-7.
36. Zhang X, Zhang S, Wu R, Li S, Su Y, Zhang P. Prevalence of autoimmune thyroid disease in patients with psoriasis: a meta-analysis. *BMJ Open* 2022; 12 (1): e055538.
37. 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.
38. Olmos R, 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.

39. Janovsky CC, Bittencourt MS, Goulart AC, Santos IS, Almeida-Pititto B, Lotufo PA, et al. Prevalence of antithyroperoxidase antibodies in a multiethnic Brazilian population: The ELSA-Brasil Study. *Arch Endocrinol Metab* 2019; 63 (4): 351-7.
40. Bensenor IM. Thyroid disorders in Brazil: the contribution of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Braz J Med Biol Res* 2019; 52 (2): e8417.
41. 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(4): 1023-32.
42. 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(3): 190-9.

8. APÊNDICES

Quadro 1: Psoríase e anormalidade tireoidiana - estudos prévios selecionados

Autores / Ano de publicação	Desenho do estudo	Objetivo	n (amostra da amostra)	País	Marcadores tireoidianos	Achados
Arican, Bıldıç and Koc 2014*	Caso-controle	Comparação níveis sérios hormônios tireoidianos	103 pacientes x 96 controles	Turquia	T3T, T3L, T4T, T4L, TSH	T4T e T3L elevados em pacientes com psoríase (p < 0,05). TSH elevado nesses pacientes (p < 0,001)
Antonelli et al. 2006	Caso-controle	Prevalência de distúrbios tireoidianos em pacientes com AP versus controles	Pacientes: 80 AP / 112 controle resultado: 400 controles	Itália	T3L, T4L, TSH, anti-TPO, anti-TG, ultrasonografia tireoidiana	Desordens autoimunes tireoidianas (pacientes vs controles): 33% vs 18% no sexo feminino e 25% vs 5% no sexo masculino (p = 0,0001)
Gul et al. 2009*	Caso-controle	Associação de doenças tireoidianas autoimunes com psoríase	105 pacientes x 96 controles	Turquia	T3L, T4L, TSH, anti-TPO, anti-TG, ultrasonografia tireoidiana	Nenhuma diferença entre os grupos
James, Hill and 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% aos pacientes com psoríase. Frequência de hipotireoidismo não diferiu de outros pacientes dermatológicos.
Lai and Yew 2016	Transversal	Associação de psoríase e doenças tireoidianas	U.S. National Health and Nutrition Examination Survey database - 5560 participantes; 162 antecedentes de psoríase / 69 psoríase ativa / 511 antecedentes de doença tireoidiana / 362 doença tireoidiana atual	Índia	Hormônios tireoidianos e autoanticorpos	Baixas 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 x 97 controles	Itália	T4L, T3L, TSH, anti-TPO, anti-TG, ultrasonografia tireoidiana	Incidência alta de positividade para anti-TPO (p 0,017), lipotireoidismo (p 0,017), disfunção tireoidiana (p 0,002), hipotireoidismo (p 0,009) e autoanticorpos tireoidianos (p 0,007)
Khan et al. 2017	Análise transversal de uma coorte	Associação de anti-TPO positivos, TSH e T4L com doença psoriásica	População - parte do Rotterdam study - 8714 participantes	Holanda	T4L, TSH, anti-TPO	Nenhuma associação considerando doença psoriásica incidente ou prevalente.
Kigard et al. 2017	Transversal	Associação entre psoríase e TH	População - Northwestern Medicine Enterprise Data Warehouse - 856.615 participantes - 9654 diagnóstico de psoríase - 1745 TH	Estados Unidos	T3L, TSH, anti-TPO, anti-TG	Associação positiva (OR = 2,49; CI 1,79 - 3,48; p < 0,0001)
Vassiliadou et al. 2017*	Caso-controle	Prevalência de tireoidite autoimune em pacientes com psoríase	114 pacientes com psoríase x 286 controles	Grecia	T3E, T4E, T4L, TSH, anti-TPO, anti-TG	Nenhuma diferença na prevalência
Valejo Coelho and 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*	Caso-controle	Prevalência de TH em pacientes com psoríase comparados a controle	56 pacientes x 54 controles	Irã	T4L, TSH, anti-TPO, anti-TG, ultrasonografia tireoidiana	Prevalência mais alta de anti-TPO (25%) vs 9,3% p = 0,021, anti-TG (30,4% vs 11,1% p = 0,031), hipotireoidismo (30,4% vs 9,3% p = 0,02), pseudo-molalidade (16,1% vs 0% p = 0,002) e vascularidade elevada na ultrasonografia nos pacientes com psoríase (35,7% vs 5,6% p = 0,001)
Hansen et al. 2019*	Caso-controle	Avaliar função tireoidiana	População - Danish General Suburban Population Study - 1127 pacientes x 5637 controles	Dinamarca	T3T, T4L, TSH, anti-TPO	Níveis elevados de T3T em pacientes com psoríase (1,72 vs 1,69 p = 0,01)
Mallik 2019	Transversal	Frequência de distúrbios tireoidianos em pacientes com psoríase	112 pacientes	Paquistão	T3L, T4L, TSH	15,7%
Wang et al. 2019	Coorte	Risco de doença tireoidiana em pacientes com psoríase	População - Taiwan's National Health Insurance Research Database - 13.266 pacientes com AP / 49.576 com psoríase isolada / 162.142 controles	Taiwan	CID-10	Incidência elevada de hipotireoidismo nos pacientes com psoríase (aHR 1,22 95% CI 1,11 - 1,33), doença de Graves (aHR 1,26 95% CI 1,13 - 1,41), incidência de hipotireoidismo (aHR 1,38 95% CI 1,23 - 1,56) e TH (aHR 1,47 95% CI 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	National Health and Nutrition Examination Survey - 15091 pacientes	Estados Unidos	Doença autoimune	Associação positiva (OR=1,61 IC 1,01 - 2,55 p = 0,043)
Valduga et al*	Transversal	Prevalência de tireoidite de Hashimoto	60 pacientes x 60 controles	Brasil	TSH, T4L, anti-TPO, anti-TG	Prevalência de TH (OR = 3,8; 1,18 - 12,6 p = 0,03)

Legenda: * estudos incluídos para controle de literatura

Tabela 1 - 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
Sobrepeso	58	41,42%
Obesidade	42	30
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 2: 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

Tabela 3a: Anormalidade tireoidiana e PASI

PASI	Moderado/grave	Leve	Valor <i>p</i>
Variáveis	>10 n (%)	≤10 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
TSH 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)	

Tabela 3b: Anormalidade tireoidiana e AP

Artrite psoriásica	Presença	Ausência	Valor <i>p</i>
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 3c: Anormalidade tireoidiana e terapia imunobiológica

Tratamento atual	Imunobiológico	Não - imunobiológico	Valor <i>p</i>
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)	

9. ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DISFUNÇÃO TIREOIDEANA EM PACIENTES COM PSORÍASE: ASSOCIAÇÃO E RELAÇÃO COM GRAVIDADE

Pesquisador: Elisangela Samartin Pegas Pereira

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 02759518.2.0000.5481

Instituição Proponente: Sociedade Campineira de Educação e Instrução

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.214.192

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo que analisará os dados de aproximadamente 250 pacientes com o diagnóstico de Psoríase, atendidos durante o período de Janeiro de 2018 a Dezembro de 2018. Serão avaliados os pacientes que fazem seguimento no ambulatório e que estão em tratamento com uso de tópicos, fototerapia, acitretina, ciclosporina, metotrexato ou imunobiológico (infiximabe, etanercept, adalimumabe, secuquinumabe, ustequinumabe). Serão utilizados dados de prontuário para checagem dos valores de TSH, T4L, anti-tireoperoxidase e anti-tireoglobulina em todos os pacientes que passaram em consulta no ano de 2018. Os exames supracitados fazem parte da relação já solicitada regularmente na rotina do seguimento dos pacientes. Os pacientes terão a gravidade da psoríase classificada baseada no PASI (índice realizado e já presente em dados do prontuário) e serão divididos em dois grupos: psoríase leve (PASI menor que 10) e psoríase moderada a grave (PASI maior ou igual a 10). Será realizada uma análise que correlacione os valores dos marcadores de TH com a gravidade da psoríase representada pelo PASI. Posteriormente, será realizada uma checagem dos pacientes que iniciaram algum tratamento sistêmico no último ano e será observada a relação dos valores prévios de hormônios e anticorpos anti-tireoideanos e comparados com os valores após 6 meses de seguimento desses mesmos pacientes com o objetivo de analisar possíveis diferenças na função tireoideana e nos valores dos anticorpos que possam ter sido influenciados pela terapia sistêmica da psoríase. Os pacientes submetidos a fototerapia e/ou tratamento tópico serão utilizados como

Endereço: Rua Professor Doutor Eurýclides de Jesus Zerbini, 1516

Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571

UF: SP **Município:** CAMPINAS

Telefone: (19)3343-6777

Fax: (19)3343-6777

E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 3.214.192

grupo controle para este fim.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a prevalência de tireoidite de Hashimoto em pacientes com psoríase. Avaliar se há uma relação entre a gravidade da psoríase, medida pelo PASI e função tireoideana.

Objetivo Secundário:

Avaliar as alterações da função tireoideana e dos anticorpos em pacientes submetidos ao uso de terapia sistêmica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Esta é uma pesquisa na qual os riscos para o paciente são mínimos, compreendidos por: exposição de informações do paciente como o nome, porém, afim de minimizar esse risco as seguintes medidas serão tomadas: em momento algum o nome do indivíduo de pesquisa será revelado, as informações utilizadas para publicação não permitirão que ele seja identificado e os dados serão utilizados apenas pela equipe do estudo (utilizadas apenas para os fins do projeto).

Benefícios:

Não está previsto nenhum benefício direto para os participantes da pesquisa, porém eles contribuirão para o estabelecimento da prevalência de TH nos pacientes com psoríase e na avaliação das alterações da função tireoideana e dos anticorpos nos pacientes submetidos ao tratamento sistêmico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa pertinente.

Trata-se de um estudo retrospectivo que analisará os dados de aproximadamente 250 pacientes com o diagnóstico de Psoríase, atendidos durante o período de Janeiro de 2018 a Dezembro de 2018 porém estes pacientes continuarão a fazer seguimento "Posteriormente, será realizada uma checagem dos pacientes que iniciaram algum tratamento sistêmico no último ano e será observada a relação dos valores prévios de hormônios e anticorpos anti-tireoideanos e comparados com os valores após 6 meses de seguimento desses mesmos pacientes com o objetivo de analisar possíveis diferenças na função tireoideana e nos valores dos anticorpos que possam ter sido influenciados pela terapia sistêmica da psoríase. Os pacientes submetidos a fototerapia e/ou tratamento tópico serão utilizados como grupo controle para este fim.

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 3.214.192

Há adequação da metodologia aos objetivos perseguidos; não há vulnerabilidade dos sujeitos e medidas protetoras propostas.

Presença dos compromissos exigidos do pesquisador, patrocinador e instituição responsáveis.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Há Cartas de Autorização da Instituição do Chefe do Ambulatório de Dermatologia e Endocrinologia;
- Há Carta do Supervisor da Residência Médica para o Comitê de Ética;
- Folha de Rosto estão em conformidade com as solicitações;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi submetido e está adequado as solicitações do Comitê de Ética.

Recomendações:

Trata-se de um estudo retrospectivo que analisará os dados de aproximadamente 250 pacientes com o diagnóstico de Psoríase, atendidos durante o período de Janeiro de 2018 a Dezembro de 2018 porém estes pacientes continuarão a fazer seguimento

"Posteriormente, será realizada uma checagem dos pacientes que iniciaram algum tratamento sistêmico no último ano e será observada a relação dos valores prévios de hormônios e anticorpos anti-tireoideanos e comparados com os valores após 6 meses de seguimento desses mesmos pacientes com o objetivo de analisar possíveis diferenças na função tireoideana e nos valores dos anticorpos que possam ter sido influenciados pela terapia sistêmica da psoríase. Os pacientes submetidos a fototerapia e/ou tratamento tópico serão utilizados como grupo controle para este fim."

(O TCLE esta' adequado)

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Não há Cartas de Autorização da Instituição onde será coletado os dados.

PENDENCIA: Anexar as Cartas de Autorização do Chefe do Ambulatório de Dermatologia e Endocrinologia

- caso seja feito em conjunto;

PARECER: ATENDIDA

2. Embora há "Justificativa de Ausência de TCLE", a carta que solicita liberação não tem

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 3.214.192

justificativas suficientes e não há assinatura, bem como vai contra as informações descritas abaixo:

- a) No Projeto no item METODOLOGIA em que diz: "Os pacientes só participarão do estudo após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido pessoalmente em consulta ambulatorial";
- b) Nas Informações Básicas da Plataforma Brasil no item PROPÕE DISPENSA DO TCLE?, em que a pesquisadora diz que NÃO;

PENDENCIA: Anexar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para o participante da pesquisa, que deverá ser redigido em forma de convite e conter:, conforme Resolução no 466/12, Norma Operacional no 001/13: linguagem acessível; objetivos, justificativa e procedimentos que serão utilizados; benefícios previstos; potenciais riscos ou incômodos que possam causar aos participantes; informação de que a participação é voluntária, podendo haver recusa na participação ou mesmo a retirada do consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização ou prejuízo para o sujeito; garantia de esclarecimentos pelo pesquisador, antes e durante o desenvolvimento da pesquisa; garantia de sigilo e privacidade; e a informação de que o projeto foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade da PUC-Campinas, telefone de contato (19) 3343-6777, e-mail: comitedeetica@puccampinas.

PARECER: ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Dessa forma, e considerando a Resolução CNS no. 466/12, Resolução CNS no 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, e, ainda que a documentação apresentada atende ao solicitado, emitiu-se o parecer para o presente projeto: Aprovado.

Conforme a Resolução CNS no. 466/12, Resolução CNS no 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, é atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP PUC-Campinas os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516		
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida	CEP: 13.087-571	
UF: SP	Município: CAMPINAS	
Telefone: (19)3343-6777	Fax: (19)3343-6777	E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 3.214.192

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1253813.pdf	18/03/2019 14:45:59		Aceito
Outros	pesquisasereshumanos.pdf	18/03/2019 14:45:39	Elisangela Samartin Pegas Pereira	Aceito
Outros	cartaendocrino.pdf	18/03/2019 14:44:05	Elisangela Samartin Pegas Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclemodificado.docx	18/03/2019 14:43:20	Elisangela Samartin Pegas Pereira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao.pdf	08/02/2019 15:52:48	Elisangela Samartin Pegas Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoconcorrenciaopendencia.docx	08/02/2019 00:27:00	Elisangela Samartin Pegas Pereira	Aceito
Outros	Cartacheffe.pdf	20/12/2018 20:39:16	Elisangela Samartin Pegas Pereira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	13/11/2018 08:38:45	Elisangela Samartin Pegas Pereira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 21 de Março de 2019

Assinado por:
Alberto Benevenuto Drumond Frazão
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br