

PARÂMETROS HEMOSTÁTICOS E VASCULARES EM PSORIÁTICOS. ESTUDO PRELIMINAR

J. M. PINA CABRAL, A. CUNHA MONTEIRO, J. AGUIAR ANDRADE, J. M. SOARES FORTUNATO, M. C. SOUSA DIAS, A. BRAGA, J. MESQUITA GUIMARÃES, CARLOS RESENDE, A. LOPES VAZ, DOMINGOS ARAÚJO, A. ALBINO TEIXEIRA

Centro de Fisiologia da Hemóstase (INIC) — Lab. Fisiologia, F.M.P.. Serviço de Cirurgia Vascular — Hosp. S. João, Porto. Serviço de Dermatologia e Venereologia — Hosp. S. João, Porto. Secção de Reumatologia — Hosp. S. João, Porto.

RESUMO

Em 23 doentes psoriáticos, 9 dos quais sofriam de artrite, estudaram-se vários parâmetros hemostáticos e vasculares.

Em comparação com um grupo normal verificou-se ligeiro acréscimo da actividade fibrinolítica basal, o qual se manteve após oclusão venosa.

A agregação plaquetária espontânea e a moderada tendência à hiperagregabilidade observada em alguns casos não foram estatisticamente significativas.

Os factores I, II, V, VII + X, VIII C, VIII R:Ag, IX e os FDP apresentaram valores dentro dos limites normais, nomeadamente na resposta à oclusão venosa.

As arteriopatias mostraram preferência pelo primeiro dedo das mãos e as provas funcionais sugerem preservação do tono vascular.

Conclui-se pelo interesse em aprofundar alguns dos aspectos estudados.

SUMMARY

Haemostatic and vascular parameters in psoriasis

Several haemostatic and vascular parameters were studied in 24 patients with psoriasis, 9 of them suffering of arthritis.

Compared with a normal group, a slight increase in fibrinolytic activity, before and after venous occlusion was found. Spontaneous platelet aggregation and discrete hiperagregability observed in some cases were not statistically significant. Coagulation factors I, II, V, VII + X, VIII C, VIII R:Ag, IX, and FDP showed values within normal range, and a normal response was elicited by venous occlusion.

Arteriopathies showed preference for the first finger, and, according to functional tests, there was preservation of the vascular tonus.

These results emphasize the interest in pursuing the study of some of the reported aspects.

INTRODUÇÃO

A incidência de afecções vasculares oclusivas tem sido referida como mais frequente em psoriáticos do que em indivíduos normais^{7, 8, 28}, provavelmente devido a associação com diabetes mellitus^{21, 29}, dislipidemias^{4, 21}, aumento da viscosidade sanguínea³⁵, e, eventualmente, a alterações do processo hemostático^{4, 13, 16, 18}.

O padrão ultrastrutural dos vasos sanguíneos na psoríase é idêntico ao encontrado na diabetes mellitus^{6, 7}, e na microcirculação dos psoriáticos tem sido referida a existência de hiperplasia, dilatação e tortuosidade dos novos capilares das papilas dérmicas, os quais não só conteriam maior quantidade de sangue do que a encontrada a esse nível em condições normais, como apresentariam, ainda, características de capilares venosos^{8, 22}.

A associação da psoríase com alterações da agregação plaquetária não está, todavia, comprovada. Wolf e col. não encontraram diferenças na agregabilidade entre psoriáticos e controlos normais²⁵, enquanto que Hayashi e col. observaram hiperagregabilidade, que seria mais acentuada em psoriáticos com diabetes¹⁸.

Estas alterações regrediram com a melhoria das lesões cutâneas^{4, 18}. A hiperagregabilidade tem sido também atribuída a alterações do metabolismo do ácido araquidónico, cujos metabolitos têm importância reconhecida quer na agregação plaquetária³⁰, quer nas lesões da psoríase¹⁶.

Neste trabalho, e como tentativa de esclarecer alguns aspectos controversos do mecanismo hemostático na psoríase, levou-se a cabo o estudo de variados parâmetros da fibrinólise, da actividade plaquetária e da coagulação do sangue num grupo de doentes portadores dessa afecção. Efectuou-se ainda o estudo funcional da vascularização profunda, com o fim de detectar a possível existência de compromisso isquémico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudaram-se 24 doentes com psoríase, do sexo masculino, com idades entre os 22 e os 61 anos, 9 dos quais sofriam de artrite. Como controlos, utilizaram-se 12 indivíduos normais, do sexo masculino, com idades equivalentes às dos doentes.

Avaliação cutânea

Registou-se a data de aparecimento da dermatose, o tipo de psoríase (vulgar, guttata, pustulosa, eritrodérmica e inversa) e a extensão e severidade das lesões (PASI¹⁴-grau de eritema, infiltração e descamação na cabeça, tronco e membros).

Avaliação articular

Estudaram-se as pequenas e grandes articulações periféricas, as sacroilíacas, a coluna vertebral e as enteses calcaneanas pela observação clínica e exames radiográfico e cintigráfico. Os doentes com artrite psoriática foram classificados de acordo com os critérios de Moll e Wright²².

Estudos hemostáticos

As colheitas de sangue foram executadas à mesma hora da manhã, após 30 minutos de decúbito dorsal¹⁹, encontrando-se os doentes em jejum e com abstenção de tabaco há pelo menos 12 horas. Para o teste de oclusão venosa^{3, 24, 27}, uma segunda amostra foi colhida no braço onde se aplicou durante 15 minutos um braçal esfingomanométrico com pressão de insuflação equivalente à média entre a pressão arterial sistólica e diastólica. Em nenhum dos casos estudados foi administrado qualquer tipo de medicação nas duas semanas que precederam as observações.

Estudo de fibrinólise

Foi feito através do tempo de lise das euglobulinas (TLE)¹⁰ e das placas de fibrina (PF) ricas em plasminogénio¹⁷.

Estudos plaquetários

Contagem de plaquetas, efectuada em contraste de fase; tempo de hemorragia (Duke); agregação plaquetária, em plasma rico em plaquetas (PRP), obtido de acordo com Austen e Rhymes²; a agregação foi realizada num agregómetro Payton de 2 canais e após a adição de ADP nas concentrações finais de 0.25, 0.50, 1, 2, 3, e 4 μ M.

Doseamento dos factores da coagulação

Factor I (fibrinogénio) pelo método de Clauss⁹, utilizando reagente comercial (fibrinogen-test, Dia. Med); factores II, V, VII + X, de acordo com Duckert¹², utilizando trombo-plastina homóloga; factores VIII e IX, método em um tempo, na base do tempo de cefalina-caolino³⁵, utilizando como substrato plasmas de doentes deficientes nos factores respectivos; factor VIII:Ag, técnica de Laurrel²⁰, utilizando Antihemophilic globulin, Behring Institute; produtos de degradação do fibrinogénio (FDP), teste do látex (Thrombo-Wellcotest).

Estudo vascular

Em 11 doentes, de idades compreendidas entre os 33 e os 61 anos, procuraram-se sintomas e sinais de isquemia e eventuais ausências de pulsos periféricos, ou diminuição da sua amplitude. Para estudo hemodinâmico, efectuaram-se: — curvas pletismográficas (P.V.R. II) e pressões segmentares (Doppler) no braço, antebraço, coxa, perna, e tornozelo, bilateralmente; — curvas pletismográficas (P.V.R. II) e fotopletismográficas (Photopulse) nos dedos das mãos e dos pés

antes e depois de exposição ao calor, antes e durante hipermia pós-isquémica (compressão suprasistólica durante 3 minutos). Na avaliação pletismográfica dos membros inferiores foram utilizados os critérios de Raines e col.²⁶ Nos membros superiores, os critérios de normalidade foram a amplitude e a morfologia das curvas. Considerou-se normal o fluxo arterial nos membros superiores e inferiores quando os índices sistólicos (relação entre a maior pressão braço/punho e braço/tornozelo) eram iguais ou superiores a 1, antes e durante hipermia reactiva³³. No respeitante às curvas pletismográficas e fotopletismográficas digitais, valorizou-se não só a forma, mas também a redução acentuada da amplitude.

Métodos estatísticos

Os valores encontrados no grupo normal e no de psoriáticos foram comparados utilizando o método não paramétrico de Mann-Whitney³¹.

RESULTADOS

Avaliação cutânea

As lesões cutâneas surgiram antes dos 20 anos em 7 doentes (29%), entre os 21 e os 40 anos em 13 (54%) e em 4 (17%) após esta idade. Em 9 doentes (38%), a psoríase durava há menos de 10 anos, em 9 (38%) entre 11 e 20 anos em 6 (25%), há mais de 21 anos.

O tipo de lesão era vulgar em 22 doentes (92%) e eritrodérmica em 2 (8%). A extensão e severidade da psoríase era moderada (PASI \leq 15) em 12 doentes (50%), grave (15 < PASI \leq 30) em 8 (34%) e muito grave (PASI > 30) em 4 (17%).

Avaliação articular

Dos 24 psoriáticos, 9 (39%) sofriam de artrite, pertencendo 2 ao grupo 4 de Moll (atingimento mono ou oligoarticular) e 7 ao grupo 5 (atingimento axial com ou sem envolvimento periférico). Em todos os doentes, as lesões cutâneas precederam de 1 a 19 anos as queixas articulares.

Estudo fibrinolítico

O tempo de lise das euglobulinas, determinado em condições basais, apresentou um valor de mediana de 220 minutos no grupo dos psoriáticos e de 354 minutos no grupo normal (fig. 1). Esta diferença é estatisticamente significativa ($p < 0.05$). Após a oclusão venosa, observou-se diminuição do TLE em todos os casos, sendo, porém, mais acentuada nos psoriáticos, considerando quer os valores absolutos (fig. 1), quer os valores em percentagem da amostra basal. Nos indivíduos normais o TLE baixou para 95 minutos de mediana, enquanto que no grupo com psoríase, baixou para 37 minutos ($p < 0.05$). Não se observaram diferenças significativas ($p = 0.07$) nas áreas de lise das placas de fibrina entre os dois grupos, antes e após a oclusão venosa.

Agregação plaquetária

No respeitante ao comportamento plaquetário, é de registar a ocorrência de agregação espontânea em três casos, dos quais pertenciam ao grupo de formas muito graves e um ao grupo de formas graves. Não se verificou agregação espontânea no grupo de formas leves de psoríase nem no de indivíduos normais.

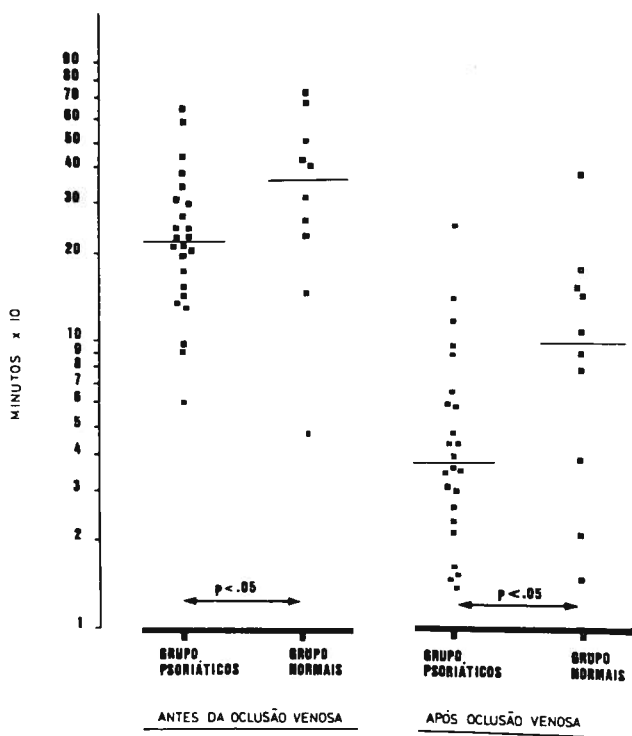


Figura 1 — Potencial fibrinolítico do precipitado das euglobulinas (TLE), no grupo de indivíduos normais e no grupo de psoriáticos, antes (A) e após (D) a oclusão venosa.

Embora quer a amplitude de agregação máxima, quer a amplitude ao fim do primeiro minuto fossem, em média, mais elevadas nos psoriáticos do que nos normais, a diferença encontrada não foi, porém, significativa.

Após a oclusão venosa, deixou de verificar-se a agregação espontânea nos três casos acima referidos. Por outro lado, nas formas graves e muito graves, houve sistematicamente alterações na agregação, traduzidas quer pela diminuição da amplitude, quer pela modificação da morfologia dos traçados. Este tipo de comportamento não se verificou na generalidade dos casos clinicamente moderados nem dos normais.

Factores da coagulação

Os valores encontrados nos psoriáticos para o factor I (fibrinogénio) e para os factores II, V, VII + X, VIIIc, VIIIr:Ag e IX, antes e após oclusão venosa, situaram-se dentro dos limites normais. Também não se encontraram valores anormais para os produtos de degradação do fibrinogénio. As médias e respectivos s.m.e. obtidos para os variados factores encontram-se no Quadro I e nas Figuras 2, 3 e 4.

Estudo vascular

Em nenhum caso se evidenciou clinicamente doença oclusiva das artérias de grande e médio diâmetro nem sintomas ou sinais clínicos inequívocos de isquemia, nomeadamente fenómeno de Raynaud.

Em 8 doentes havia alterações pletismográficas e fotopletismográficas sugestivas de lesão arterial em dedos da mão

e, em dois destes, concomitantemente, em dedos do pé. Em nenhum caso estas alterações atingiram a totalidade dos dedos duma mão ou de um pé. Em 5 doentes o polegar era o único dedo atingido (uni ou bilateralmente). Só em 3 doentes (idades de 33, 36 e 56 anos), as curvas foram francamente de tipo obstrutivo, não se modificando pelo calor ou pela hiperemia. Nos outros 5, as curvas inicialmente quase planas, aumentaram de amplitude com o aquecimento ou hiperemia. Não houve modificação da forma obstrutiva em 4, mas em 1 caso houve modificação para curva de vértice alongado («peaked»). Por vezes, havia arrefecimento acentuado das mãos e pés com a exposição ao frio, não acompanhadas de alterações das curvas pletismográficas.

QUADRO I

Factores	n	Antes da estase venosa	Após a estase venosa
Factor I (Fibrinogénio,mg/100ml)	22	304 ± 13,68	
Factor II (Protrombina %)	21	94,5 ± 2,17	100,74 ± 2,94
Factor V (%)	21	80,6 ± 3,83	96,3 ± 4,11
Factores VII + X (%)	21	91,6 ± 3,66	106,89 ± 4,6
Factor VIIIc (%)	20	111,5 ± 11,9	205,41 ± 26,96
Factor VIIIr:Ag (%)	15	97,6 ± 9,62	133,08 ± 10,68
Factor IXc (%)	16	96,5 ± 9,02	132,36 ± 14,3
Produtos degradação do fibrinogénio (g/ml)	21	inf. 2	inf. 2

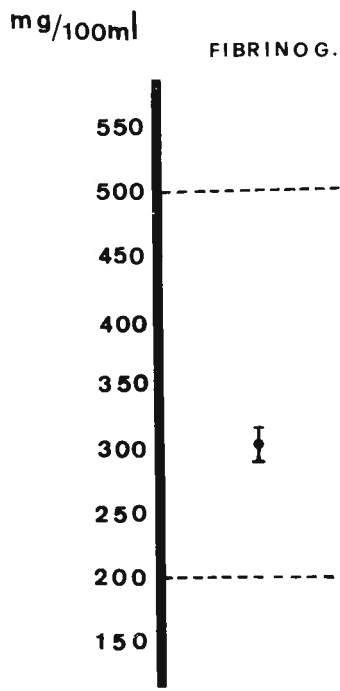


Figura 2 — Factor I (Fibrinogénio) em doentes psoriáticos. (Média ± SEM) ——— limites do normal

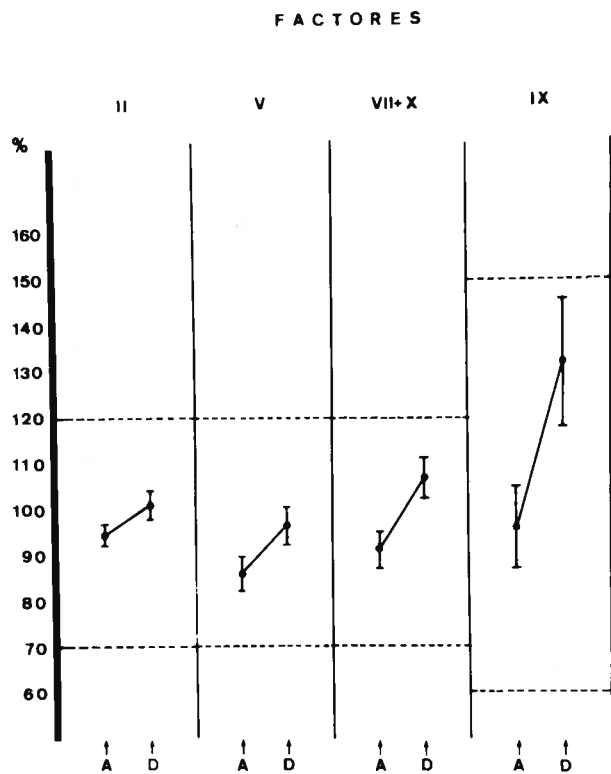


Figura 3 — Doseamento dos factores da coagulação II, V, VII + X e IX em doentes psoriáticos antes (A) e após (D) a oclusão venosa.
(Média ± SEM)
—— limites do normal

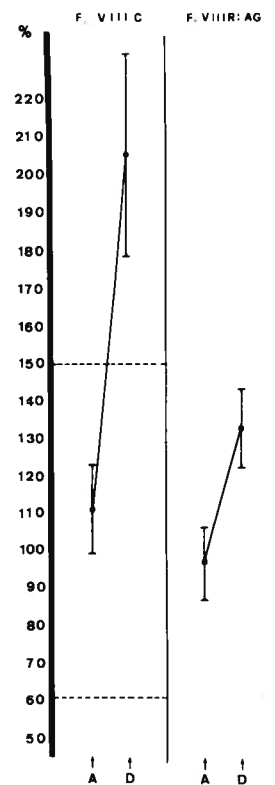


Figura 4 — Doseamento dos factores da coagulação VIII C e VIII:Ag em doentes psoriáticos antes (A) e após (D) a oclusão venosa.
(Média ± SEM)
—— limites do normal

DISCUSSÃO

O grupo de doentes que estudámos pode considerar-se representativo da maioria dos doentes psoriáticos, com e sem artrite, que comumente se observam na prática clínica. A exclusão do sexo feminino e de doentes em tratamento, particularmente com retinóides, anti-inflamatórios e hipolipemiantes, deveu-se à conhecida influência hormonal e destes medicamentos nos parâmetros hemostáticos avaliados^{14, 15, 23, 32}.

O ligeiro acréscimo da actividade fibrinolítica basal e o aumento da resposta à oclusão venosa, verificados nos psoriáticos em comparação com os normais, os quais nem sempre tem sido referidos⁴, poderão dever-se a lesões activas do endotélio vascular^{11, 13, 34} que normalmente produz um activador do plasminogénio. A relação entre a actividade fibrinolítica e a fase proliferativa do endotélio tem sido referida noutros estudos^{1, 7, 13}.

A existir hiperactividade fibrinolítica nos psoriáticos, ela poderia estar incluída no mecanismo geral de reacção a um estado de trombofilia, pelo que consideramos com interesse levar a cabo um estudo ulterior utilizando métodos mais refinados de avaliação da fibrinólise e de demonstração da existência de coagulação intravascular.

No respeitante ao comportamento plaquetário, salienta-se a ocorrência de agregação espontânea em três doentes, coincidindo com formas mais graves de psoríase. Na generalida-

de dos doentes estudados encontraram-se valores médios mais elevados que nos normais, quer da agregação máxima, quer da agregação ao fim do primeiro minuto, contudo a diferença não foi significativa.

Dado que as alterações mais evidentes da agregação plaquetária foram encontradas nos casos que, à altura da observação, eram portadores de lesões psoriáticas extensas, e uma vez que essas alterações se modificaram com a garrotagem, cremos justificar-se um estudo ulterior do comportamento plaquetário tendo em linha de conta os vários estádios evolutivos da doença.

Os valores encontrados nos psoriáticos relativamente aos factores da coagulação estudados, situam-se dentro dos limites de variação da população normal, o que sugere ausência de alteração desses parâmetros. Por outro lado, o efeito da oclusão venosa, nomeadamente o nítido aumento verificado nas actividades VIII C e VIII:Ag do factor VIII, traduziram igualmente uma resposta normal²⁴.

O estudo vascular evidenciou que as arteriopatias parecem ter preferência pelo primeiro dedo das mãos, mas outros dedos, inclusivamente dos pés, podem ser atingidos.

O aumento da amplitude das curvas observado em alguns casos após hiperemia pós isquémica e aquecimento deve significar preservação do tono vascular. Estes resultados sugerem a necessidade de prosseguir o estudo e de o complementar com arteriografia, estudo do fluxo cutâneo com isótopos radioactivos e eventual biópsia arterial.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ASTRUP T. — Fibrinolysis: an overview. In Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis, vol. 3, ed. by J. F. Davidson et al., Raven Press, New York, 1978.
- 2 AUSTEN D.E.G., RHYMES I.L. — A Laboratory Manual of Blood Coagulation. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975, 101.
- 3 BAUER J., BACHMAN F. — Fibrinolytic activity in healthy volunteers before and after 5 to 20 minutes of venous occlusion. Thromb. Res. 1984, 34: 159.
- 4 BERRETINI M., PARISE P., CONSTANTINI V., GRASSELLI S., NENCI G.G. — Platelet activation in psoriasis. Thromb. Haemost. 1985: 195.
- 5 BIGGS R. — In Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1972.
- 6 BRAVERMAN I.M. — Electron microscopic studies of the microcirculation in psoriasis. J. Invest. Dermatol. 1972, 59: 91.
- 7 BRAVERMAN I.M., SIBLEY J. — Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis. J. Invest. Dermatol. 1982, 78: 12.
- 8 BRAVERMAN I.M., YEN A. — Microcirculation in psoriatic skin. J. Invest. Dermatol. 1974, 62: 493.
- 9 CLAUSS A. — Gerinung physiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. Acta Haematol. 1957, 17: 237.
- 10 CONARD J. — Plasma plasminogen activator — clot lysis assay techniques. In Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis, vol. 2, ed. by J. F. Davidson et al, Raven Press, New York, 1976.
- 11 CORNELL R. C., Stoughton R.B. — Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. Arch. Dermatol. 1985, 121: 63
- 12 DUCKERT F. — Le diagnostic des coagulopaties. Rapp. 3^{ème} Congrès International de Biologie Clinique. Presses Academiques Européennes, Bruxelles, 1957: 635.
- 13 FRAKI J.E., LAZARUS G.S., GILGOR R.S., MARCHASE P. AND SINGER K. H. — Correlation of epidermal plasminogen activator activity with disease activity in psoriasis. Br. J. Dermatol. 1983, 108: 39
- 14 FREDRIKSSON T., PETTERSON V. — Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. Dermatologica, 1978, 157: 238.
- 15 GROSS L. and BROTMAN G.L. — Hypoprothrombinemia and haemorrhage associated with cholestiramine therapy. Ann. Intern. Med., 1970, 72: 95
- 16 HAMMARSTROM S., LINDGREN J.A., MARCELO C., DUELL E.A., Anderson T.F., and Voorhees J.J. — Arachidonic acid transformations in normal and psoriatic skin. J. Invest. Dermatol. 1979, 73 (2): 180.
- 17 HAVERKATE F. et AL — Fibrin plate assay. In Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis, vol. 1, ed. by J.F. Davidson et al, Raven Press, New York, 1975.
- 18 HAYASHI S., SHIMIZU L., MIYAUCHI H. and WATANABE S. — Increased platelet aggregation in psoriasis. Acta Derm. Venereol. 1985: 258.
- 19 KEBER S. et AL — Influence of moderate and strenuous daily physical activity on fibrinolytic activity of blood. In Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis, vol. 4, ed. by J. F. Davidson et al, Churchill-Livingstone, Edimburgh, 1979.
- 20 LAURREL C.B. — Quantitative estimation of protein by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. Analyt. Biochem. 1966, 15: 45.
- 21 McDONALD C.J. and CALABRESI P. — Psoriasis and occlusive vascular disease. Br. J., Dermatol. 1978, 99: 469.
- 22 MOLL J.M.H., WRIGHT V. — Psoriatic arthritis. Semin. Arthritis Rheum. 1973, 3: 55.
- 23 NILSSON I.M. — Effects of drugs on activator synthesis and release. In Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis, vol. 3, ed. J.F. Davidson et al, Raven Press, New York, 1978.
- 24 NILSSON I.M., ROBERTSON B. — Effect of venous occlusion on coagulation and fibrinolytic components in normal subjects. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica 1978, 20: 408.
- 25 NYFORS A., ROTHENBORG H.W. — Cutaneous blood flow in psoriasis measured by ¹³³Xenon clearance. J.I. Dermatol. 1970, 54: 381.
- 26 RAINES J.K. — in Non Invasive Diagnostic Techniques in Vascular Disease. Ed. by Bernstein E.F., St. Louis, 1978.
- 27 ROBERTSON B., PANDOLFI M., NILSON I.M. — «Fibrinolytic Capacity» in healthy volunteers as estimated from effects of venous occlusion of arms. Acta Chir. Schand. 1972, 138: 429.
- 28 RYAN T.J. — The Blood Vessels of The Skin. J. Invest. Dermatol. 1976, 67: 110.
- 29 SARTWEEL P.E. — Retrospective Studies: A review for the clinician. Ann. Intern. Med., 1974, 81: 381.
- 30 SILVER M. J. SMITH J.B., INGERMAN C. and KOCISIS J.J. — Arachidonic acid-induced human platelet aggregation and prostaglandin formation. Prostaglandins 1973, 4: 83.
- 31 SIEGEL S. — Estatística Não Paramétrica para as Ciências do Comportamento. Editora McGraw-Hill do Brasil, 1975.
- 32 SMITH J.B. and WILLIS A.L. — Aspirin selectively inhibits prostaglandin formation in human platelets. Nature 1971, 231: 235.
- 33 SUMMER D.L. — in Non Invasive Diagnostic Techniques in Vascular Disease. Ed. by Bernstein E.F., St. Louis, 1978.
- 34 TURNER R.H., KURBAN A.K. and RYAN T.J. — Fibrinolytic activity in human skin following epidermal injury. J. Invest. Dermatol. 1969, 6: 458.
- 35 WOLFF R., MACTHEY I., FEUERMAN E.J., CRETER D. — Blood hyperviscosity in Psoriasis. Acta Dermatol. Venereol. (Stockh.) 1981, 61: 153.

Pedido de Separatas:
 J. M. Pina Cabral
 Laboratório de Fisiologia
 Faculdade de Medicina do Porto
 Hosp. S. João — Porto