

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Índice de Resistência na Matriz Ungueal Avaliado Através de Ultrassonografia
Espectral: Comparação entre Pacientes com Psoríase, Pacientes com Artrite
Psoriásica e Grupo Controle**

Samanta Daiana De Rossi

Porto Alegre, Outubro de 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Índice de Resistência na Matriz Ungueal Avaliado Através de Ultrassonografia
Espectral: Comparação entre Pacientes com Psoríase, Pacientes com Artrite
Psoriásica e Grupo Controle**

SAMANTA DAIANA DE ROSSI

Orientador: Prof. Dr. Rafael Mendonça da Silva
Chakr
Co-Orientadora: Profa. Dra. Tania Ferreira
Cestari

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção de título de Mestre Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós Graduação
em Medicina: Ciências Médicas

Porto Alegre

2018

“Olhe para as estrelas e não para seus pés.”

Stephen Hawking

Agradecimentos

Primeiramente ao meu companheiro de todas as horas, Thales, por ter me apoiado e me dado suporte sempre, tolerando minha ausência, sendo compreensivo e amoroso.

Ao meu pai, Renato, minha mãe, Marli e meu irmão, Alexandre, por também terem me apoiado e terem tolerado minha ausência. Pelo incentivo sempre e por me fazerem acreditar que é possível.

Aos meus sogros, Sueli e Atílio, que me tratam como filha e me dão todo o suporte possível.

A minha avó, Teresinha, por ser sempre um porto seguro. Ao meu afilhado, Vicente, pelo carinho e por me acolher mesmo apesar da distância.

Ao meu orientador, Dr. Rafael Chakr, que aceitou fazer esse trabalho e esteve presente em todas as fases dessa jornada, obrigada professor pelo incentivo sempre, por tornar esse trabalho possível. Você é exemplo e inspiração para mim.

Aos professores e preceptores dos ambulatórios de Reumatologia e Dermatologia do HCPA, pela receptividade e auxílio na captação de pacientes, além das orientações para melhorar o desenvolvimento do trabalho. Em especial, obrigada à Dra. Tânia Cestari por ter sido a incentivadora para eu trabalhar com Ecografia e pela orientação. À Dra. Nicolle Mazzotti que me incentivou a fazer Mestrado antes mesmo de eu considerar a idéia, à Dra. Juliana Boza que foi fundamental para a captação de pacientes, para a construção do meu conhecimento sobre Psoríase e também foi quem auxiliou no início da criação do projeto, sugerindo a necessidade de um grupo controle. À Dra. Penelope Palominos, ao Dr. Charles Khoem, à Dra. Andrese Gasparin por me ajudarem na avaliação dos pacientes com artrite e por esclarecerem minhas dúvidas. À Dra. Nicole Pamplona Andrade, que me ajudou na realização da Revisão de Bibliografia. Ao Dr. Renato Bakos por ter me acolhido no Serviço de Dermatologia para eu fazer meu estágio docente e as coletas de dados. À Dra. Marcia Zampese e à Dra. Lia Dantas pelo auxílio na captação de pacientes.

Ao Dr. José Alexandre Mendonça que me recebeu com toda disponibilidade e presteza na PUC Campinas, me ajudou a entender melhor a Ecografia e que inspira por seu entusiasmo no estudo da Ultrassonografia Musculoesquelética e na criação de novas possibilidades no uso dessa ferramenta.

Às secretárias, auxiliares de enfermagem e enfermeiras dos ambulatórios, principalmente o pessoal do CPDA, Sandra, Dulce, Trinidad, Rosane, muito obrigada por estarem sempre dispostas a ajudar, me proporcionando todo o suporte e materiais, sempre com um sorriso acolhedor, sem vocês esse trabalho não teria sido possível. À Madalena, Cleonice e Marta que auxiliaram sempre na captação de pacientes na Fototerapia. À Claudia Conceição, por sempre me apoiar e estar disposta a ajudar. À Claunice e à Eliane pela

disponibilidade e auxílio. À Gabriela, secretária da Reumatologia por sempre ajudar a resolver minhas questões burocráticas.

À Dra. Camila Selbach pelo suporte ao longo dessa jornada.

Aos residentes tanto da Reumatologia, quanto da Dermatologia por, em meio ao atribulado dia-a-dia dos ambulatórios, terem me ajudado sempre com a captação de pacientes e por terem me acolhido nos Serviços.

Aos pacientes, sem a participação dos quais esse trabalho não seria possível.

À UFRGS que proporcionou minha formação e crescimento profissional desde a graduação. E ao Hospital de Clínicas por sua excelência e pelas oportunidades de aperfeiçoamento profissional.

Às profissionais da estatística, Aline Castello Branco, Ceres e Daniela, pela paciência e grande auxílio. Ao Prof. Dr. Charles Ferreira pelo auxílio na interpretação dos dados e na elaboração das tabelas.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão deste trabalho.

RESUMO

Base Teórica: O Doppler é um método ultrassonográfico utilizado para identificar presença de inflamação em estruturas musculoesqueléticas. O Doppler Espectral (DE) fornece informações sobre características quantitativas do fluxo sanguíneo, entre elas, o Índice de Resistência (IR). Este índice é estudado como possível marcador quantitativo de inflamação na sinóvia, podendo assumir valores entre 0 a 1. Níveis mais baixos de IR indicariam inflamação devido à vasodilatação e neoangiogênese. A microcirculação ungueal dos pacientes com psoríase (Pso) e com artrite psoriásica (APs) pode ser avaliada através do *Power Doppler* (PD) e do DE, porém, não há consenso sobre os parâmetros a serem avaliados e nem sobre a técnica a ser utilizada. Os resultados de estudos que avaliam o IR na matriz ungueal de pacientes com Pso comparados com controles e de pacientes com APs comparados com controles são divergentes. A escala de cinza é outro modo ultrassonográfico de avaliação que possibilita avaliar alterações morfoestruturais, assim como espessura da lâmina, do leito e da matriz ungueais. Essas alterações e medidas são estudadas como possíveis diferenciadores entre pacientes com doença psoriásica e controles.

Objetivo: Verificar se há diferença do IR na microcirculação da matriz ungueal na comparação entre pacientes com APs, Pso e controles sem doença psoriásica.

Métodos: Estudo transversal, unicêntrico. Foi realizada Ultrassonografia (US) no segundo e terceiro quirodáctilos bilateralmente de 35 pacientes com Pso, 31 com APs e 35 controles, nos modos escala de cinza, PD e DE. O mesmo médico realizou todas as US com aparelho Esaote (Italy) MyLab 50, com transdutor linear de 18MHz na escala de cinza e de 8,0 MHz no PD. Posteriormente, o mesmo médico, cegado, avaliou a Estrutura Trilaminar ungueal (ET) e mensurou a espessura da lâmina, do leito e da matriz ungueais, além de avaliar o grau de PD e o IR na matriz e leito ungueais nas imagens armazenadas. A análise estatística foi feita através do SPSS 21.0.

Resultados: Não foi encontrada diferença entre as médias de IR entre os grupos, nem no leito e nem na matriz ungueal. Na análise com regressão linear, não houve relação entre o diagnóstico de Pso ou de APs com as medidas de IR, nem na lâmina e nem no leito ungueais. Não houve diferenças no grau de PD ungueal entre os grupos. Os pacientes do grupo Pso apresentaram maior frequência de alterações na ET dos tipos I e IV; enquanto os pacientes do grupo APs apresentaram maior frequência de alterações do tipo II e III ($p < 0.001$). A espessura da lâmina ungueal foi maior nos pacientes dos grupos APs e Pso em comparação com o grupo controle (média \pm DP) (mm) APs $0,73 \pm 0,14$, Pso $0,72 \pm 0,15$, controles $0,67 \pm 0,10$ ($p = 0.001$).

Conclusão: O IR e o PD não foram capazes de diferenciar os grupos. Foram encontradas diferenças entre os grupos na frequência e tipos de alterações da estrutura trilaminar ungueal. A espessura da lâmina ungueal também foi maior nos grupos casos em relação aos controles, porém, sem diferença entre o grupo com psoríase ou artrite psoriásica.

Palavras-chave: Índice de Resistência, Ultrassonografia, Doppler, Artrite Psoriásica, Psoríase, Unhas.

ABSTRACT

Background: Ultrasound Doppler detects inflammation in musculoskeletal structures. The Spectral Doppler (SDp) identifies blood flow quantitative characteristics, like the Resistance Index (RI). In musculoskeletal structures, this index can have values between 0 and 1, being the values close to 0 indicative of inflammation, due to vasodilation and neoangiogenesis. The psoriasis (PsO) and psoriatic arthritis (PsA) nail microcirculation can be evaluated through Power Doppler (PD) and SDp, however, there is no consensus on what parameters to evaluate nor about its technical aspects. Studies that have compared RI in nail matrix between PsO patients and controls and others that compared between PsA and controls have divergent results. The Gray Scale (GS) is a form of ultrasound evaluation that allows identify morphostructural changes and measure the nail plate thickness (NPT), the nail bed thickness (NBT) and the nail matrix thickness (NMT). These changes and measures are being studied as possible forms of differentiation between psoriatic disease patients and controls. **Objective:** Evaluate if there is difference of RI measures in the nail matrix and nail bed between PsA patients, PsO patients and controls.

Methods: Single-center, cross-sectional study. Ultrasonography (US) images of bilateral second and third fingernails was collected through GS, PD and SDp, and stored. Thirty five patients with PsO, 31 with PsA and 35 controls were evaluated. The same physician did all the US evaluations with a Esaote (Italy) MyLab 50, equipped with a linear probe with GS frequency of 18MHz and PD frequency of 8,0MHz. Posteriorly, the same physician evaluated the presence and degree of PD and measured the RI in the nail matrix and nail bed in the saved images. The NBT, NPT, NMT and morphostructural nail changes were also evaluated in the same moment. The statistical analysis was made through SPSS 21.0.

Results: There is no difference of nail bed RI and nail matrix RI means between groups. In a linear regression analysis, PsO and PsA did not have relation nor with nail bed RI neither with nail matrix RI. There is no difference in nail PD grade between groups. PsO patients presents higher frequency of trilaminar structure alterations type I and IV; PsA have higher frequency of trilaminar structure alterations types II and III ($p < 0.001$). NPT was higher in PsA and PsO groups in comparison with control group (mean \pm Standard Deviation) (mm) PsA 0.73 ± 0.14 , PsO 0.72 ± 0.15 , Controls 0.67 ± 0.10 ($p = 0.001$).

Conclusion: Neither PD grade, nor RI could differentiate the groups. Differences in trilaminar structure alterations type and nail plate thickness were found among psoriatic arthritis, psoriasis and controls.

Key Words: Resistance Index, Ultrasonography, Doppler, Psoriatic Arthritis, Psoriasis, Nail.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Medida do IR através do Doppler Espectral.....	16
Figura 2. Estratégias para localizar e selecionar Informação.....	18
Figura 3. Placas eritematoescamosas típicas da psoríase.....	20
Figura 4. Sinal de Auspitz ou do orvalho sangrante após curetagem metódica de Brocq....	20
Figura 5. Relação entre a êntese do tendão extensor ao nível da articulação Interfalangeana Distal e a Matriz Ungueal.....	25
Figura 6. Relação entre unha, êntese, perióstio e ligamentos.....	26
Figura 7. Onicopatía secundária ao acometimento da Matriz Ungueal.....	30
Figura 8. Onicopatía secundária ao acometimento do Leito Ungueal.....	31
Figura 9. Anatomia normal da unha vista na Escala de Cinza.....	36
Figura 10. Medidas da lâmina ungueal, leito ungueal e matriz ungueal de acordo com Arbault <i>et al.</i> ¹⁶	37
Figura 11. Medidas da lâmina ungueal, leito ungueal e matriz ungueal de acordo com recomendação GRAPPA 2016 ¹⁰⁰	37
Figura 12. Classificação de Wortsman das alterações na Unha Psoriásica.....	39
Figura 13. Classificação da intensidade do sinal de power Doppler de acordo com Gutierrez <i>et al.</i> ¹⁵	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características Demográficas e da Doença.....	73
Tabela 2 – Comparações de Prevalências e de Médias dos Desfechos entre os três grupos..	74
Tabela 3 – Regressão Linear de cada um dos desfechos quantitativos.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla	Português	Inglês
BSA	Superfície de Área Corporal	<i>Body Surface Area</i>
CASPAR	Critério de Classificação de Artrite Psoriásica	<i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i>
IC / CI	Intervalo de Confiança	<i>Confidence Interval</i>
PCR / CPR	Proteína C Reativa	<i>C Protein Reactive</i>
DAPSA	Atividade de Doença da Artrite Psoriásica	<i>Disease Activity in Psoriatic Arthritis</i>
DAS 28	Escore de Atividade de Doença 28 articulações	<i>Disease Activity Score 28 joints</i>
IFD / DIP	Interfalangeana (o) Distal	<i>Distal Interphalangeal</i>
DM	Diabetes Mellitus	<i>Diabetes Mellitus</i>
E	Especificidade	<i>Specificity</i>
VSG / ESR	Velocidade de Hemossedimentação	<i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>
EULAR	Liga Europeia Contra o Reumatismo	<i>The European League Against Rheumatism</i>
GRAPPA	Grupo de Pesquisa e Avaliação de Psoríase e Artrite Psoriásica	<i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i>
GS	Escala de Cinza	<i>Gray Scale</i>
HAS / HBP	Hipertensão Arterial Sistêmica	<i>High Blood Pressure</i>
IL	Interleucina	<i>Interleukin</i>
MASES	Escore de Entesite da Espondilite Anquilosante de Maastrich	<i>Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>
MDA	Atividade de Doença Mínima	<i>Minimal Disease Activity</i>

MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MHz	MegaHertz	<i>MegaHertz</i>
MMII	Membros Inferiores	<i>Lower Limbs</i>
MMSS	Membros Superiores	<i>Upper Limbs</i>
mNAPSI	Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal Modificado	<i>Modified Nail Psoriasis Severity Index</i>
RNM / MRI	Ressonância Magnética	<i>Magnetic Ressonance Image</i>
NAPSI	Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal	<i>Nail Psoriasis Severity Index</i>
OMERACT	Medidas de Desfecho em Reumatologia	<i>Outcome Measures in Rheumatology</i>
OR	Razão de Probabilidades	<i>Odds Ratio</i>
PASI	Índice de Gravidade e de Área acometida pela Psoríase	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PD		<i>Power Doppler</i>
APs / PsA	Artrite Psoriásica	<i>Psoriatic Arthritis</i>
Pso / PsO	Psoríase	<i>Psoriasis</i>
QD	Quirodactilo	<i>Finger</i>
IR / RI	Índice de Resistência	<i>Resistance Index</i>
S	Sensibilidade	<i>Sensivity</i>
DP / SD	Desvio Padrão	<i>Standard Deviation</i>
DE / SDp	Doppler Espectral	<i>Spectral Doppler</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
US	Ultrassom / Ultrassonografia	<i>Ultrason / Ultrasonography</i>

SUMÁRIO

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Estratégia de Busca e Seleção de Informação.....	18
2.2 Psoríase	19
2.3 Artrite Psoriásica	21
2.4 Êntese e Entesite	22
2.5 Relação de Entesite e Artrite Psoriásica.....	23
2.6 Relação Êntese/Entesite e Unha na Artrite Psoriásica.....	25
2.6.1 Entesite Interfalangeana Distal e Acometimento Ungueal.....	27
2.7 Acometimento Ungueal na Psoríase e na Artrite Psoriásica.....	29
2.8 Ultrassonografia	32
2.8.1 Escala de Cinza	33
2.8.2 Doppler.....	34
2.8.3 Doppler Espectral e Índice de Resistência	34
2.9 Ultrassonografia Ungueal.....	35
2.10 Ultrassonografia Ungueal na Psoríase e na Artrite Psoriásica	38
2.10.1 Escala de Cinza	38
2.10.2 <i>Power Doppler</i>	44
2.10.3 Doppler Espectral e Índice de Resistência	48
3. MARCO CONCEITUAL	51
4. JUSTIFICATIVA	52
5. OBJETIVOS	53
5.1 Principal.....	53
5.2 Secundários	53
6. REFERÊNCIAS.....	54
7. ARTIGO	65
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	82
10. ANEXOS	83
ANEXO I – Critério CASPAR de Classificação de Artrite Psoriásica:.....	83
ANEXO II – Questionário de Dados Demográficos e Características da Doença.....	84
ANEXO III – Instrumento de coleta de dados da Avaliação Clínica e Ultrassonográfica	85

ANEXO IV – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Casos aprovado pelo CEP.....	86
ANEXO V – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Controles Aprovado pelo CEP	88
ANEXO VI – Tabela revisão de literatura com características dos estudos.....	90
ANEXO VII – Tabela revisão da literatura com desfechos de cada autor.....	97
ANEXO VIII – STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of <i>cross-sectional studies</i>	109

1. INTRODUÇÃO

O Doppler ungueal na doença psoriásica vem sendo cada vez mais estudado no sentido de esclarecer sua utilidade na captura de informações sobre a presença de inflamação local, adjacente ou sistêmica. Em caso positivo, essa poderia ser uma ferramenta de avaliação rápida, acessível e prática dos pacientes com psoríase (Pso) e artrite psoriásica (APs), que auxiliaria na identificação de inflamação que, muitas vezes é subclínica nesses pacientes. Um dos parâmetros avaliados nos estudos com Doppler ungueal é o Índice de Resistência (IR) ¹⁻³

O interesse pelo estudo da ultrassonografia ungueal, tanto no modo doppler quanto no modo escala de cinza, foi estimulado pelas evidências que demonstraram a íntima relação entre o aparelho ungueal e a êntese do tendão extensor da falange distal. Tan *et al.* demonstraram essa relação através de estudo com Ressonância Magnética (RNM).⁴ Após, McGonagle *et al.* descreveram a existência do aparelho unha – êntese, classificando a unha como parte do aparelho musculoesquelético.⁵ Scarpa *et al.* demonstraram por RNM, que a inflamação na êntese IFD nos pacientes com APs se estende para as estruturas adjacentes, como a unha, ou seja, a inflamação na êntese causaria sinais inflamatórios na matriz ungueal devido à proximidade das estruturas; esses mesmos autores relataram também que 95,7% dos pacientes com APs apresentavam edema e alterações sugestivas de inflamação na êntese IFD e tecidos adjacentes, mesmo sem sinais clínicos de entesite.⁶ Além disso, muitos estudos destacam que a prevalência de entesite entre os pacientes com psoríase é maior, quando comparados com pacientes sem doença psoriásica.⁷⁻¹⁰ Entretanto, não há alto nível de evidência de que a entesite IFD seja um sinal de APs precoce ou que esses pacientes necessariamente evoluirão para APs.. Em vista dessas evidências, a identificação de sinais, muitas vezes subclínicos, de inflamação na matriz ungueal poderia ser um marcador também de entesite IFD, tanto nos pacientes com artrite psoriásica quanto nos com psoríase sem comprometimento articular.^{11,12}

O Doppler é uma ferramenta da ultrassonografia que permite avaliar vascularização. Seu uso para a avaliação da presença de inflamação em tecidos musculoesqueléticos otimizou o cuidado do paciente, por permitir encontrar sinais de atividade de doença mesmo nos indivíduos sem sinais clínicos ou radiológicos de inflamação ativa. Há diversos tipos de Doppler, o *Power Doppler* (PD) é utilizado para avaliação de microcirculação, com pequenos fluxos e baixas velocidades; ele mostra apenas a presença e pode inferir a quantidade de sangue na região, sem informações sobre fluxo.² O Doppler espectral (DE) avalia o fluxo local e suas características, além de permitir diferenciar o componente sistólico do diastólico nos vasos estudados, é utilizado também para confirmar que um sinal visto no doppler realmente

corresponde à vascularização e não é apenas um artefato.¹³ Visto a capacidade de o Doppler identificar inflamação em estruturas musculoesqueléticas², acredita-se que ele possa ser uma ferramenta útil também para a avaliação da matriz e do leito ungueais¹⁴⁻¹⁸, apesar dos estudos existentes apresentarem resultados controversos.^{1,19-21}

O Índice de Resistência (IR) é medido através do doppler espectral. Ele é calculado através da fórmula $(Q_s - Q_d)/Q_s$, onde Q_s representa o pico de velocidade de fluxo na sístole e Q_d corresponde à velocidade de fluxo no final da diástole.^{13,19} (Figura 1) Na avaliação do aparelho musculoesquelético, os valores de IR variam entre 0 e 1 e ele seria uma forma de quantificação de inflamação.^{13,19,23} Na sinóvia, valores baixos de IR significam baixa resistência ao fluxo, o que indica neovascularização e inflamação (aumento da permeabilidade dos vasos e vasodilatação), enquanto valores altos traduzem alta resistência, o que é normal em estruturas musculoesqueléticas.^{19,22,23} Alguns autores estudaram esse parâmetro na matriz ungueal de pacientes com Pso comparados com controles e outros em pacientes com APs e controles, porém, os resultados são divergentes e nenhum estudo comparou os três grupos.^{1,19-21}

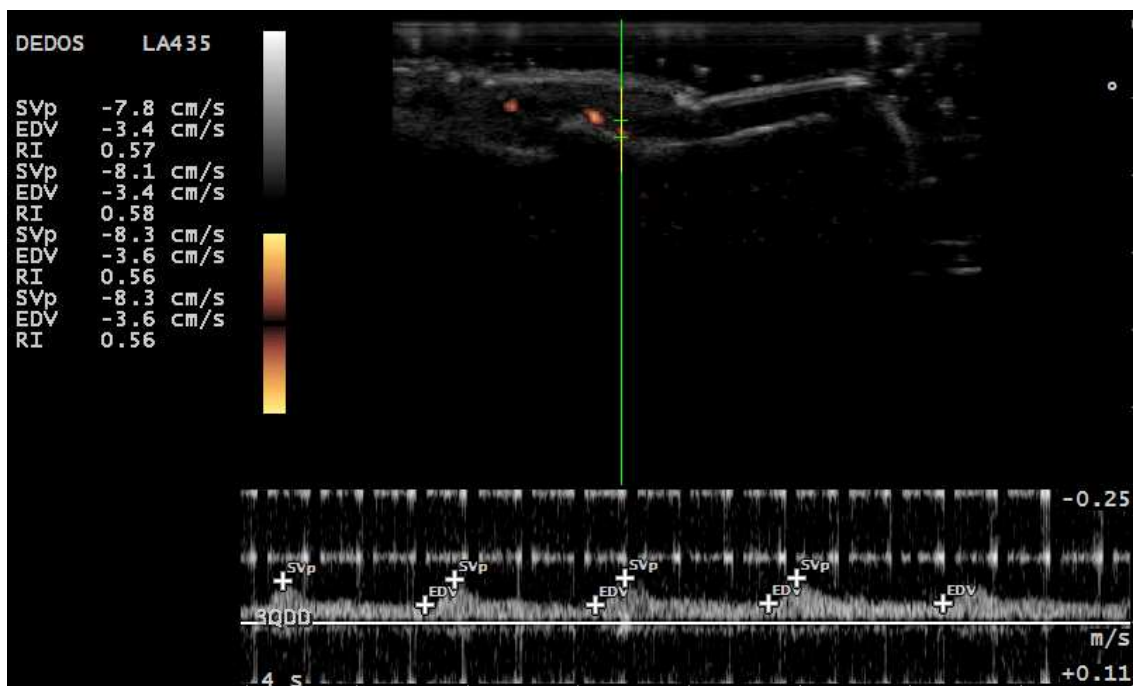


Figura 1. Medida do IR através do Doppler Espectral --> primeiramente posiciona-se o cursor na velocidade de fluxo máxima da sístole (SVp) e após, na velocidade de fluxo no final da diástole (EDV). O software realiza o cálculo final do IR com essas medidas.

Considerando-se que existem várias lacunas no conhecimento, por exemplo:

1. Como reconhecer inflamação no aparelho ungueal?
2. Inflamação no aparelho ungueal pode ser reflexo da inflamação na êntese IFD?
3. O IR informa sobre a presença de inflamação na unha?
4. Como diferenciar pacientes com Pso dos pacientes com APs que ainda não apresentam manifestações clínicas francas da doença?
5. Qual o significado da entesite ser mais prevalente nos pacientes com psoríase em relação aos controles?

Considerando-se especialmente a importância do diagnóstico precoce da APs para evitar perda de capacidade funcional, estudos que esclareçam uma pequena parte dessas lacunas podem contribuir para a construção de evidências mais sólidas para a distinção entre pacientes com Pso e pacientes com APs. Além disso, podem permitir o desenvolvimento de escalas e conjuntos de parâmetros padronizados que possam auxiliar na avaliação de inflamação local, adjacente ou sistêmica nesses pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estratégia de Busca e Seleção de Informação

Foi realizada busca nas bases: PUBMED, EMBASE e SCIELO com atualização em agosto de 2018. Os termos utilizados para a busca foram: “*Ultrasound*” e suas variantes e palavras correspondentes (“*Ultrasonography*”, “*Ultrasonographyc*”, “*Echography*”, “*Ecographyc*”); “*Doppler*”, “*Resistance Index*” ou “*Resistive Index*”; “*Nail*”, “*Psoriasis*” e “*Psoriatic Arthritis*”. Os termos foram procurados nos títulos, resumos ou palavras chave. Não foram estabelecidos limites de data ou de idioma. Após selecionados através dos títulos aqueles artigos/ resumos que poderiam tratar de ecografia ungueal nos pacientes com psoríase ou artrite psoriásica, foram lidos os resumos para selecionar os artigos que realmente tratavam sobre esse tema e que fossem artigos originais, não fossem artigos ou resumos de revisão.

A busca da combinação desses termos resultou em 80 artigos no PUBMED, 186 no EMBASE e 9 artigos na base SCIELO, dos quais, foram selecionados 19 do PUBMED, 31 do EMBASE (incluindo Resumos publicados) e 2 da SCIELO. Por fim, fizeram parte da Revisão do Assunto 32 artigos ou resumos originais.

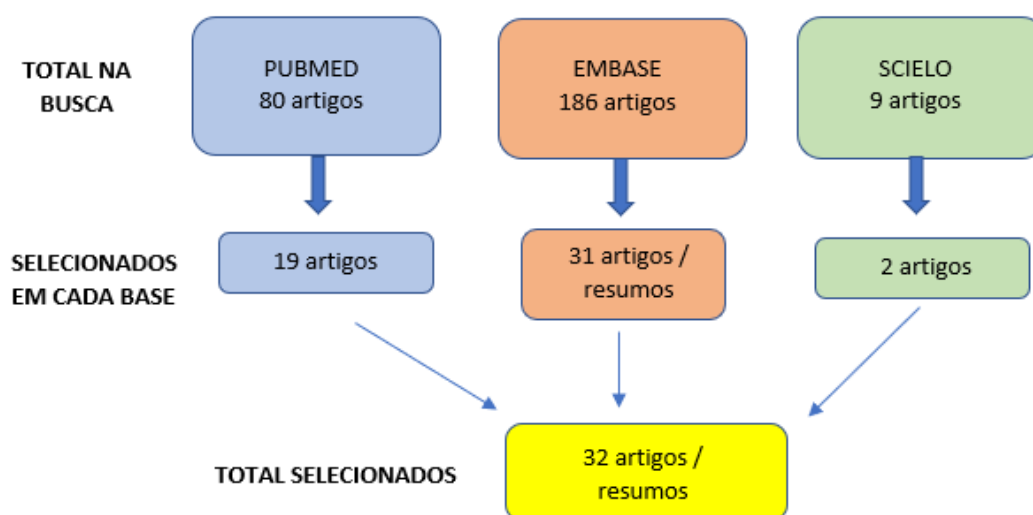


Figura 2: Estratégia de Busca e Seleção de Informações

2.2 Psoríase

A psoríase (Pso) é uma doença inflamatória crônica imunomediada, de base genética, com grande polimorfismo de expressão clínica. Sua prevalência estimada, de acordo com metanálise recente, variou entre 0,51% e 11,43% nos pacientes adultos e entre 0% a 1,37% nos pacientes pediátricos.²⁴⁻²⁷ A doença está relacionada com maior incidência de comorbidades do que na população em geral. Estudos mostram que a Pso é fator de risco independente para o desenvolvimento de diabetes mellitus (DM) e para eventos cardiovasculares maiores, principalmente nos pacientes com doença cutânea mais grave. Esses pacientes também apresentam maior incidência de doença inflamatória intestinal, uveíte, síndrome metabólica (assim como seus componentes separadamente), doença renal crônica, neoplasia (especialmente linfoma) e doenças psiquiátricas (principalmente depressão, ansiedade e ideação suicida)²⁸. Além disso, vários estudos relatam o impacto negativo da doença na qualidade de vida dos pacientes.^{29,30} Existem várias formas de apresentação da psoríase cutânea, entre elas, gutata, palmo-plantar, pustulosa, invertida e a mais comum, em placas.³¹

Na pele, na maioria dos casos, ela se apresenta como placas eritematosas, infiltradas, bem demarcadas, cobertas por escamas prateadas a brancas aderentes. As escamas são resultado de uma epiderme hiperproliferativa, com maturação prematura de queratinócitos e cornificação incompleta, com retenção de núcleos no estrato córneo (paraceratose). O índice mitótico dos queratinócitos basais é aumentado em comparação à pele normal. Como resultado, a epiderme é espessada (acantose), com papilas retas e alongadas. O infiltrado inflamatório da derme contribui para o espessamento da lesão, sendo esses dois achados características histológicas distintivas da doença. O infiltrado inflamatório consiste, principalmente, de células dendríticas, macrófagos e células T na derme e de neutrófilos com algumas células T na epiderme. O eritema das lesões é devido ao aumento do número de capilares tortuosos que alcançam a superfície cutânea. As lesões podem ser pruriginosas e ocorrem principalmente nas áreas de trauma frequente da pele (cotovelos, joelhos, região pré-tibial, couro cabeludo e região sacral).^{24,25} O diagnóstico da psoríase em geral é clínico, sendo o exame histopatológico necessário em casos atípicos. Identificam-se, no exame físico, as placas eritematoescamosas em localizações típicas (Figura 3) e o sinal de Auspitz ou do orvalho sangrante (Figura 4) pela curetagem metódica de Brocq.²⁴



Figura 3: Placas eritematoescamosas típicas da psoríase disponível em: Dermatology Information System from <http://www.dermis.net>



Figura 4. Sinal de Auspitz ou do Orvalho Sangrante após curetagem metódica de Brocq: múltiplos pequenos pontos de sangramento quando a escama é removida da placa.

Estudos populacionais demonstram maior incidência de psoríase em familiares de primeiro e segundo grau de pacientes com a doença, em comparação com a população em geral. Esse componente genético é corroborado por estudos que avaliam a ocorrência de psoríase em gêmeos, os quais mostram que entre os monozigóticos, a prevalência de psoríase é duas a três vezes maior do que nos heterozigóticos. Há evidências da influência genética na manifestação da doença, a qual é complexa e poligênica.²⁵

Estudos sobre a fisiopatogenia da psoríase vem ganhando destaque nas últimas décadas, visto o desenvolvimento dos medicamentos imunobiológicos. Sabe-se que há alteração tanto da imunidade inata quanto da imunidade adquirida. O melhor entendimento desses mecanismos permitiu o desenvolvimento de drogas que atuam em moléculas-alvo, otimizando os resultados e diminuindo os efeitos adversos dos tratamentos.^{25,26}

O adequado tratamento da psoríase deve ser individualizado, levando-se em conta a gravidade da doença, a superfície corporal comprometida, a localização da doença, a presença ou ausência de artrite psoriásica associada, o impacto da doença na qualidade de vida do paciente, a resposta aos tratamentos já utilizados e contraindicações às terapias possíveis.²⁴

2.3 Artrite Psoriásica

Mais de 30% dos pacientes com psoríase apresentam artrite psoriásica (APs), que se caracteriza por ser uma doença musculoesquelética inflamatória que acomete as articulações, ossos, sinóvia, ênteses, tendões, pele e unhas.^{32,33} Na maioria dos casos, a artrite ocorre entre os 40 e 50 anos, apesar de poder iniciar na infância ou em idosos.³⁴

Vários estudos demonstraram o risco aumentado de desenvolver APs nos pacientes com Pso acometendo o sulco interglúteo, o escalpo e as unhas, com razão de risco de aproximadamente 2, 4 e 3, respectivamente.^{35,36} Uma metanálise recente mostra relação entre presença de psoríase ungueal e artrite psoriásica (OR 2.92 (95% CI 2.34-3.64)).³⁷ Vários autores defendem a ideia de que o acometimento ungueal é concomitante à APs (uma forma de APs precoce) e não um fator de risco, fundamentados no argumento de que a presença de entesite é uma manifestação precoce de APs e nas evidências de que há íntima relação entre o aparato ungueal e a êntese IFD.^{34,35,38,39} Outros fatores de risco para o desenvolvimento de APs incluem acometimento cutâneo extenso pela psoríase, idade de início da psoríase (quanto mais cedo, maior o risco) e obesidade. Tabagismo não está bem estabelecido como fator de risco, sendo os resultados dos estudos contraditórios.⁴⁰

Em geral, a artrite se manifesta após o quadro cutâneo, com um intervalo médio de 10 anos entre elas. Porém, em 10 a 20% dos casos, a artrite pode preceder a psoríase ou manifestar-se concomitantemente.³² A doença é bastante polimórfica e pode se apresentar de 5 formas: oligoarticular, poliarticular, distal, mutilante e axial; as quais podem alternar durante o curso da doença. A apresentação mais comum é a oligoartrite assimétrica.^{33,41} Para fins didáticos, essa doença é agrupada junto com as Espondiloartropatias, visto dividir de características comuns a elas, inclusive a positividade para o HLA-B27.³³

A imunopatogênese da doença cutânea psoriásica que prediz desenvolvimento de APs (unhas e couro cabeludo) é fundamentalmente diferente da psoríase em placas. Por exemplo, o HLA-Cw0602, associado fortemente com a última, não tem associação com o desenvolvimento da APs ou de doença psoriásica ungueal, havendo inclusive uma relação negativa entre a presença desse HLA com as alterações da psoríase na unha e no escalpo.

Entre os subtipos de APs, os tipos de HLA parecem variar, assim como entre as diferentes formas de evolução dos pacientes com APs.³⁹

Para acessar a grande variabilidade de apresentações da APs, é utilizado o *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) (Anexo I), que combina achados articulares e extra-articulares (entre eles a presença de alterações ungueais relacionadas à psoríase) com história pessoal ou familiar (até segundo grau) de psoríase. Esse não é um escore diagnóstico, mas apresenta boa sensibilidade e especificidade para, juntamente com os achados clínicos e de imagem, identificar pacientes com APs.⁴²

Há evidências de que a artrite psoriásica causa destruição óssea e articular e deformidade em 40 a 60% dos pacientes, com consequente prejuízo funcional, diminuição da qualidade de vida, desajuste psicossocial e aumento do risco de morte, quando comparado com a população geral (resultado da inflamação crônica e suas consequências).^{43,44} Foi mostrado que um atraso de 6 meses no diagnóstico da APs contribui para a piora radiológica e da evolução funcional a longo prazo.^{45,46} Além disso, as doenças sistêmicas crônicas relacionadas à Pso citadas anteriormente afetam mais frequentemente os paciente com APs. Por isso, identificação precoce de pacientes que tendem à evolução radiológica rápida é importante para iniciar o mais rápido possível tratamento agressivo a fim de prevenir dano articular irreversível.⁴⁷

A entesite é um achado comum em todas as espondiloartrites, mas ocorre mais comumente na APs, ela ocorre em 48% dos pacientes com APs e pode ser a única manifestação da doença, por isso é considerada um achado maior que sustenta o diagnóstico. Acredita-se que a entesite seja a lesão inicial em muitos ou até na maioria dos pacientes com APs.⁴⁸

2.4 Êntese e Entesite

O termo êntese é derivado do Grego antigo. Ênteses são as estruturas de ligação do tendão, ligamento, fascia ou cápsula articular ao osso.^{49,50} Elas não apenas estabilizam essa conexão, mas também atenuam a transmissão de forças mecânicas aplicadas sobre as estruturas. Essa função de atenuação é possível graças às propriedades tissulares únicas da êntese, que surge de uma transição gradual do tecido tendíneo ou ligamentar para o tecido ósseo, bem como de características específicas do osso cortical que permitem uma conexão robusta.⁵¹ O conhecimento da microanatomia dessas estruturas é importante para o entendimento da sua função. A zona de transição entre o tendão e o osso precisa ter uma espessura crítica em torno de 500 µm e nesse local, a orientação das fibras do tendão é distinta, com diminuição do conteúdo de colágeno, o que permite a transdução fisiológica da

força. A região de transição é única porque contém áreas ricas em fibras entremeadas por fibroblastos e áreas de condrócitos com matriz cartilaginosa.⁵² O tecido nessa área entre o tendão e o osso é também conhecido como fibrocartilagem.⁴⁹ A mistura de elementos de tecido fibroso com tecido cartilaginoso proporciona ao mesmo tempo rigidez e elasticidade, as quais são necessárias para atenuar as forças mecânicas nas ênteses. Nas proximidades da superfície óssea, a fibrocartilagem é então mineralizada antes da transição para o osso. Além disso, o osso nos locais da êntese é fino e poroso, com vasos sanguíneos emergindo da medula óssea vizinha, possibilitando o suprimento nutricional das ênteses.⁵³

A êntese saudável é avascular, porém, com o envelhecimento, ela se torna vascular, provavelmente em resposta ao microdano sofrido frequentemente, com o objetivo de reparo tecidual.⁵⁴

A êntese vem sendo considerada um órgão, formado por mais do que apenas o ponto de ligação, compreendendo também fibrocartilagem, bursa, coxim gorduroso, ligações ósseas adjacentes e fascia; em muitos locais, a êntese está associada anatômica e funcionalmente à sinóvia, formando um órgão distinto, o complexo sinovio-entesal. Esse órgão se adapta a fim de dissipar o estresse mecânico nos tecidos, com isso, o processo inflamatório que atinge a êntese não se restringe ao ponto de inserção, mas se propaga para as estruturas vizinhas.⁵⁵

55-57

A patologia da êntese é denominada entesopatia, enquanto que sua inflamação é chamada entesite. Acredita-se que a entesite possa se desenvolver devido a uma espondiloartropatia, secundária a doenças metabólicas ou endocrinológicas ou secundária a microtraumas.⁵⁸ Vários estudos mostram que o estresse mecânico é um fator central na indução de entesite. Por isso, a entesite atinge primeiramente os membros inferiores, que estão expostos a forças mecânicas maiores.⁵⁹ Apesar de entesite ser critério diagnóstico para APs, não há consenso sobre número de ênteses a serem avaliadas, nem os critérios de entesite a serem considerados. Também não há consenso quanto a quais desses critérios poderiam prever o desenvolvimento futuro de APs.⁶⁰

2.5 Relação de Entesite e Artrite Psoriásica

Muitos autores defendem que a entesite é a lesão inicial da APs e que o desencadeante principal da entesite seja uma resposta anormal (como ocorre na pele, no fenômeno de Koebner) ao estresse mecânico frequentemente sofrido no local das ênteses, que provoca um ciclo perene de microdano e reparo.^{48,54,57,61}

A razão pela qual os pacientes com APs e espondiloartropatias são mais suscetíveis ao desenvolvimento de entesite não está totalmente clara. Não há evidências de que a

entesite nessas doenças ocorra de forma diferente daquela desencadeada por sobrecarga mecânica. Uma das hipóteses é a de que o limiar para desencadear inflamação da êntese é menor nos pacientes psoriásicos, o que permitiria o desenvolvimento de entesite, mesmo com pouco ou sem estresse mecânico. Processo similar ocorre na pele dos pacientes com psoríase, o fenômeno de Koebner, que é uma reação inflamatória persistente e exagerada da pele à irritação por agentes mecânicos. A explicação para esse baixo limiar de resposta ao estresse mecânico nos pacientes com APs e espondiloartropatias ainda não está clara. Explicações potenciais incluem fatores genéticos, como genes do MHC classe I e polimorfismo na IL23R, que levam ao aumento e prolongamento da ativação imune, além da possibilidade de alteração da função de barreira cutânea devido à psoríase clínica ou subclínica concomitante (na APs) e colite (nas espondiloartropatias), resultando em exposição aumentada ao estresse microbiano e em resposta imune prolongada.⁵²

Pela dificuldade de reconhecimento de sinais de entesite ao exame clínico, os exames de imagem, como ressonância magnética (RNM) e ultrassonografia (US) estão ganhando espaço no diagnóstico dessa condição.^{62,63} O EULAR (*The European League Against Rheumatism*) recomenda o uso desses exames de imagem para o diagnóstico de entesite nas Espondiloartropatias.⁶⁴

Nos últimos anos, o estudo da presença de entesite subclínica entre os pacientes com Pso cutânea desperta o interesse de vários autores. Sabe-se que a entesite é a marca da APs e pode ser o primeiro sinal da doença, mesmo que não haja sintomas. Porém, a relação de causalidade entre presença de entesite subclínica nos pacientes com Pso e desenvolvimento de APs ainda não está estabelecida e há a necessidade de estudos prospectivos, com amostras maiores para que essa questão seja esclarecida.

Muitos autores estudaram a prevalência de entesite subclínica entre os pacientes com Pso, demonstrando que esses pacientes apresentam maior frequência de entesite, quando comparados com controles saudáveis. A maioria dos autores estudou ênteses dos membros inferiores (MMII).^{7,9,65-68}

De Filipis *et al.* avaliaram, além das inserções do tendão de Aquiles, os tendões extensores de todos os quirodáctilos, demonstrando também maior prevalência de entesite entre os pacientes com Pso sem sinais ou sintomas de entesopatia clínica.⁶⁹ Bandinelli *et al.* estudaram, em 2013, 92 pacientes com diagnóstico de APs há menos de 1 ano, através de exame clínico e de PD nas ênteses dos MMII. A avaliação US revelou maior prevalência de entesopatia que a avaliação clínica, demonstrando que esses pacientes apresentam entesopatia subclínica.¹⁰

2.6 Relação Êntese/Entesite e Unha na Artrite Psoriásica

Estudos com RNM e histopatologia demonstraram que há fibras do tendão extensor da falange distal que são fusionadas com a matriz ungueal. Fibras desse mesmo tendão se dividem e se fundem com o periósteo sobre a falange terminal, que é conectada ao leito ungueal, ancorando indiretamente a êntese ao osso da falange. (Figura 5) ^{4,5,71} Além disso, a lâmina ungueal também se funde com os ligamentos colaterais da falange distal, o que estabiliza as margens laterais da unha. (Figura 6) Por isso, muitos autores consideram que a unha faz parte do sistema musculoesquelético.⁵ Devido a essa relação íntima do aparato ungueal com a êntese, acredita-se que inflamação na êntese interfalangeana distal (IFD) reflita em acometimento também do aparato ungueal,⁵⁵ o que explicaria porque pacientes com acometimento ungueal pela psoríase teriam maior probabilidade de desenvolverem APs que os pacientes sem esse achado.^{35,36,70}

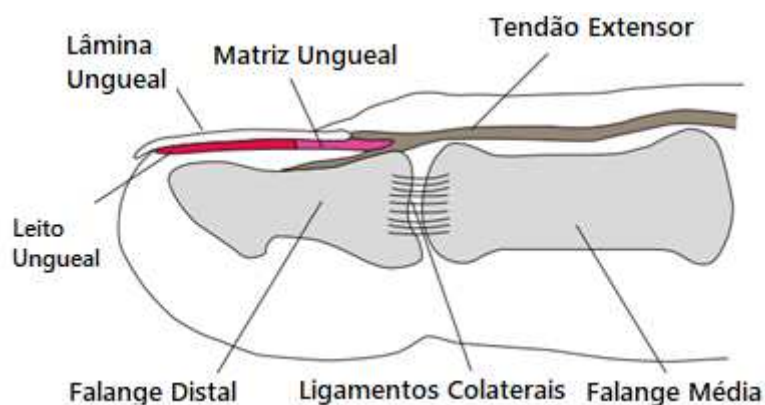


Figura 5: Relação entre a êntese do tendão extensor ao nível da articulação Interfalangeana Distal e a Matriz Ungueal⁷¹

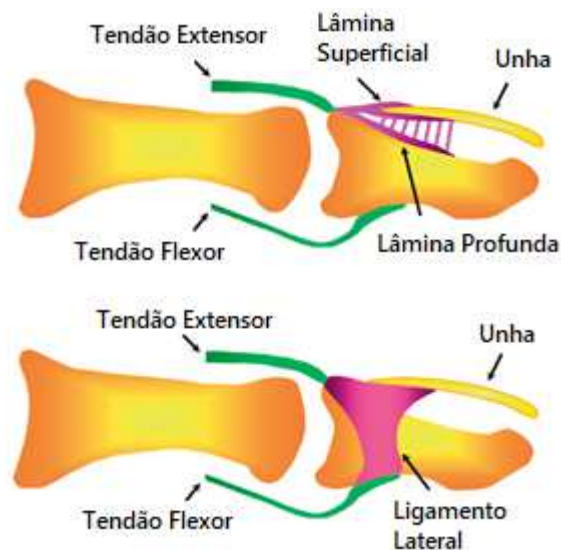


Figura 6: Relação entre unha, êntese, periósteo e ligamentos : a) Representação de corte sagital medial, atravessando a articulação Interfalangeana Distal (IFD) com fibras do tendão extensor se inserindo como uma lâmina superficial no dorso da articulação DIP. Uma lâmina profunda também formada pela extensão do tendão forma um periósteo espesso no dorso da falange distal. Cordões de fibras ligam a lâmina ungueal ao periósteo. b) Corte sagital mais lateral da articulação IFD, com a lâmina lateral ligando a lateral da matriz ungueal ao tendão flexor . A lâmina lateral corresponde ao ligamento colateral.⁵

A teoria de que a entesite IFD seria causada por um tipo de fenômeno de Koebner profundo ganha força com estudos que mostram que as lesões psoriásicas nas unhas são mais comuns na mão dominante e em locais de microtraumas frequentes, como se fatores locais, relacionados ao trauma, fossem a chave para desencadear a doença ungueal. Entretanto, existem também fatores genéticos envolvidos no processo, que predisõem alguns pacientes a desencadarem esse tipo de lesão ao serem submetidos a microtraumas ungueais. Ainda são necessários estudos que elucidem esses fatores genéticos.^{11,39}

Em estudo com RNM, foi demonstrado que 95,7% dos pacientes com APs, mesmo aqueles sem acometimento ungueal clínico, apresentavam alterações ungueais no exame de imagem. Esse achado sempre estava associado com inflamação na falange distal (local de êntese), mas não necessariamente com alteração da articulação IFD.⁶ Alguns estudos demonstram essa relação entre entesopatia na êntese do tendão extensor IFD (sem artrite) e alterações ungueais^{12,72}

Ash *et al.* estudaram, em 2012, a relação de psoríase ungueal com entesite sistêmica em 46 pacientes com Pso (31 com acometimento clínico ungueal) e 21 controles pareados. Oitocentas e quatro ênteses foram estudadas, tanto dos MMII quanto dos membros superiores MMSS (êntese da articulação IFD não foi estudada). Foram considerados os critérios do OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*) para definir entesite na avaliação

ultrassonográfica. Os pacientes com psoríase apresentaram índices mais altos de entesite. Entre os pacientes com psoríase, os escores de inflamação foram maiores naqueles com acometimento clínico ungueal. O mNAPSI (*modified Nail Psoriasis Severity Index*) relacionou-se tanto com os índices de inflamação quanto com os índices de cronicidade. Não houve relação entre o PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) e entesite.¹¹

2.6.1 Entesite Interfalangeana Distal e Acometimento Ungueal

A partir dos estudos que demonstraram a íntima relação entre unha e êntese do tendão extensor da falange distal^{4,73} e da inclusão da unha como parte do sistema musculoesquelético⁵, cada vez mais vem sendo estudada a relação entre entesite IFD e o acometimento clínico ou subclínico ungueal.

Em 2003, Kane *et al.* já demonstraram a relação entre a presença de onicodistrofia clínica e acometimento da articulação IFD. Esses autores avaliaram os pacientes através de exame físico, exames laboratoriais e radiografias.⁷⁴

Tan *et al.* demonstraram em estudo com RNM, que os pacientes com APs apresentavam inflamação mais intensa nos ligamentos colaterais e no tendão extensor, assim como alterações mais graves nas inserções entesais nas articulações IFD correspondentes, comparados a pacientes com osteoartrite e pacientes de grupo controle. Nas imagens, foi observado aumento significativamente maior das estruturas extracapsulares, assim como alterações do leito ungueal e edema difuso do osso, sem alteração da cartilagem. Os autores demonstraram que devido à proximidade e relação anatômica, geralmente havia alteração do leito ungueal concomitante às alterações inflamatórias na êntese de IFD. Diferente das alterações inflamatórias na osteoartrite, essas mesmas alterações nos pacientes com APs se estendem por toda a região, acometendo medula óssea, tecidos extracapsulares e o leito ungueal adjacentes.⁴

El Miedany *et al.* realizaram estudo, em 2014, com 126 pacientes com APs e 112 pacientes com Pso, avaliados nos tempos 0, 6 e 12 meses, em relação à presença de sinovite/dano articular, entesite e onicopatia. Na avaliação US de onicopatia, foram considerados: alteração na aparência trilaminar, entesopatia do tendão extensor da articulação IFD e aumento da vascularização no leito ungueal. O espessamento do tendão extensor foi mais frequente em pacientes com acometimento clínico ungueal comparado com indivíduos sem esse achado, tanto no grupo APs quanto no Pso. Os autores demonstraram, além da íntima relação entre acometimento clínico ungueal e entesite IFD, que a presença de

onicopatia foi associada com maior risco de progressão para artrite (OR 2.25), com dano estrutural articular (OR 2.30) e com surgimento de APs em idade mais precoce. A importância desse estudo é de ser o primeiro prospectivo que aponta para o acometimento ungueal e da êntese IFD como sinal de progressão para APs.⁷⁵

Acosta *et al.*, em 2017, verificaram a relação entre acometimento ungueal e entesite IFD em 56 pacientes com APs e 54 pacientes com Pso. Eles verificaram que existe prevalência significativamente maior de entesopatia do tendão extensor IFD nos pacientes com acometimento ungueal clínico tanto nos pacientes com Pso quanto naqueles com APs. Não houve relação entre acometimento ungueal e presença de sinovite na articulação IFD, diferente do que foi encontrado por Moya *et al.*^{12,18} Acosta *et al.* comprovaram a relação entre entesite IFD e onicopatia clínica, porém, não conseguiram comprovar a relação da última com o grau de entesite sistêmica, como Gutierrez, Ash e Gisondi fizeram anteriormente.^{8,11,66} Talvez a explicação desse achado seja por terem estudado apenas a êntese IFD, enquanto os outros autores estudaram ênteses dos MMII. A demonstração da presença de entesite subclínica em pacientes com Pso favorece a teoria de que a entesite pode evoluir para sinovite e, eventualmente, para APs.¹²

No estudo de Moya *et al.*, 2018, as unhas dos pacientes com entesopatia subclínica apresentavam maior NAPSI e mais alterações US, corroborando a relação entre entesopatia do tendão extensor do quirodáctilo e acometimento ungueal. Os pacientes com e sem entesopatia assintomática do tendão extensor do quirodáctilo não apresentaram diferença estatisticamente significativa nas alterações US do tendão de Aquilles.¹⁸

Lai *et al.*, (2016) estudaram 45 pacientes com APs , 450 unhas (todas das mãos) usando regressão logística e demonstraram que onicopatia foi o fator mais significativamente associado com artrite IFD (OR 9,7), após correção por alguns fatores confundidores. Além disso, demonstraram que a presença de artrite IFD no dígito estava relacionada com maiores índices de mNAPSI no mesmo dígito. Um dos diferenciais desse estudo foi o fato de ter avaliado a relação entre o grau de acometimento da IFD e a presença de onicopatia em cada dígito individualmente, diferente de autores anteriores que avaliaram essa relação de forma mais geral.⁷⁶

Em 2012, Aydin *et al.* avaliaram 86 pacientes (169 unhas) com Pso e 20 controles saudáveis (40 unhas) por US ungueal e da articulação IFD. Foi escolhida a unha mais acometida e a unha homóloga contralateral para avaliação. O espessamento da inserção do tendão extensor na IFD foi maior entre os pacientes que apresentavam alguma anormalidade ungueal à avaliação clínica ou ultrassonográfica comparado aos pacientes sem acometimento ungueal tanto naqueles com psoríase cutânea, quanto nos com APs. Esse espessamento

também foi maior nos dígitos em que existia acometimento clínico da unha adjacente. Esse estudo não avaliou Doppler, apenas Escala de Cinza (Greyscale GS).⁷²

Em 2016, Arbault *et al.* analisaram os dados de 27 pacientes com APs para determinar a viabilidade, a confiabilidade e a validade da US na avaliação das unhas dos pacientes com Pso e APs. Foram medidos 8 parâmetros, em relação à avaliação da articulação IFD, da placa, da matriz e do leito ungueais. A avaliação foi realizada com GS e *Power Doppler* (PD). A presença de sinovite na articulação IFD apresentou correlação com o Doppler da matriz ungueal ($r=0,37$).¹⁶

No mesmo ano, Castellanos *et al.* realizaram estudo em 90 pacientes com Pso para avaliar a presença de entesopatia na articulação IFD e sua relação com onicopatia. Foi realizado US da articulação, as unhas foram avaliadas clinicamente apenas. Eles concluíram que os pacientes com acometimento ungueal clínico apresentavam mais entesopatia, contudo, na curva ROC, a possibilidade de alteração ungueal ser sinal de entesopatia, apresentou baixa sensibilidade (S) e especificidade (E). O mesmo estudo também evidenciou correlação positiva entre *target* NAPSI (versão do *Nail Psoriasis Severity Index* – NAPSI - na qual o escore é medido na unha acometida apenas) e a presença de entesopatia.⁶⁰

Ao contrário dos estudos anteriores^{18,60,72,76}, Klaassen *et al.* não confirmaram a maior prevalência de entesite subclínica nos dígitos onde há acometimento ungueal. Porém, encontraram maior nível de entesopatia nas ênteses radiais dos pacientes com comprometimento clínico ungueal em relação àqueles sem lesões aparentes. Nesse estudo, foram avaliados 54 pacientes com Pso e acometimento ungueal, 32 pacientes com Pso sem acometimento ungueal e 32 controles saudáveis.⁷⁷

Tendo em vista os achados expostos, considerando a íntima relação anatômica entre unha e êntese, a relação entre presença de entesite IFD e de acometimento clínico ou subclínico ungueal e sabendo-se que os pacientes com Pso apresentam maior prevalência de entesite subclínica que os controles, talvez o acometimento ungueal clínico ou ultrassonográfico e a entesite IFD possam ser uma forma de APs precoce ou um sinal de futuro desenvolvimento de APs.

2.7 Acometimento Ungueal na Psoríase e na Artrite Psoriásica

A incidência de alterações ungueais na psoríase varia de 40 a 50%. Acredita-se que, durante a vida, 80 a 90% dos pacientes apresentarão, em algum momento da evolução da doença, alterações ungueais. Entre os casos mais graves, a prevalência é maior, chegando a 90% na APs. Em aproximadamente 5% dos pacientes, o acometimento da unha precede as

manifestações cutâneas da doença. Geralmente ocorre a partir dos 40 anos, afeta mais as unhas das mãos do que as dos pés, sendo a mão dominante mais acometida.^{71,78}

Existem diversas formas de manifestação da doença psoriásica na unha, afetando diferentes estruturas. A leuconíquia, *pittings* (depressões cupuliformes na lâmina ungueal) e *crumbling* (destruição da estrutura normal da lâmina ungueal) são consequências de alterações na matriz ungueal (Figura 7). A onicólise, as manchas salmão ou manchas de óleo, a hiperqueratose subungueal e as hemorragias em lascas são reflexo de alterações do leito ungueal. (Figura 8)⁷⁹

Cada uma das alterações é causada por um processo único. A perda de queratinócitos anormais situados na placa ungueal à medida que ela cresce passado a cutícula deixa *pittings* em seu lugar. A leuconíquia são manchas brancas na lâmina ungueal, resultantes da inflamação na porção média da matriz. Se a inflamação na matriz for grave, ocorre desfiguração ou destruição da lâmina ungueal (*crumbling*). Pontos vermelhos na lúnula são consequência do aumento do fluxo sanguíneo na matriz ungueal. As manchas de óleo refletem o aumento da concentração de células mortas ou danificadas, assim como de fluido proteináceo. Inflamação na ponta da unha provoca seu descolamento (onicólise). A hiperqueratose subungueal é causada pelo aumento da queratinização no leito ungueal, produzindo espessamento. À medida que a unha cresce, vasos sanguíneos frágeis do leito ungueal podem ser irritados, determinando extravasamento de sangue, o que resulta em manchas lineares vermelhas ou purpúricas ou hemorragias em lasca.^{78 79}



Figura 7: Onicopatia secundária ao acometimento da Matriz Ungueal – a) *Pittings* ou depressões cupuliformes, b) Leuconíquia, c) Destruição da lâmina ungueal, d) Pontos Vermelhos na lúnula e) Onicorrexe Rugosa⁷⁹



Figura 8: Onicopatia secundária ao acometimento do leito ungueal: a) Manchas de óleo, b) Onicólise, c) Hiperceratose subungueal, d) Hemorragias em lasca⁷⁹

A avaliação da gravidade do acometimento ungueal ainda é um ponto em discussão. Os índices existentes não são satisfatórios, porém, visto a necessidade de utilizar um escore para realizar a padronização da avaliação do acometimento clínico ungueal, optou-se nesse estudo pelo NAPSI. Essa escolha é justificada pelo uso desse índice na maioria dos estudos, permitindo comparação entre eles e também pelo fato de esse índice ter-se mostrado mais fidedigno do que o NAPSI modificado (mNAPSI) e *Target* NAPSI, de acordo com revisão sistemática realizada para avaliar os índices de classificação de gravidade do acometimento clínico ungueal.⁸⁰

Para classificação do NAPSI, cada unha do paciente é dividida em 4 quadrantes iguais por uma linha imaginária horizontal e outra vertical. Para cada quadrante de cada uma das unhas, é realizado um escore de alterações da matriz ungueal e um de alterações do leito ungueal, numa escala de 0 a 4 para cada um desses escores (0= sem alterações nos 4 quadrantes; 1= alteração presente em 1 quadrante; 2= presente em 2 quadrantes; 3= presente em 4 quadrantes). Cada unha pode ter, portanto, um escore que varia de 0 a 8. São consideradas alterações da matriz ungueal: pitting, leuconiquia, pontos vermelhos na lúnula e *crumbling*. As alterações do leito avaliadas são: onicólise, hemorragias em lasca, hiperkeratose subungueal e manchas de óleo. O valor do NAPSI para as 10 unhas dos quirodáctilos (QD) varia de 0 a 80.⁸¹

Quando avaliadas as alterações ungueais mais frequentes apresentadas pelos pacientes com psoríase cutânea (com ou sem artrite), não há consenso sobre qual é a alteração mais prevalente, porém, estudo brasileiro de 2014 realizado por Schons *et al.* demonstrou onicólise como sendo o achado mais prevalente, presente em 80% dos pacientes com psoríase. Por ter sido realizado no mesmo estado da federação onde foi realizado o presente estudo, talvez essa prevalência corresponda de forma mais fidedigna ao tipo de alterações ungueais mais frequentemente encontrado nos pacientes avaliados no presente estudo.⁸² Em relação às alterações mais frequentes relacionadas à APs, os estudos ainda são contraditórios. Sandre *et al.* encontraram a onicólise e *pitting* como sendo o achado mais frequente relatado nas publicações até 2015.⁸³ Já Lai *et al.* encontraram a onicólise e o *crumbling* como tendo relação estatisticamente significativa com artrite ou entesite IFD.⁷⁶ Estudos adicionais devem ser conduzidos para elucidar qual grupo de alterações (se do leito ou se da matriz ungueal) estão mais associadas à APs, a fim de facilitar o diagnóstico e esclarecer a relação entre inflamação ungueal e entesite subclínica.⁷⁹

2.8 Ultrassonografia

A US vem sendo utilizada na Medicina desde a década de 1950, ganhando espaço e sendo integrada no dia-a-dia da avaliação dos pacientes das mais diversas especialidades.⁸⁴ Ela possibilita melhorar a acurácia diagnóstica e a precisão de muitos procedimentos, além de permitir o acompanhamento da evolução do paciente, seja no pré- e pós-operatório ou ao longo de um tratamento clínico, admitindo inclusive a comparação objetiva dos efeitos de diferentes tratamentos. Adicionalmente, esse método de aquisição de imagem é seguro, não expõe o paciente à radiação, é barato, rápido, disponível (por seus aparelhos cada vez menores e portáteis), não invasivo e pode ser repetido quantas vezes forem necessárias.⁸⁵⁻⁸⁷ Em contrapartida, a prática e o aperfeiçoamento do profissional que utiliza a US na sua rotina precisam ser constantes, visto que é um método cuja qualidade da imagem e interpretação é operador dependente.⁸⁸

O ultrassom é um som acima do espectro acústico audível. O ouvido humano é capaz de ouvir sons em frequências entre 20 a 20.000 Hertz (Hz). As frequências de US utilizadas na medicina são de 2.000.000 Hz (2MHz) a 50.000.000 Hz (50MHz). Frequência e comprimento da onda sonora são inversamente proporcionais. Ondas de maior frequência penetram menos, sendo ideais para avaliação de estruturas superficiais, além disso, proporcionam melhor resolução de imagem do que ondas de menores frequências. Por isso, o surgimento dos transdutores de alta frequência permitiram a utilização da US na

Dermatologia e Reumatologia, por proporcionar imagens com alta resolução de estruturas muito superficiais como pele, unhas, tendões, entre outras.⁸⁹

A imagem ultrassonográfica é formada a partir da decodificação, por um *software*, dos sinais elétricos produzidos pelo transdutor de acordo com as ondas sonoras de ultrassom refletidas pelo tecido. Ou seja, o transdutor emite ondas sonoras, que se propagam através dos diferentes tecidos, sendo que cada um tem a sua impedância, o que produz graus de reflexão diferentes, produzindo imagens mais ou menos ecogênicas, de acordo com sua constituição. A reflexão da onda sonora pelos tecidos é captada pelo transdutor, que a transforma em sinais elétricos. A onda sonora é emitida de forma intermitente, sendo que a captação das ondas refletidas ocorre no intervalo entre as emissões de ondas.^{86,87,90}

O transdutor consiste em uma estrutura com cristais de titanato zirconato de chumbo, que são cristais piezoelétricos, ou seja, transformam potenciais em vibração mecânica e vice-versa. Toda vez que uma corrente elétrica passa pelos cristais, a estrutura gera um pulso de ultrassom; quando o transdutor recebe uma onda de ultrassom, a mesma movimenta os cristais, gerando uma voltagem na superfície do transdutor. O limite entre dois tecidos é chamado interface acústica. Como existe uma interface entre o ar e a pele, é necessário aplicar gel sobre a pele com impedância similar a dos tecidos, caso contrário, apenas 0,1% da energia incidente seria transmitida para a pele e tecidos e 99,9% seria refletida na superfície cutânea.⁸⁹

A US pode ser realizada em diversos modos, cada qual para caracterizar aspectos diferentes da mesma doença ou estrutura. Alguns dos modos existentes são: Escala de Cinza (*Grayscale - GS*), *Color Doppler*, *Power Doppler (PD)*, *Doppler Espectral (DE)*, imagens em 3D e elastografia.⁸⁶

2.8.1 Escala de Cinza

O modo GS se limita a definir os limites entre os tecidos e estruturas, diferenciando fluido de sólido. A ecogenicidade de um tecido é a sua capacidade de refletir ou transmitir ondas de US no contexto dos tecidos adjacentes e é determinada pela sua impedância: quanto maior, maior o brilho do tecido na imagem. Uma estrutura pode ser: anecóica (preta), hipocóica (cinza-escuro) ou hiperecóica (branca). Ossos são traduzidos em imagens com margens brancas (hiperecóicas), cartilagens são bandas anecóicas ou hipocóicas acima do osso. Coleções fluidas são representadas por figuras anecoicas ou hipocóicas.^{89 91}

2.8.2 Doppler

O modo Doppler é baseado no princípio Doppler, que afirma que as ondas sonoras aumentam sua frequência quando refletidas por objetos (ex: hemáceas) que se movem em direção ao transdutor e diminuem quando refletidas por objetos que se afastam. A informação do Doppler é integrada à imagem GS como um sinal colorido. Esse sinal indica a direção do fluxo. Sinais vermelhos indicam fluxo que se direciona ao transdutor e sinais azuis indicam fluxos que se afastam do transdutor.²

O *Power Doppler* (PD) aumenta a sensibilidade da máquina, particularmente para vasos pequenos e de fluxo sanguíneo lento. Ele revela hiperemia em tecidos inflamados, além de diferenciar entre cistos, linfonodos e vasos sanguíneos. A diferença é que o *Color Doppler* fornece informações a respeito de velocidade e direção de fluxo das hemáceas, enquanto o PD demonstra a amplitude do sinal Doppler, determinado pelo volume de sangue presente. Por isso, o *Color Doppler* se adapta à avaliação de fluxos de alta velocidade em grandes vasos e o PD é melhor utilizado para acessar fluxos de baixa velocidade em pequenos vasos.²

2.8.3 Doppler Espectral e Índice de Resistência

Acredita-se que o grau de inflamação de um local pode ser quantificado através do DE. Essa ferramenta permite avaliar características do fluxo sanguíneo, como aceleração, velocidade, direção e índice de resistência (IR), além de diferenciar o componente sistólico do diastólico. As características do fluxo podem permitir a detecção de pequenas alterações que não puderam ser verificadas no PD.¹³

O IR é obtido através da fórmula $(Q_s - Q_d) / Q_s$, onde Q_s representa o pico de velocidade de fluxo na sístole e Q_d corresponde à velocidade de fluxo no final da diástole.^{13,19} (Figura 1) Esse cálculo é feito automaticamente pelo *software* do ecógrafo. Nas estruturas musculoesqueléticas, valores baixos de IR significam baixa resistência ao fluxo, o que indica neovascularização e inflamação (aumento da permeabilidade dos vasos e vasodilatação), enquanto valores altos traduzem alta resistência, o que é normal nessas estruturas.^{19,22} O IR pode assumir valores maiores que 1,00 em vasos onde há reversão de fluxo durante a diástole (normal nos tecidos musculoesqueléticos). Nos estudos de IR na Reumatologia, a maior parte

dos autores considera a medida de um lado da linha de base e ignoram os valores negativos do fluxo diastólico, limitando o valor do IR ao máximo de 1,00. Isso porque são analisados pequenos vasos, onde artérias e veias são escaneadas simultaneamente, geralmente com o sinal arterial de um lado da linha de base e o venoso no lado contrário. Portanto, os valores de IR variam de 0 a 1, sendo que 0 significa um fluxo totalmente sem resistência e 1 fluxo com máxima resistência.^{13,19,92}

Resistência (R) ao fluxo sanguíneo é determinada por 3 variáveis: 1) diâmetro do vaso (r), comprimento do vaso (L) e pela viscosidade do sangue (n). A expressão que descreve a resistência de um vaso é: $R = (L \cdot n) / r^4$.⁹³ Nota-se, portanto, que o principal determinante da resistência ao fluxo é o diâmetro do vaso, ou seja, quanto mais vasodilatação, menor a resistência e vice-versa.

Em grandes artérias, baixas resistências são encontradas em estruturas que precisam de fluxo contínuo, inclusive na diástole, como na artéria umbilical e artéria renal em rim transplantado. Alto IR é visto em estruturas que conseguem funcionar mesmo com fluxo intermitente ou de acordo com a demanda. Exemplos de artérias de alta resistência são a facial, a femoral, e a mesentérica superior, onde a alta resistência impede o fluxo diastólico no repouso, enquanto baixa resistência permite aumentar o fluxo diastólico quando há aumento de atividade. O IR também é utilizado quando a direção do fluxo não pode ser identificada.⁹⁴

O IR tem sido utilizado em obstetrícia e em nefrologia para dar um valor numérico para o componente diastólico das artérias umbilicais e das artérias do rim transplantado. Nessas duas artérias, a resistência ao fluxo deve ser baixa, com fluxo presente durante todo o ciclo cardíaco. Aumento do IR nesses locais significa alteração patológica e precede o desaparecimento do fluxo diastólico.^{95 96}

Alguns fatores externos influenciam no valor do IR, dentre eles: tabagismo, temperatura ambiente, idade, exercício, Fenômeno de Raynaud, doença vascular grave, estenose arterial, pressão arterial e alguns medicamentos.⁹⁷, porém, não se tem dados na literatura sobre a influência desses fatores no IR de vasos de pequeno calibre, como no leito ungueal. Husein *et al.* não identificaram em seu estudo diferença de IR ungueal entre os sexos nem relação dos valores deste, com a idade.¹⁹

2.9 Ultrassonografia Ungueal

A avaliação ungueal por meio de US iniciou por volta de 1989. Na avaliação US, a unha pode ser dividida em três segmentos: lâmina ungueal, leito ungueal e matriz ungueal. ⁹⁹ (Figura 9)



Figura 9. Anatomia normal da unha na Escala de Cinza: a: dobra ungueal proximal, b: matriz ungueal, c: leito ungueal, d: placa dorsal, e: placa ventral, f: margem da falange distal

A lâmina ungueal é composta por duas placas (ventral e dorsal) que aparecem na escala de cinza como duas bandas hiperecóicas, separadas por um espaço virtual, que se apresenta como uma banda hipoeecóica. Devido à presença dessas três bandas, diz-se que a unha apresenta, na escala de cinza, um aspecto trilaminar. A avaliação desse aspecto é importante, visto que diversas situações, entre elas a psoríase, pode provocar alterações nessa estrutura. ⁹⁸

O leito ungueal é o espaço hipoeecóico localizado entre a margem da placa ventral ungueal e a margem da falange distal. Nesse local, podem ser identificados, mesmo em situações de ausência de doença, sinal de PD, porém, há aumento desse sinal em situações de inflamação local. ⁹⁸

A matriz ungueal está localizada abaixo da dobra ungueal proximal dando origem à lâmina ungueal. Sua continuidade forma o leito ungueal e, na ecografia, aparece como um espaço isoecóico (cinza claro).⁹⁸ Ainda é controversa a forma como se realiza a medida da matriz ungueal na avaliação US, por isso, os valores nos estudos variam muito e alguns não são comparáveis por realizarem essa medida de forma diferente. Certos autores medem essa estrutura no espaço entre a borda da falange distal e a linha levemente hiperecoica presente na região proximal da lâmina ungueal, abaixo da dobra ungueal proximal (Figura 10)¹⁶, outros

autores, realizam essa medida no espaço entre a borda da falange distal e a linha hiperecótica que representa a pele, na região da dobra ungueal proximal. (Figura 11) Para realizar nossa avaliação, utilizamos as orientações do grupo GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) 2016, que utiliza esse último método para medir a matriz ungueal.¹⁰⁰



Figura 10. Medidas da lâmina ungueal (1); leito ungueal (2) e matriz ungueal de acordo com Arbault et al. (3)¹⁶

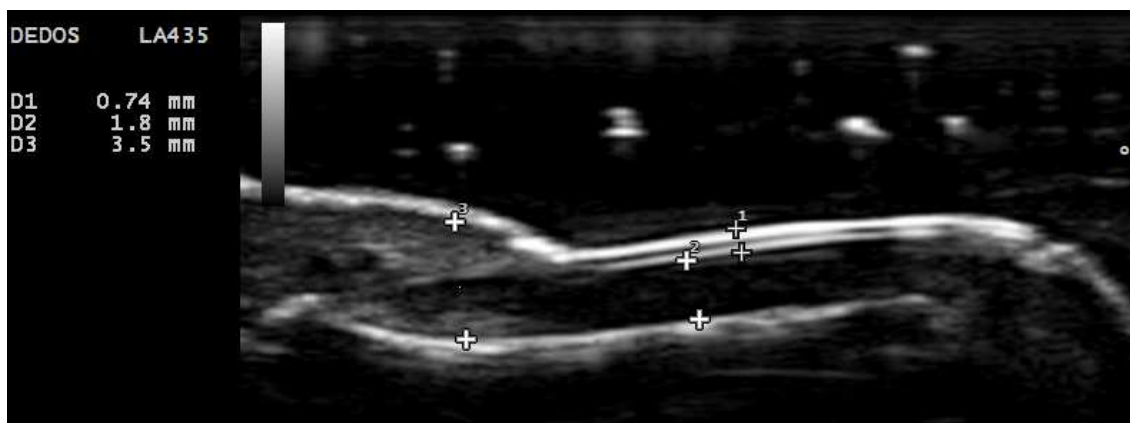


Figura 11. Medidas da lâmina ungueal (1), Leito ungueal (2) e Matriz ungueal conforme recomendado pelo GRAPPA 2016 (3)¹⁰⁰

2.10 Ultrassonografia Ungueal na Psoríase e na Artrite Psoriásica

2.10.1 Escala de Cinza

Em 2001, Wollina *et al.* iniciaram o estudo das características do aparato ungueal na Pso e APs através de avaliação ultrassonográfica pela GS das unhas de 37 pacientes com diferentes doenças dermatológicas e 34 controles saudáveis. Na época, esses autores mediram o volume ungueal, o volume da matriz ungueal e a espessura da lâmina ungueal. Foram avaliados 9 pacientes com psoríase, os quais não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controle nas medidas avaliadas. A medida da espessura ungueal variou entre 0.481 mm, no 1º QD direito e 0.397 mm no 5º QD esquerdo nos controles. ¹⁰¹

O interesse pelo estudo da US ungueal na doença psoriásica aumentou gradualmente. Em 2004, Wortsman *et al.* avaliaram as características da unha psoriásica por US. Foram estudados 6 pacientes com diagnóstico de psoríase cutânea e onicopatía psoriásica clínica e 9 controles saudáveis. Esse estudo classificou as alterações US morfológicas da estrutura trilaminar da lâmina ungueal na doença psoriásica em 4 tipos, em ordem de evolução ¹⁴(Figura 12):

- I. Comprometimento hiperecótico focal da placa ventral, sem acometimento da placa dorsal;
- II. Perda de definição das bordas da placa ventral, placa dorsal normal;
- III. Ambas as placas com aspecto ondulado;
- IV. Perda de definição de ambas as placas, com alteração total da estrutura trilaminar ungueal.

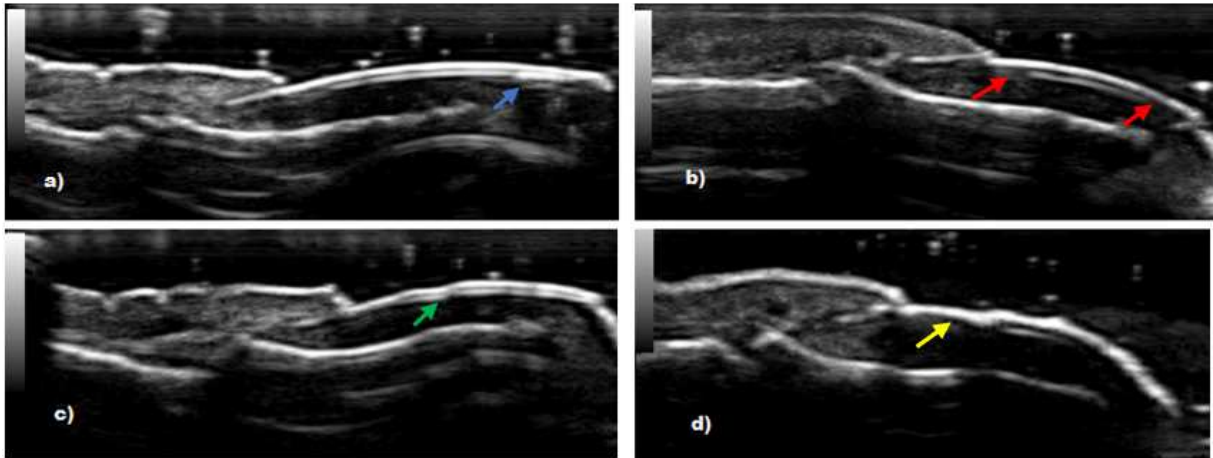


Figura 12. Classificação de Wortsman das alterações na Unha Psoriásica: a) Tipo I. Depósitos hiperecóicos na placa ventral (seta azul); b) Tipo II. perda de definição da placa ventral, sem alteração da placa dorsal (setas vermelhas); c) Tipo III. placas onduladas (seta verde); d) Tipo IV. Perda de definição de ambas as placas (seta amarela).

A publicação de Wortsman *et al.* tem grande importância na caracterização das alterações da estrutura trilaminar nos pacientes com doença psoriásica porque foi a primeira a classificá-las, sendo utilizada como parâmetro na avaliação US da estrutura trilaminar ungueal na grande maioria dos estudos posteriores em pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica.¹⁴

Sandobal *et al.* estudaram 35 pacientes com APs e 20 com Pso que, juntos, foram comparados a um grupo controle formado por: 28 controles saudáveis e 27 pacientes com AR. Os pesquisadores realizaram avaliação da estrutura trilaminar ungueal em todas as unhas dos quirodáctilos. Os resultados evidenciaram que pacientes com APs apresentavam maior prevalência de alterações do tipo II, enquanto os com psoríase apenas cutânea tinham mais alterações do tipo I.¹⁰² Esse mesmo resultado foi encontrado por Krajewska *et al.*, que fizeram recentemente um estudo correlacionando os achados ultrassonográficos aos achados clínicos nas unhas de pacientes com psoríase ungueal (38 Pso e 31 APs) comparados com um grupo de 30 controles.¹⁰³

Arbault *et al.* também observaram que, entre os pacientes com APs, a alteração de estrutura trilaminar mais frequentemente encontrada foi a do tipo II. Os autores estudaram a viabilidade, confiabilidade e validade do uso de US na avaliação ungueal dos pacientes portadores de APs. O estudo foi composto por um grupo único de 27 pacientes com APs, dos quais 37% apresentavam onicopatía psoriásica clínica, sendo avaliadas 126 unhas (as 3 primeiras unhas da mão dominante de cada participante e mais aquelas com onicopatía clínica). Dois terços dos pacientes apresentaram pelo menos 1 alteração na US ungueal, um

terço de todos os pacientes apresentaram a placa ventral ungueal hipoecóica, que foi o achado mais frequente.¹⁶ Mondal *et al.* encontraram o mesmo resultado, a perda de definição da placa ventral foi a alteração da estrutura trilaminar mais prevalente entre os pacientes com APs neste estudo que avaliou 45 pacientes com APs e 45 controles pareados por sexo e idade.¹⁰⁴

Acosta *et al.* encontraram em seu estudo, de 2017, espessamento e ondulação das placas da lâmina ungueal (Classificação de Wortsman tipo III) na avaliação de 9 indivíduos com Pso e 18 com APs.¹²

Em estudo incluindo 36 casos (29 Pso e 7 APs) e 43 controles, Vidal *et al.* relataram estrutura trilaminar preservada em 95% dos controles e em 25% dos pacientes psoriásicos, não relataram qual o tipo de alteração foi a mais frequente encontrada em cada grupo. A comparação dos achados ecográficos entre os pacientes Pso e os APs não demonstrou diferenças significativas.¹⁰⁵

No estudo de Acquitter *et al.*, a prevalência de alteração da estrutura trilaminar ultrassonográfica da unha foi maior entre os pacientes com onicopatía psoriásica clínica. Neste estudo, foi realizada avaliação clínica e ultrassonográfica de 14 ênteses e 12 unhas (10 dos quirodácilios e as 2 dos halux) de dois grupos de pacientes: 18 pacientes APs com acometimento ungueal e 19 pacientes APs com psoríase invertida ou do couro cabeludo, sem psoríase ungueal.¹⁷

Marina *et al.* examinaram 23 pacientes com Pso, sem APs, com ou sem acometimento ungueal e 11 controles saudáveis. O grupo Pso apresentou vários estágios de alteração de ambas as placas ungueais; no grupo controle não houve ocorrência de depósitos ou irregularidades em nenhuma das placas da lâmina ungueal.²⁰

Recentemente, Moya *et al.* avaliaram um grupo único composto por 27 pacientes com Pso e 21 portadores de APs. Seu objetivo principal era demonstrar a prevalência de entesopatia IFD subclínica e a relação desse achado com alterações ungueais. Não houve diferença entre os achados de alteração da estrutura trilaminar dos pacientes com e os sem entesopatia subclínica.¹⁸

Recentemente, Naredo *et al.* avaliaram 60 PsA, 21 PsO e 20 controles saudáveis. Eles estudaram as alterações tanto na escala de cinza quanto no PD das unhas dos pacientes psoriásicos. Esses autores propuseram um novo escore semiquantitativo para classificar as alterações da estrutura trilaminar nos pacientes com doença Psoriásica. Esse novo escore é classificado da seguinte forma: grau 0 – estrutura trilaminar normal; grau 1 – perda da definição das margens e irregularidade da placa ventral no nível da matriz ungueal; grau 2 – perda da definição das margens e irregularidades em toda a placa netral; grau 3 – perda da

definição e irregularidade em ambas as placas; grau 4 – perda da estrutura trilaminar ultrassonográfica. O escore foi calculado para cada paciente (0 a 40), somando-se os escores de cada unha do paciente. Os autores demonstraram que esse escore é capaz de diferenciar unhas psoriásica de unhas dos controles, visto que no grupo controle 92,5% dos pacientes apresentaram grau 0 e todos apresentaram nível até 2, sendo que apenas 1 paciente no grupo controle apresentou nível 2.¹⁰⁶

Em relação a espessura da lâmina ungueal, os resultados dos estudos existentes são quase que unânimes demonstrando que há espessamento da lâmina ungueal nos pacientes com doença psoriásica na comparação com os controles.^{20,72,103,105–109} A diferença de espessura da lâmina ungueal entre pacientes psoriásicos e controles não foi captada pelos estudos de Wortsman *et al.* e Wollina *et al.*, provavelmente por terem amostras muito pequena.^{14, 101}

Gisoni *et al.* em 2012, avaliaram com US todas as unhas da mão direita de 54 pacientes com Pso (entre esses, havia pacientes portadores de APs e 39 dos 54 apresentavam onicopatía psoriásica clínica), 46 controles saudáveis e 34 pacientes com eczema. A conclusão foi que a espessura do leito e da lâmina ungueais era significativamente maior nos casos e, entre esses, maior nos com acometimento ungueal clínico. A importância desse estudo foi demonstrar que, mesmo pacientes com doença psoriásica sem acometimento clínico ungueal, apresentaram achados US de alteração ungueal característicos dessa onicopatía.¹⁰⁷ Acosta *et al.* também encontraram maior espessamento da lâmina e do leito ungueais nos pacientes psoriásicos que apresentavam acometimento ungueal clínico, em comparação aos sem onicopatía clínica.¹²

Ally Essayed *et al.* avaliaram por US o 1º e 2º QD da mão direita de 25 pacientes com doença psoriásica (Pso + APs), 25 pacientes com onicomíose e 50 controles saudáveis. Seus resultados revelaram que valores de espessura da lâmina ungueal acima de 0,61mm no 2º QD direito teriam 84% de acurácia, com sensibilidade (S) 60% e especificidade (E) de 88% para identificar pacientes com doença psoriásica, enquanto espessura acima de 0,63mm no 1º QD direito teriam acurácia de 84%, S 72% e E 70%.¹¹⁰ Idolazi *et al.* estudaram 82 pacientes com doença psoriásica (51 APs e 31 Pso) e 50 controles saudáveis, revelaram através de seus resultados um ponto de corte de 0,63mm para diferenciar unhas de pacientes com doença psoriásica das unhas dos controles.¹⁰⁹ Mais estudos são necessários porque a medida da espessura da lâmina ungueal muda muito entre os estudos, essa diferença entre as espessuras encontradas em cada estudo pode ser em parte justificada pela etnia, porém, não totalmente.¹¹⁰ Assim como para os demais parâmetros avaliados pela US na unha, há necessidade de padronização de técnicas e formas de avaliação.

Na avaliação da espessura do leito ungueal, a maior parte dos autores encontrou aumento da sua espessura nos pacientes com doença psoriásica na comparação com os controles.^{14,104,106-113} Gutierrez *et al.* encontraram no seu estudo realizado em 2009 que o leito ungueal de pacientes com onicopatía psoriásica geralmente tem espessura maior que 2,5mm.¹¹¹ Sandobal *et al.* propuseram um ponto de corte da espessura do leito ungueal para identificar pacientes com doença psoriásica (Pso + APs), foram avaliadas todas as unhas dos quirodáctilos. Encontraram que espessuras acima de 2,00 mm poderiam diferenciar esses pacientes com sensibilidade (S) 80% e especificidade (E) 71%, com valor preditivo positivo de 73% e valor preditivo negativo de 78%, sendo a área abaixo da curva ROC de 0,8.¹⁰² Outro ponto de corte da espessura do leito ungueal para identificar pacientes com doença psoriásica foi proposto por Ally Essayed *et al.* em 2015. Após avaliação US do 1º e 2º QD da mão direita de 25 pacientes com doença psoriásica (Pso + APs), 25 pacientes com onicomíose e 50 controles saudáveis, foi proposto que uma espessura do leito no 2º QD direito maior que 1,89mm apresentaria uma acurácia de 71% , S 64% e E 34% para identificar pacientes com Pso ou APs. No 1º QD direito, esse valor seria maior que 1,85mm, com acurácia de 73%, S64% e E72%.¹¹⁰ Mendonça *et al.* e Marina *et al.* não identificaram espessamento do leito ungueal nos pacientes com Pso e/ou APs comparados aos controles.^{1,20}

O primeiro estudo a avaliar a matriz ungueal como uma estrutura separada, considerando a íntima relação da unha com os ligamentos laterais e com a êntese IFD foi realizado por Aydin *et al.* Eles avaliaram 86 pacientes com psoríase, com ou sem APs (169 unhas) e 20 controles saudáveis (40 unhas), foi realizada US da unha mais acometida e da homóloga contralateral, avaliadas no modo GS. Foram medidas as espessuras da lâmina, da matriz e do tendão extensor e comparados com os achados no exame físico. A espessura da matriz ungueal foi significativamente maior nos pacientes psoriásicos e, dentre esses, maior no grupo com acometimento ungueal clínico. Não houve diferença na comparação dos pacientes Pso com os APs.⁷²

Mondal *et al.* e Haddad *et al.* também encontraram espessura da matriz maior nos pacientes com APs em comparação aos controles.^{104,112} Acquitter *et al.* não avaliaram grupo controle, mas encontraram maior espessura da matriz ungueal nos pacientes com onicopatía psoriásica clínica.¹⁷

O estudo de Krajewska *et al.* foi o primeiro a correlacionar os achados ultrassonográficos ao tipo de onicopatía psoriásica clínica nas unhas de pacientes com psoríase ungueal. Seus resultados demonstraram que as espessuras da lâmina, leito e matriz ungueais foram maiores nos pacientes com onicólise e hiperqueratose quando comparados aos que apresentavam pitting.¹⁰³

A maioria dos autores não encontrou diferença das medidas dos desfechos estudados na comparação entre pacientes com Pso sem acometimento articular e pacientes portadores de APs.^{72,105,109,110,112}

Alguns autores correlacionaram escalas de atividade de doença com as espessuras da lâmina, do leito ou da matriz ungueais. Gisondi *et al.* encontraram correlação linear entre NAPSI e espessura do leito e da lâmina ungueais ($r=0,38$ e $r=0,52$, respectivamente), não encontraram relação das medidas de espessura com o PASI.¹⁰⁷ Aydin *et al.* evidenciaram que pacientes com qualquer alteração ultrassonográfica ungueal apresentaram maior mNAPSI.⁷² Arbault *et al.* não encontraram correlação entre a atividade da doença avaliada pelo ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) ou pela Proteína C Reativa PCR isolada com nenhum dos parâmetros ultrassonográficos por GS ou por Doppler, nem na articulação IFD, nem nas unhas.¹⁶ Mondal *et al.* encontraram relação moderada entre a média de espessura da matriz ungueal com o NAPSI. (Spearman $r = 0,411$, 95% IC: 0,125–0,634, $p = 0,005$).¹⁰⁴ Idolazzi *et al.* demonstraram relação entre espessura da lâmina ungueal com o NAPSI ($R^2=0,464$) e do leito ungueal com NAPSI ($R^2= 0,363$), entretanto, não encontraram relação entre a espessura do leito e nem da lâmina ungueal com o PASI, IMC, ou com o DAPSA.¹⁰⁹ Krajewska *et al.* também demonstraram correlação entre a espessura do leito, da matriz e da lâmina ungueais com o mNAPSI ($r=0,219$ $p=0,036$; $r=0,422$ $p=0,011$ e $r=0,328$ $p=0,021$, respectivamente), nesse estudo, a espessura do leito ungueal se correlacionou com a duração da doença ($r=0,399$, $p=0,022$) e também com o número de quirodáctilos edemaciados ($r=0,278$, $p=0,041$).¹⁰³

A relação de variáveis que poderiam estar influenciando nas medidas e nas alterações vistas na GS na US foi explorada por alguns autores. Wollina *et al.* demonstraram que o volume ungueal e o volume da matriz ungueal são maiores nos homens.¹⁰¹ Gisondi *et al.* encontraram maior espessura da lâmina ungueal nos homens.¹⁰⁷ Em relação à idade, Wollina *et al.* demonstraram que o volume da matriz ungueal aumenta com a idade, tanto em homens quanto em mulheres. Na comparação entre mão direita e esquerda, Wollina *et al.* demonstraram uma tendência de os volumes da unha e da matriz serem maiores à direita, porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre os lados.¹⁰¹ Arbault *et al.* não encontraram diferenças entre tabagistas ou não tabagistas nos 8 parâmetros ultrassonográficos que avaliaram na unha e articulação DIP.¹⁶

Devido à relação entre microtraumas frequentes e o desenvolvimento de entesite local, Arbault *et al.* avaliaram a relação entre a realização de atividade manual e sinais de entesopatia ou de alterações ungueais e encontrou sinal de Doppler na articulação IFD maior

nos pacientes com atividade manual intensa, mas não encontraram relação dessa variável com alterações ungueais US. ¹⁶

2.10.2 Power Doppler

2.10.2.1 Microcirculação Ungueal:

O leito ungueal é uma estrutura extremamente vascularizada, que recebe suprimento arterial a partir das artérias ulnar e radial. As artérias volar e dorsal próprias de cada quirodáctilo virtualmente se fundem no nível da articulação IFD. A partir dali, ramificam-se, dando origem a arcadas que suprem a prega ungueal proximal, a matriz e o leito ungueais. Na matriz da unha, há capilares retos que se distribuem ao longo do eixo maior do dígito, claramente visíveis ao US com *color Doppler*. Esses capilares terminam no leito ungueal, formando trabéculas vasculares paralelas direcionadas ao longo do eixo maior do quirodáctilo, em direção ao crescimento ungueal. ¹¹⁴

As veias dorsais superficiais são o principal meio de drenagem sanguínea dos quirodáctilos. As vênulas emergem ao lado dos dígitos e convergem proximalmente ao leito ungueal, formando uma veia central. Após 2 a 4 mm proximalmente, essa veia ramifica-se em 2 ou 3 ramos que convergem novamente após passar a DIP. O diâmetro da veia dorsal nessa região é de 0,4 a 0,7mm. As veias laterais do segmento distal do dedo têm aproximadamente 0,2mm. A drenagem linfática é muito parecida com a venosa e segue a mesma rota. ¹¹⁴

O PD é utilizado para avaliar circulação de baixo fluxo. Este exame é bastante aplicado na Reumatologia para identificar atividade inflamatória e sua intensidade.² Sabe-se que inflamação local causa neoangiogênese e vasodilatação. Esse princípio é muito empregado, por exemplo, na artrite reumatoide, onde utiliza-se o PD para identificar o fluxo na sinóvia, quanto mais alto o grau de sinal Doppler, maior o grau de inflamação.¹¹⁵ A maioria dos autores defende a ideia de que a presença e a intensidade do sinal de PD na matriz e no leito ungueais refletiria atividade inflamatória local. Pela íntima relação entre matriz ungueal e êntese IFD, por serem estruturas contínuas, muitos entendem que a atividade inflamatória na matriz ungueal seria reflexo e continuação da atividade inflamatória na êntese, assim como a do leito ungueal seria continuidade daquela da matriz.^{1,4,16} Porém, essa relação de causa e

consequência não está estabelecida. Alguns autores questionam se a atividade inflamatória ungueal não desencadearia inflamação na êntese.¹¹⁶

Gutierrez *et al.*, em 2009 publicaram que um mínimo fluxo sanguíneo pode ser encontrado no leito e matriz ungueais em situações fisiológicas e que, em caso de onicopatia, esse fluxo aumenta bastante.⁶⁵ Os mesmos autores supõem que o mesmo processo que ocorre na placa psoriásica também ocorre no aparato ungueal, com vasos capilares alongados, torcidos e tortuosos, levando ao aumento do fluxo local.¹⁵ Esses autores propuseram uma escala de classificação do nível de PD no leito ou na matriz ou no leito e matriz avaliados conjuntamente, a qual foi utilizada por diversos autores posteriormente e foi a escala utilizada no presente estudo para classificação do nível de PD em cada área avaliada. A escala varia de 0 a 3, sendo que: 0: sem sinal de PD na área avaliada; 1: sinal de PD confluyente ocupando até 25% da área avaliada; 2: sinal de PD confluyente ocupando de 25 a 50% da área avaliada; e 3: sinal de PD confluyente ocupando mais de 50% da área avaliada.¹⁵ (Figura 13) Sandobal *et al.* demonstraram aumento do sinal de PD na articulação IFD e no leito ungueal nos pacientes com doença psoriásica e, entre eles, esse aumento foi maior nos pacientes com APs.¹⁰²

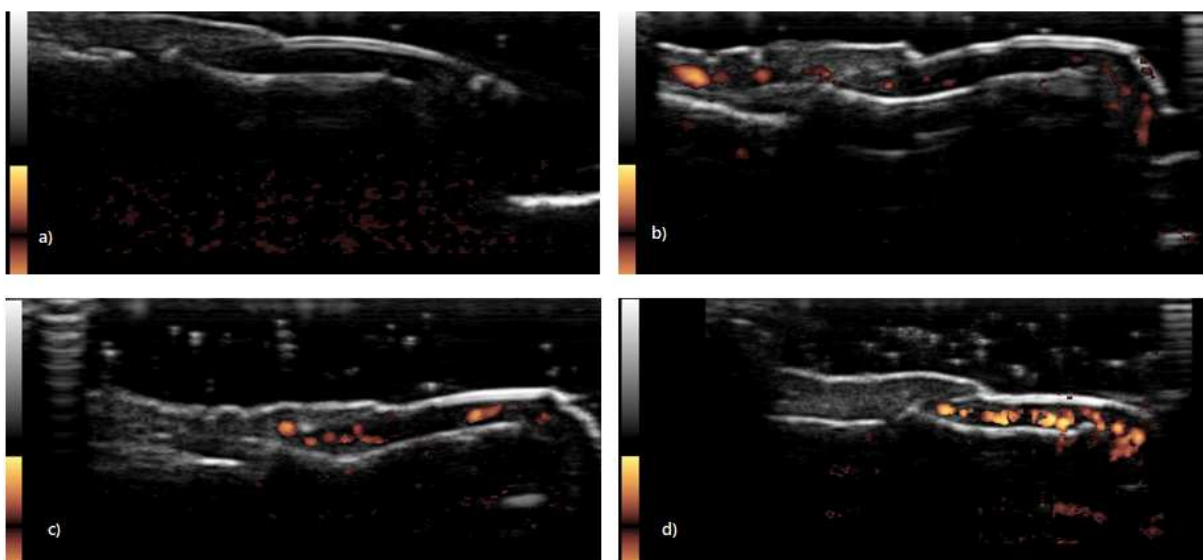


Figura 13: Classificação do grau de power doppler presente no leito e matriz ungueais avaliados conjuntamente, de acordo com Gutierrez et al¹⁵: a) Sinal Ausente b) Grau 1 → menos de 25% da area ocupada por sinal confluyente de PD; c) Grau 2 → de 25% a 50% da área avaliada ocupada por sinal confluyente de PD; d) Grau 3 → mais de 50% da área avaliada ocupada por sinal confluyente de PD.

Arbault *et al.* sugeriram que o PD da matriz ungueal poderia ser um bom candidato para avaliação da atividade inflamatória local. Esses autores encontraram relação (baixa)

entre o grau de PD na matriz ungueal e sinais de sinovite na articulação IFD ($r=0,37$), encontraram relação (moderada) também do PD da matriz ungueal com VAS (Visual Analog Scale) de dor ($r=0,41$). O PD da matriz se correlacionou com o do leito ungueal, visto serem estruturas contínuas ($r=0,50$) e aumentou com a idade dos pacientes. Porém, não houve relação do PD da matriz ungueal com atividade de doença medida pelo ASDAS-CRP ou com entesite clínica. Logo, os autores questionam se o PD na matriz ungueal seria uma medida de atividade inflamatória local (da unha e da articulação DIP e estruturas adjacentes) ou se poderia de alguma forma refletir atividade inflamatória sistêmica.¹⁶

Marina *et al.* demonstraram maiores níveis de PD no leito e matriz ungueais nos pacientes com Pso em relação aos controles e, entre esses, maior sinal de PD naqueles que apresentavam acometimento ungueal clínico.²⁰ Acquitter *et al.* não estudaram controles, mas avaliaram pacientes com APs com e sem acometimento ungueal, não conseguiram comprovar diferença de sinal de PD entre esses dois grupos.¹⁷

O estudo de Vidal *et al.* revelou grau mais elevado de PD no leito e na matriz ungueais dos pacientes com doença psoriásica em relação aos controles saudáveis e não encontrou diferença desse parâmetro na comparação entre pacientes com PSo e aqueles com APs.¹⁰⁵ Moya *et al.* também não conseguiram demonstrar diferença na frequência de presença de sinal de PD no leito ou na matriz e leito ungueais entre pacientes com Pso e pacientes com APs.¹⁸ Idollazzi *et al.* encontraram maior frequência de presença de PD no leito ungueal dos pacientes com doença psoriásica, porém sem diferença entre Pso e APs.¹⁰⁹

Krajewska *et al.*¹⁰³, Ally Essayed *et al.* (Pso + APs)¹¹⁰, Haddad *et al.* (Pso + APs)¹¹², Villarreal *et al.* (apenas Pso)¹¹³, Beltran *et al.* (apenas Pso)¹¹⁷, , encontraram aumento da vascularização no leito ungueal, com aumento tanto do grau de PD quanto da presença de sinal de PD nos pacientes com doença psoriásica em relação a controles. Krajewska *et al.* demonstraram aumento da vascularização também na matriz ungueal nos pacientes com doença psoriásica, que foi maior nos pacientes que apresentavam onicopatia psoriásica clínica em comparação com os sem esse achado e também foi maior nos pacientes com APs.

103

Entretanto, existem autores que demonstraram na capilaroscopia da dobra ungueal proximal, diminuição do comprimento dos capilares e fluxo lentificado, pior nos pacientes com acometimento clínico ungueal ou com APs.^{118,119} Graceffa *et al.* justificam a diferença entre os achados na capilaroscopia da pele (com aumento expressivo de capilares) e da unha dos pacientes com Pso destacando que na pele os capilares são vistos frontalmente, logo, é possível que as ramificações e tortuosidade (tipicamente presentes na Pso) sejam incorretamente interpretadas como capilares individuais; já na unha, é possível visualização

longitudinal dos capilares, e avaliação de todo o seu trajeto, evitando essa confusão. Esses autores acreditam que o aumento na perfusão na placa psoriásica é justificada pela vasodilatação e pelo aumento na velocidade de fluxo e não pelo aumento do número de capilares.¹²⁰ Ferrari Ribeiro *et al.* encontraram os mesmos resultados, com diminuição da densidade de capilares e aumento do número de microvasos anormais na avaliação dos pacientes com Pso em comparação com controles.¹²¹

Ratificando os achados capilaroscópicos, Husein *et al.* encontraram menor sinal de PD no leito ungueal dos pacientes com psoríase em relação a controles saudáveis e atribuíram esse fato à disfunção endotelial ocorrida na psoríase. Contudo, esse achado contradiz os dados anteriores da literatura.^{15,119}, que defendem que assim como na pele psoriásica, na unha ocorre alongamento dos capilares e aumento do fluxo. Aydin *et al.* em 2017 compararam um grupo de 86 pacientes com doença psoriásica e 19 controles saudáveis, demonstrando que ambos os grupos apresentaram percentagens semelhantes de presença de PD na matriz ou leito ungueais, contudo, encontraram maior percentagem de grau 3 de PD nos controles saudáveis. Encontraram também, dentro do grupo de pacientes com acometimento ungueal clínico, maior prevalência de grau 3 de PD nos pacientes com Pso em comparação com os com APs.¹²³

Naredo *et al.* avaliaram o grau de PD de 4 formas: 1. De acordo com a classificação de Gutierrez *et al.*¹⁵, considerando matriz e leito ungueal juntos; 2. De acordo com o contato de sinais de PD do leito ungueal com a placa ventral ungueal; 3. De acordo com a classificação de Gutierrez *et al.*¹⁵, porém avaliando apenas o leito ungueal; e 4. De acordo com a classificação de Gutierrez *et al.*¹⁵, avaliando apenas a matriz ungueal. Apenas a forma de avaliação de número 2 foi capaz de diferenciar pacientes psoriáticos dos controles, mas não foi capaz de diferenciar entre unhas com e as sem acometimento clínico ungueal. Os níveis de PD detectados nas unhas dos controles foram bastante variáveis.¹⁰⁶

Nota-se então que não há um consenso na literatura sobre os parâmetros esperados de PD na matriz e leito ungueais, mas pela quantidade de estudos que mostram aumento do sinal de PD nos pacientes com doença psoriásica em comparação com controles, parece que o que acontece nesses pacientes é um aumento de fluxo, porém, controversamente, os estudos capilaroscópicos demonstram diminuição do número e diâmetro dos capilares. Por isso, mais estudos que explorem tanto a morfologia quanto a fisiologia da microcirculação ungueal, assim como os fatores que podem interferir no seu fluxo poderão auxiliar na elucidação dessas questões. Também não há ainda consenso sobre a correta interpretação dos achados de PD no leito e matriz ungueal, se podem refletir atividade de inflamação local, ou se poderiam refletir atividade inflamatória sistêmica. Porém, devido à clara utilidade desse

parâmetro na avaliação de outras estruturas musculoesqueléticas como a sinóvia, a busca por esclarecimento da sua utilidade na avaliação ungueal é algo que desperta a atenção dos pesquisadores atualmente.

2.10.3 Doppler Espectral e Índice de Resistência

Assim como o grau de Doppler, outros parâmetros também estão sendo explorados a fim de encontrar meios de identificar e de quantificar inflamação local e sistêmica de forma fidedigna nos pacientes com Pso e APs. A busca por meios que possibilitem a detecção precoce de sinais que possam prever o desenvolvimento de APs é o objetivo de muitos estudos, visto o benefício que esses achados poderiam trazer para os pacientes.

Entre esses parâmetros, destaca-se o IR no leito e matriz ungueais. Não existem ainda dados conclusivos sobre parâmetros e nem sobre o comportamento dessa medida nesse sítio anatômico, porém, vários autores estão explorando essa medida como potencial forma de avaliação de inflamação local e atividade de doença nos pacientes com Pso e APs.^{1, 19-21}

Na US musculoesquelética, esse parâmetro foi estudado para uso, por exemplo, na quantificação de inflamação sinovial nos pacientes com Artrite Reumatoide (AR), apesar de inicialmente haver dados que potencialmente confirmavam essa utilidade, estudos posteriores não encontraram relação do IR com grau de inflamação na sinóvia, como demonstrado por Bisi, MC em sua tese.¹²⁴⁻¹²⁷

Na US ungueal de pacientes com doença psoriásica, os primeiros autores a explorarem esse parâmetro foram Husein *et al.*, que compararam o IR na dobra ungueal proximal de 23 pacientes com Pso e 23 controles saudáveis, encontraram IR maior nos pacientes com Pso em relação aos controles ($0,56 \pm 0,09$ vs $0,42 \pm 0,04$ $p < 0,001$), também encontraram maior IR nos pacientes com acometimento clínico ungueal em relação àqueles sem ($0,58 \pm 0,10$ vs $0,52 \pm 0,45$, $p < 0,05$). Esses autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas de média de IR na comparação entre os sexos e nem encontraram relação do IR com idade.¹⁹

Após, Mendonça *et al.* foram os primeiros a estudar esse parâmetro no leito e matriz ungueais de pacientes com APs. Em um estudo com 28 pacientes com APs e 7 controles, esses autores encontraram IR mais baixo no grupo APs (média \pm DP 0.50 ± 0.13) em relação

ao grupo controle (média \pm DP 0.86 \pm 0.41). Os autores atribuíram essa diferença à presença de entesite e transmissão de inflamação local para matriz ungueal nos pacientes com APs. ¹

É importante notar a grande diferença encontrada entre o IR do grupo controle desse estudo em relação ao mesmo grupo do estudo anterior, de Husein *et al.* (média \pm DP de 0.86 \pm 0.41 e de 0,42 \pm 0,04 respectivamente), talvez essa diferença possa ser justificada pelo perfil dos pacientes controles, que no estudo de Hussein *et al.* eram saudáveis (sem DM, sem HAS, sem comorbidades que muitas vezes os pacientes com psoríase apresentam, com maior frequência que a população em geral), já no estudo de Mendonça *et al.*, 5 controles eram saudáveis e 2 tinham osteoartrite, não foram mencionadas outras comorbidades. ^{1, 19}

Na avaliação dos casos, no estudo de Mendonça *et al.*, o IR foi de média \pm DP 0,50 \pm 0,13 nos pacientes com APs e no estudo de Husein *et al.*, esse índice foi de média \pm DP 0,56 \pm 0,09 nos pacientes com Pso, o que estaria dentro do esperado se considerarmos que os pacientes com APs apresentam mais entesite IFD, portanto, mais inflamação na matriz ungueal e conseqüentemente menor IR. ^{1, 19}

Marina *et al.* realizaram estudo parecido em 2016, avaliando 23 pacientes com Pso e 11 controles saudáveis, encontraram IR da matriz ungueal maior nos casos (Mediana [P25 - P75] : 0,62 [0.55–0.69]) em relação aos controles (Mediana [P25 - P75]: 0,57 [0.55–0.58] $p < 0,0001$). Também encontraram IR maior nos pacientes com psoríase ungueal clínica em relação aos pacientes sem acometimento ungueal (Mediana [P25 - P75]: 0,66 [0.60–0.71] vs. Mediana [P25 - P75] : 0,55 [0.48–0.60], respectivamente, com $p < 0,0001$). Justificando seus resultados pela alteração endotelial que ocorre de forma sistêmica nos pacientes com Pso. ²⁰

Em 2017, Molina *et al.* estudaram o efeito do tratamento com Anti-TNF α no IR na matriz ungueal de pacientes com Pso. Os pacientes foram avaliados nas semanas 0, 12, 24 e 52, apresentando redução significativa do IR de $-0,09 \pm 0,02$ (média \pm DP) ($p < 0,01$) na semana 52. ¹²⁸

A fim de melhor avaliar as características microcirculatórias ungueais, Ureyen *et al.* realizaram estudo que incluiu 34 pacientes com psoríase ungueal (excluíram pacientes com APs) e 15 controles saudáveis. Eles avaliaram também as características capilaroscópicas na dobra ungueal proximal, realizando comparação entre as características avaliadas. Tanto a capilaroscopia quanto a avaliação US foram realizadas no 4º quirodactilo da mão não dominante, a fim de evitar unhas que sofrem trauma mais frequentemente. O grupo Pso apresentou aumento do IR com mediana de 0,55 [P25 0,51 – P75 0,49] e o grupo controle apresentou mediana de 0,43 [P25 0,38 – P75 0,49] $p < 0,001$. Esse mesmo grupo apresentou capilares mais tortuosos em relação aos controles. ²¹ Brushan *et al.* demonstraram diminuição

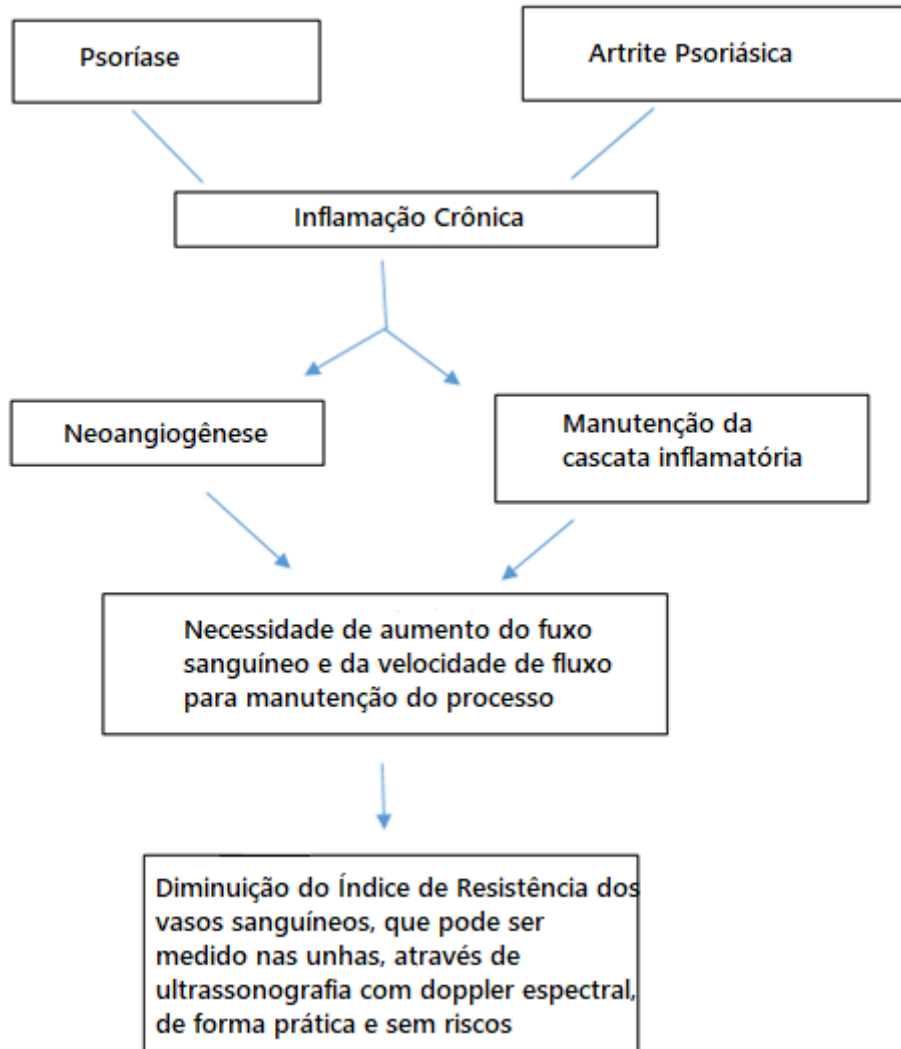
do diâmetro dos capilares no leito ungueal de pacientes com psoríase na avaliação por capilaroscopia.¹¹⁸

Em suma, os autores que encontraram valores de IR maiores nos pacientes com Pso em relação aos controles, justificam esse achado com dois argumentos: 1. Pela disfunção endotelial sistêmica que ocorre na doença psoriásica e 2. Pelo achado de diminuição de capilares na dobra ungueal proximal de pacientes com Pso. Já os que encontraram valores de IR menores nos pacientes com APs, justificam esse achado devido a provável presença de inflamação subclínica na matriz ungueal, que seria extensão da entesite IFD também geralmente subclínica.

É importante salientar a discrepância nas médias de IR encontradas pelos autores citados, principalmente entre os grupos controle dos diferentes estudos, apesar da semelhança dos trabalhos. Talvez essa discrepância possa ser justificada pelas medidas serem operador dependente. Além disso, diferenças étnicas, de equipamento utilizado, e de número e de quirodáticos das unhas avaliadas podem ter influenciado nas medidas. Algumas particularidades dos estudos podem também ter influenciado nos resultados, como o fato de o estudo de Mendonça *et al.*¹ ter incluído dois pacientes com Artrite Reumatóide entre os controles, enquanto os demais estudos excluíram pacientes com outras doenças reumatológicas; além de o grupo controle de Ureyen *et al.* não apresentar equilíbrio entre os sexos.²¹

Outros fatores que precisam ser esclarecidos são os fatores intrínsecos ou extrínsecos que podem influenciar na medida do IR na microcirculação. Sabe-se de fatores que influenciam essa medida em grandes artérias, porém, não há evidências dos fatores que influenciam essa medida em arteríolas e capilares.

3. MARCO CONCEITUAL



4. JUSTIFICATIVA

Considerando-se que:

O Doppler identifica presença de inflamação em outros locais musculoesqueléticos;

A ultrassonografia é um método de avaliação rápido, livre de radiação e barato, sendo a unha um local de fácil acesso para avaliação;

Há íntima relação entre unha e êntese da articulação interfalangeana distal e é de grande importância a identificação precoce de inflamação subclínica nos pacientes com psoríase e artrite psoriásica;

Há escassez de parâmetros estabelecidos e de consenso sobre a técnica a ser empregada na avaliação com *Power Doppler* e Doppler Espectral das unhas dos pacientes com psoríase e artrite psoriásica;

Os resultados de valores de índice de resistência na avaliação ungueal nos estudos existentes são divergentes;

Decidiu-se realizar este estudo para elucidar se há diferença de IR entre pacientes com Pso, APs e controles.

O esclarecimento do comportamento de parâmetros ultrassonográficos na avaliação ungueal em pacientes com psoríase e artrite psoriásica poderá fornecer informações para o futuro desenvolvimento de escalas e conjuntos de parâmetros padronizados. Esses, por sua vez, poderão auxiliar na avaliação de inflamação local, adjacente ou sistêmica nos indivíduos portadores de doença psoriásica, possibilitando a identificação precoce de sinais de entesite e o tratamento precoce a fim de evitar prejuízo funcional.

5. OBJETIVOS

5.1 Principal

Comparar os valores de índice de resistência na matriz ungueal de indivíduos com artrite psoriásica, psoríase e controles.

5.2 Secundários

- Comparar os valores de índice de resistência no leito ungueal, das espessuras da lâmina, do leito e da matriz ungueais, assim como o grau de Doppler e das alterações na Estrutura Trilaminar entre os grupos
- Verificar se há correlação entre IR do leito ungueal e IR da matriz ungueal; assim como se esses dois parâmetros se correlacionam com o grau de Doppler
- Averiguar quais variáveis avaliadas podem estar influenciando nos valores de IR, nas espessuras da lâmina, do leito e da matriz ungueais e no grau de Doppler no leito e na matriz ungueais.

6. REFERÊNCIAS

1. Mendonça JA, Nogueira JC, Laurido IMM, et al. SAT0191 Can Spectral Doppler Identify Nail Enthesitis in Psoriatic Arthritis?[Abstract] *Ann Rheum Dis*. 2014;73:659.
2. Wakefield RJ, Brown AK, O'Connor PJ, Emery P. Power Doppler sonography: Improving disease activity assessment in inflammatory musculoskeletal disease. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):285-288.
3. Wortsman X. Common Applications of Dermatologic Sonography. *J Ultrasound Med*. 2012;31:97-111.
4. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, et al. The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis - A high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology*. 2007;46(2):253-256.
5. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage - Implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology*. 2009;218(2):97-102.
6. Scarpa R, Soscia E, Peluso R, et al. Nail and distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1315-1319.
7. Naredo E, Möller I, de Miguel E, et al. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(10):1838-1848.
8. Gutierrez M, Filippucci E, Angelis R De, Salaffi F, Filosa G. Subclinical Enteseal Involvement in Patients with Psoriasis : An Ultrasound Study. *YSARH*. 2011;40(5):407-412.
9. Girolomoni G, Gisondi P. Psoriasis and systemic inflammation: Underdiagnosed enthesopathy. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2009;23(SUPPL. 1):3-8.
10. Bandinelli F, Prignano F, Bonciani D, et al. Ultrasound detects occult enteseal involvement in early psoriatic arthritis independently of clinical features and psoriasis severity. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):0219-0224.
11. Ash ZR, Tinazzi I, Gallego CC, et al. Psoriasis patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):553-556.
12. Acosta-Felquer ML, Ruta S, Rosa J, et al. Ultrasound enteseal abnormalities at the

- distal interphalangeal joints and clinical nail involvement in patients with psoriasis and psoriatic arthritis, supporting the nail-enthesitis theory. *Semin Arthritis Rheum*. 2017.
13. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Bliddal H, Terslev L. Spectral Doppler and Resistive Index A promising tool in ultrasonographic evaluation of inflammation in rheumatoid arthritis. *Acta radiol*. 2003;44:645-652.
 14. Wortsman C X, Holm EA, Jemec GB, Gniadecka M, Wulf HC. Ultrasonido de Alta Resolucion (15MHz) em el Estudio de la uña psoriatica. *Rev Chil Radiol*. 2004;10(1).
 15. Gutierrez M, Wortsman X, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Grassi W. High-frequency sonography in the evaluation of psoriasis: nail and skin involvement. *J Ultrasound Med*. 2009;28(11):1569-1574.
 16. Arbault A, Devilliers H, Laroche D, et al. L'échographie des ongles dans le rhumatisme psoriasique : étude pilote sur la faisabilité, la reproductibilité et la validité de mesure. *Rev du Rhum (Edition Fr)*. 2016;83(1):37-43.
 17. Acquitter M, Misery L, Saraux A, Bressollette L, Jousse-Joulin S. Detection of subclinical ultrasound enthesopathy and nail disease in patients at risk of psoriatic arthritis. *Jt Bone Spine*. 2016. [cited 2018 aug 20]. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.10.005>.
 18. Moya Alvarado P, Roé Crespo E, Muñoz-Garza FZ, et al. Subclinical enthesopathy of extensor digitorum tendon is highly prevalent and associated with clinical and ultrasound alterations of the adjacent fingernails in patients with psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018:0-1.
 19. Husein El-Ahmed H, Garrido-Pareja F, Ruiz-Carrascosa JC, Naranjo-Sintes R. Vessel resistance to blood flow in the nailfold in patients with psoriasis: A prospective case-control echo Doppler-based study. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):54-58.
 20. Marina ME, Botar Jid C, Bolboaca SD, Bocsa C, Miha CM, Tătaru AD. High-frequency sonography in the evaluation of nail psoriasis. *Med Ultrason*. 2016;18(3):312.
 21. Ureyen SB, Kara RO, Erturk Z, Yaldiz M. The microvascular and morphostructural changes of nails in psoriatic patients with nail disease; A link between ultrasound and videocapillaroscopy findings in the nailfold. *Med Ultrason*. 2018;20(2):185-191.
 22. Rubin M. Spectral Doppler US. *Imaging Ther Technol*. 1994;14:139-150.
 23. Mendonça JA. As diferenças do Doppler espectral, na artrite psoriática e onicomicose. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(6):490-493.

24. Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Consenso Brasileiro de Psoríase*. 2ª Ed. Rio de Janeiro, 2012.
25. Nestle FO, Kaplan DH, Jonathan B. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
26. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:1-8.
27. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(2):205-212.
28. Junko Takeshita, MD, PhD, MSCE1 2. Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. Epidemiology. *Jaad*. 2017;76(3):377-390.
29. Schmid-Ott G, Künsebeck HW, Jäger B, et al. Significance of the stigmatization experience of psoriasis patients: A 1-year follow-up of the illness and its psychosocial consequences in men and women. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(1):27-32.
30. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3):401-407.
31. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-994.
32. Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2012;64(2):66-70.
33. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-970.
34. Kleinert S, Feuchtenberger M, Kneitz C, Tony H. Psoriatic arthritis : clinical spectrum and diagnostic procedures. *Clin Dermatol*. 2007;25:519-523.
35. Wilson F, Icen M, Crowson C, McEvoy M, Gabriel S, Kremers H. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population study. *Arthritis Rheum*. 2011;61(2):233-239.
36. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. Nail Involvement as a Predictor of Concomitant Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1123-1128.
37. Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, et al. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(SUPPL. 5):17-26.

38. Takata T, Takahashi A, Taniguchi Y, Terada Y, Sano S. Detection of asymptomatic enthesitis in psoriasis patients: An onset of psoriatic arthritis? *J Dermatol.* 2016;43(6):650-654.
39. McGonagle D, Ash Z, Dickie L, McDermott M, Aydin SZ. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1(Suppl 1):i71-i76.
40. Ogdie A, Gelfand JM. Clinical Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis: A Review of Available Evidence. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17 : 64.
41. Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, Aletaha D. An overview of psoriatic arthritis – epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(21-22):791-795.
42. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-2673.
43. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: A 5-yr prospective study. *Rheumatology.* 2003;42(6):778-783.
44. Gladman DD, Stafford-Brady F, Chang C, Lewandowski K, Russell ML. Longitudinal study of clinical and radiological progression in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 1990;17(6):809-812.
45. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1045-1050.
46. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1358-1361.
47. Wong K, Gladman D, Husted J, Long J, Farewell V. Results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1868-1872.
48. McGonagle D, Tan AL, Tan AL. The enthesis in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(Suppl 93):S36-S39.
49. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat.* 2001;199(5):503-526.

50. Apostolakos J, Durant TJS, Dwyer CR, et al. The enthesis: a review of the tendon-to-bone insertion. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;4(3):333-342.
51. Thomopoulos S, Genin GM, Galatz LM. The development and morphogenesis of the tendon-to-bone insertion - What development can teach us about healing. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2010;10(1):35-45.
52. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: From pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(12):731-741.
53. Benjamin M, Moriggi B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The "enthesis organ" concept: Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3306-3313.
54. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, Redman S, Emery P, McGonagle D. Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):224-233.
55. McGonagle D. Enthesitis : an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. 2009;23:9-13.
56. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2016;68(2):312-322.
57. McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2482-2491.
58. Sudoł-Szopińska I, Kwiatkowska B, Prochorec-Sobieszek M, Maśliński W. Enthesopathies and enthesitis. Part 1. Etiopathogenesis. *J Ultrason.* 2015;15(60):72-84.
59. D'Agostino MA, Palazzi C, Olivieri I. Enteseal involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(4 SUPPL. 55).
60. Castellanos-González M, Joven BE, Sánchez J, et al. Nail involvement can predict enthesopathy in patients with psoriasis. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2016;14(11):1102-1107.
61. McGonagle D. Enthesitis: An autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(SUPPL. 1):9-13.

62. Eshed I, Bollow M, McGonagle DG, et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1553-1559.
63. D'Agostino MA. Role of ultrasound in the diagnostic work-up of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4):375-379.
64. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1327-1339.
65. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Kane D, Grassi W. A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: "the five targets". *Clin Rheumatol*. 2010;29(2):133-142.
66. Gisondi P, Tinazzi I, Del Giglio M, Girolomoni G. The diagnostic and therapeutic challenge of early psoriatic arthritis. *Dermatology*. 2010;221(SUPPL. 1):6-14.
67. De Simone C, Guerriero C, Giampietruzzi AR, Costantini M, Di Gregorio F, Amerio P. Achilles tendinitis in psoriasis : Clinical and sonographic findings. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):217-222.
68. Ozcakar L, Cetin A, Inanici F, Kaymak B, Gurer CK, Kolemen F. Ultrasonographical evaluation of the Achilles ' tendon in psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 2005;44:930-932.
69. De Filippis L, Carili A, Lo Gullo R, et al. Ultrasonography in the early diagnosis of Psoriasis-associated enthesopathy. *Int J Tissue React*. 2005;27(4):159-162.
70. Armesto S, Esteve A, Coto-Segura P, et al. Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: A study of 661 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(5):365-372.
71. Tan EST, Chong WS, Tey HL. Nail psoriasis: A review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(6):375-388.
72. Aydin SZ, Castillo-Gallego C, Ash ZR, et al. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. *Dermatology*. 2012;225(3):231-235.
73. Tan AL, McGonagle D. Psoriatic arthritis: Correlation between imaging and pathology. *Jt Bone Spine*. 2010;77(3):206-211.
74. Kane D. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology*. 2003;42(12):1460-1468.
75. El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Nasr A. Tailored approach to early

- psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasonographic predictors for structural joint damage. *Clin Rheumatol*. 2015;34(2):307-313.
76. Lai TL, Pang HT, Cheuk YY, Yip ML. Psoriatic nail involvement and its relationship with distal interphalangeal joint disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):2031-2037.
77. Klaassen KMG, Ploegmakers MJM, van de Kerkhof PCM, Klein WM, Pasch MC. Subclinical enthesitis in nail psoriasis patients: a case-control study. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2017;15(4):405-412.
78. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AAC, Neumaier W, Monticielo OA. Nail psoriasis: A review of the literature. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):312-317.
79. Sandre MK, Rohekar S. Psoriatic arthritis and nail changes: Exploring the relationship. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):162-169.
80. Klaassen KMG, Van De Kerkhof PCM, Bastiaens MT, Plusjé LGJM, Baran RL, Pasch MC. Scoring nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1061-1066.
81. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):206-212.
82. Schons KR, Beber AA, Beck Mde O, Monticielo OA. Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):314-9
83. Sandre MK, Rohekar S, Guenther L. Psoriatic Nail Changes Are Associated With Clinical Outcomes in Psoriatic Arthritis. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(4):367-376.
84. Frederiksen CA, Juhl-Olsen P, Sloth E. Advances in imaging: ultrasound in every physician's pocket. *Expert Opin Med Diagn*. 2012;6(3):167-170.
85. Grassi W, Gutierrez M. Psoriatic arthritis: Need for ultrasound in everyday clinical practice. *J Rheumatol*. 2012;39(SUPPL. 89):39-43.
86. Kleinerman R, Whang TB, Bard RL, Marmor ES. Ultrasound in dermatology: principles and applications. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):478-487.
87. Cammarota T, Pinto F, Magliaro a, Sarno a. Current uses of diagnostic high-frequency US in dermatology. *Eur J Radiol*. 1998;27 Suppl 2:S215-23.
88. Joshua F. Ultrasound applications for the practicing rheumatologist. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(6):853-867.
89. Bruyn GAW, Schmidt W. *Introductory Guide to Musculoskeletal Ultrasound for the*

- Rheumatologist*. 2nd edition, the Netherlands, Bohn Stafleu van Loghum, 2011: 17-20.
90. Dill-Müller D, Maschke J. Ultrasonography in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(8):689-707.
 91. Boezaart A, Ihnatsenka B. Ultrasound: Basic understanding and learning the language. *Int J Shoulder Surg.* 2010;4(3):55.
 92. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Von Der Recke P, Bliddal H. Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(6):644-648.
 93. Taylor KJW. Doppler US. Part I: Basics Principles, Instrumentation and Pitfalls. *Radiology.* 1990;174:297-307.
 94. Wood MM, Romine LE, Lee YK, et al. Spectral Doppler signature waveforms in ultrasonography: a review of normal and abnormal waveforms. *Ultrasound Q.* 2010;26(2):83-99.
 95. Skjoldbye B, Nielsen A, Cout-Payen M, et al. Perioperative Doppler ultrasonography: renal detection of renal graft perfusion. *Scand J Urol Nephrol.* 1998;32(5):345-349.
 96. Struijk PC, Ursem NTC, Mathews J, Clark EB, Keller BB, Wladimiroff JW. Power Spectrum analysis of heart rate and blood flow velocity variability measured in the umbilical and uterine arteries in early pregnancy: a comparative study. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2001;17:316-321.
 97. Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index. *Pulse.* 2016;3(3-4):172-178.
 98. Wortsman X, Jemec GBE. Ultrasound Imaging of Nails. *Dermatol Clin.* 2006;24(3):323-328.
 99. Jemec GB, Serup J. Ultrasound structure of the human nail plate. *Arch Dermatol.* 1989 May;125(5):643-6.
 100. Cunha JS, Qureshi AA, Reginato AM, Cunha JS, Qureshi AA, Reginato AM. Nail Enthesis Ultrasound in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Report from the 2016 GRAPPA Annual Meeting Nail Enthesis Ultrasound in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Report from the 2016 GRAPPA Annual Meeting. 2017;44(5):688-690.
 101. Wollina U, Berger M, Karte K. Calculation of nail plate and nail matrix parameters by 20 MHz ultrasound in healthy volunteers and patients with skin disease. *Ski Res Technol.*

2001;7(1):60-64.

102. Sandobal C, Carbó E, Iribas J, Roverano S, Paira S. Ultrasound nail imaging on patients with psoriasis and psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis and control subjects. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(1):21-24.
103. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Wojtkiewicz M, Wiktorowicz A, Wojtkiewicz J. Ultrasound Assessment of Changes in Nails in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Biomed Res Int*. 2018;9:8251097.
104. Mondal S, Dutta S, Lahiri D, et al. Assessment of nail unit structures by ultrasound in patients with psoriatic arthritis and their correlations with disease activity indices: a case-control study. *Rheumatol Int*. 2018;0(0):1-7.
105. Vidal D, Alfageme F, Ruiz-Villaverde R, Arias-Santiago S, Martorell A. Caracterización ecográfica de la psoriasis ungueal: estudio de casos y controles. [Letter] *Actas Dermosifiliogr*. 2017.[cited 2018 aug 20]. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.04.025>
106. Naredo E, Janta I, Baniandrés-Rodríguez O, Valor L, Hinojosa M, Bello N, Serrano B, Garrido J. To what extent is nail ultrasound discriminative between psoriasis, psoriatic arthritis and healthy subjects? *Rheumatol Int*. 2018 Dec 10. [Epub ahead of print]
107. Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Ultrasonography reveals nail thickening in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(9):727-732.
108. Fassio A, Idolazzi L, Zabotti A, et al. Ultrasonography of the nail unit in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: a Qualitative and Quantitative Analysis. [Abstract] *Annals of the Rheumatic Disease* 2012;25(table 1):606-612.
109. Idolazzi L, Gisondi P, Fassio A, et al. Ultrasonography of the nail unit reveals quantitative and qualitative alterations in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Med Ultrason*. 2018;20(2):177-184.
110. Ally Essayed SM, al-Shatouri MA, Nasr Allah YS, Atwa MA. Ultrasonographic characterization of the nails in patients with psoriasis and onychomycosis. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2015;46(3):733-739.
111. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Kane D, Grassi W. A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: "the five targets." *Clin Rheumatol*. 2010;29(2):133-142.
112. Haddad A, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Clinical and Ultrasonographic Features of Nail Disease in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. [Abstract] *2012 ACR/ARHP*

Annu Meet. 2012;3:3-5.

113. Villarreal MJ, Beltran A, Calvo E. Nail and enthesal ultrasonographic findings in patients with psoriasis.[Abstract] *J Clin Rheumatol.* 2018;24(3):Supplement 1 (S119-S120).
114. Berritto D, Iacobellis F, Rossi C, Reginelli A, Cappabianca S, Grassi R. Ultra high-frequency ultrasound: New capabilities for nail anatomy exploration. *J Dermatol.* 2016;(April):1-4.
115. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: A comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(3):375-381.
116. Scarpa R, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Atteno M, Oriente P. Is the involvement of the distal interphalangeal joint in psoriatic patients related to nail psoriasis? *Clin Rheumatol.* 2004;23(1):27-30.
117. Beltran A, Calvo E, Arredondo AM, Gonzalez C, Fernandez D. Nail ultrasound in psoriatic patients without psoriatic arthritis.[Abstract] *Rev Colomb Reumatol.* 2015;22(Supplement 1):48-.
118. Bhushan M, Moore T, Herrick AL, Griffiths CEM. Nailfold video capillaroscopy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;142(6):1171-1176.
119. Zaric D, Clemmensen OJ, Worm AM, Stahl D. Capillary microscopy of the nail fold in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatologica.* 1982;164(1):10-14.
120. Graceffa D, Amorosi B, Maiani E, et al. Capillaroscopy in psoriatic and rheumatoid arthritis: a useful tool for differential diagnosis. *Arthritis.* 2013;2013:957480.
121. Ferrari Ribeiro C, Beatriz E, Siqueira D, Holler AP, Fabrício L, Skare TL. Periungual capillaroscopy in psoriasis Capilaroscopia periungueal em psoríase. *An Bras Dermatol.* 2012;87(4):550-553.
122. Wortsman X, Wortsman J, Carreño L. Sonographic Anatomy of the Skin, Appendages, and Adjacent Structures. In: *Dermatologic Ultrasound with Clinical and Histologic Correlations.* ; 2013:15-38.
123. Aydin SZ, Gallego CC, Ash Z, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, McGonagle D. Vascularity of Nail Bed by Ultrasound to Discriminate Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Healthy Controls.[Letter] *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Sep-Oct;35(5):872.

124. Terslev L, Von Der Recke P, Torp-Pedersen S, Koenig MJ, Bliddal H. Diagnostic sensitivity and specificity of Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(1):49-53.
125. Carotti M, Salaffi F, Morbiducci J, et al. Colour Doppler ultrasonography evaluation of vascularization in the wrist and finger joints in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Eur J Radiol*. 2012;81(8):1834-1838.
126. Varsamidis K, Varsamidou E, Tjetjis V, Mavropoulos G. Doppler sonography in assessing disease activity in rheumatoid arthritis. *Ultrasound Med Biol*. 2005;31(6):739-743.
127. Bisi MC. Correlação do doppler espectral articular com atividade inflamatória na artrite reumatoide. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2016.[Acesso em 20 ago 2018]. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/7289>.
128. Molina-Leyva A, Garrido-Pareja F, Ruiz-Carrascosa JC, Ruiz-Villaverde R. La inhibición del TNF- α puede disminuir los biomarcadores de disfunción endotelial en pacientes con psoriasis de moderada-grave: un estudio cuasiexperimental eco doppler a 52 semanas. *Med Clin (Barc)*. 2017.

7. ARTIGO

Ultrasonography and Resistance Index Nail Evaluation in patients with Psoriatic Arthritis, patients with Psoriasis and Control Group

De Rossi, S. D.^{1,2} ; Mendonça, J.A.³; Palominos, P.E.¹; Kohem C.L.¹; Cestari T. F. ²; Chakr R.M.S. ¹

- ¹ Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil
- ² Serviço de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil
- ³ Serviço de Reumatologia, Hospital Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, Brasil

Introduction:

Psoriatic Arthritis (PsA) is a chronic inflammatory joint disease that occurs in about 30% of psoriasis (PsO) patients. Around 85% of patients present cutaneous lesions before joint disease; the time interval between skin and joint manifestations is usually an average of 10 years.¹ Therefore, the identification of PsA signs among patients with PsO can allow early treatment and avoid bone erosions and functional impairment.²

Enthesitis occurs in approximately 48% of patients with PsA, many times it is subclinical.³ Along with other criteria, the presence of enthesitis can differentiate between PsO and PsA patients.⁴ The distal interphalangeal (DIP) enthesitis have a close relationship with the nail apparatus, some authors have demonstrated that DIP enthesitis can spread to adjacent tissues, like the nail. Wherefore, the identification of nail inflammatory signals through ultrasonography (US) is being studied as a way to differentiate patients with PsO from those with PsA.^{5,6}

The normal structure of the nail in grayscale (GS) US evaluation is compound by nail plate (NP), nail bed (NB) and nail matrix (NM). The NP is a trilaminar structure (TS), composed by the dorsal and ventral plates that appear as 2 hyperechoic parallel lines with a virtual hypoechoic space in between. The nail bed is a hypoechoic band between the ventral nail plate and the distal phalanx margin (continuous hyperechoic line below the nail bed). The nail matrix is the isoechoic (soft gray) region at the proximal end of nail bed, is the region below

the proximal nail fold. The phalanx is the deepest structure, appearing as a hyperechoic band, located immediately inferior to the nail bed ^{7,8} (Figure 1)

Psoriatic nails can present many changes under US examination, even in the absence of clinical findings. ⁹⁻¹³ Worstman *et al.* described and classified 4 types of US TS changes from the earliest to the most severe: focal hyperechoic involvement of the ventral plate without involvement of the dorsal plate (type I), loosening of the borders of the ventral plate (type II), appearance of wavy plates (type III) and loss of definition on both plates (type IV). ⁸ The NB in psoriatic nails is usually thickened (2.0–3.0 mm) ^{11,14}

Power Doppler (PD) can identify some signal in psoriatic nails. ¹⁴ There is a scoring system developed by Gutierrez *et al.* to quantify the PD signal activity: 0 = no signal, 1 = confluent signal in < 25% of the area, 2 = confluent signal in > 25% and < 50%, 3 = confluent signal > 50%.¹⁵

The Spectral Doppler (SD) technique allows to differentiate between low and high peripheral resistance through the assessment of the movement of the red blood cells in small blood vessels with low velocity flow. The peripheral resistance is expressed numerically with the Resistance Index (RI), which is assessed as the following ratio: $(Q_s - Q_d)/Q_s$, where Q_s express the maximum speed of flow in systole, and Q_d the end diastolic speed flow. (Figure 2) In synovitis, RI ratio ranges between 0 and 1, high values mean high resistance, which is normal in resting musculoskeletal tissues. ¹⁶⁻¹⁹

This study intends to identify differences in the microcirculation of NM and NB and also in the nail US anatomy between patients with PsO, patients with PsA and controls, through GS, PD and SD evaluation, with primary focus on RI measurement.

Method

This was a single-center, cross-sectional, observational study, conducted on the setting of the Rheumatology and the Dermatology outpatient clinics of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, from October 2017 to June 2018.

Psoriatic arthritis patients were consecutively enrolled during their routine medical consultation. Psoriasis patients without joint complains and controls were matched by age and gender with the PsA group. The sample size was calculated to detect an effect size of 0.36 in nail matrix RI measures between groups, considering the Standard Deviation (SD) of 0.41. ²⁰ The calculation was made by SAS Studio, considering a power of 80% and α 0,05. There are studies which suggests that age can influence on the nail structure Doppler evaluate ^{12, 21}, so this was applied as covariate in the calculation of sample size, but with the lower degree of

correlation (0,2), since there is no data in the literature about the strength of this correlation with RI.

Participants were at least 18 years-old; on the PsA group, they had to fulfill the CASPAR criteria⁴; on the PsO group, patients should have the diagnosis of psoriasis of any subtypes. Patients with fibromyalgia were excluded of the PsA group because it is difficult to differentiate between pain caused by this condition and enthesitis pain. Others exclusion criteria, for all groups included: any type of joint inflammatory disease, dermatological or systemic disease that could modify the nail structure; and patients with severe pulmonary, vascular or hematological disease that can interfere on circulatory evaluation.²¹ Diabetes Mellitus (DM), High Blood Pressure (HBP) and smoking habit were not considered as exclusion criteria in none of the groups. Participants of the control group were selected among patients from the outpatients clinics, as well as companions of patients and staff of the Hospital.

The Institutional Ethical Committee approved the study under the number 170350, and informed consent was obtained from all participants before clinical and sonographic examinations.

Clinical Evaluation

Patients answered a questionnaire about demographic and disease characteristics. In the same day, a dermatologist assessed the percentage of affected body surface area (BSA), PASI (Psoriasis Area and Severity Index) and NAPS (Nail Psoriasis Severity Index). The activity of PsA was assessed by a rheumatologist during the medical consultation, through DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score), CPR (C reactive protein), ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate), MDA (Minimal Disease Activity), patient Pain Visual Analog Scale (VAS) and patient global VAS.

Ultrasonography assessment

Exams were performed using a MyLab 50 system (Esaote Biomedica, Genova, Italy), equipped with a linear probe ranging from 10 to 18 MHz in GS and between 6.6 and 8.0 MHz in PD. The imaging parameters for Doppler ultrasound examinations were set to increase the detection of low-velocity, low-volume flows within the small inside of the nail bed PRF (pulse repetition frequency) 700Hz; with color gain maximized for optimal sensitivity while avoiding excessive color noise.

The sonographic examinations were performed in a room with temperature between 22°C and 26°C, after a 10 minutes rest period. The patient was seated, with forearms, hands and fingers in a neutral and relaxed position over the table and the nails were scanned on longitudinal plane. A thick gel layer was placed to provide a correct acoustic interface and to

avoid compression of the structures. We choose examine the 2nd and 3rd fingernails of both hands.

The images were saved and the measures and evaluations performed posteriorly, without identification of the patient. In GS, we assessed: 1) the trilaminar appearance of the NP, that was classified according to Wortsman characterization of changes on psoriatic nails⁸, 2) the nail plate thickness (NPT) that was evaluated at the thickener area, 3) the nail bed thickness (NBT), measure at the middle third of NP, 4) the nail matrix thickness (NMT), that is the distance between the skin of the proximal nail fold and the cortex of the distal phalanx at the level of the matrix, determined by a perpendicular line to the bone profile.^{8, 22}(Figure 3)

The presence or absence of signal of blood flow in the nail matrix and in the nail bed were evaluated in PD images and classified according Gutierrez *et al.* score.¹⁵ The software MyLabDesktop allows the automatic calculation of the RI when the cursor is placed in maximal systolic velocity and in the end velocity flow of diastole. (Figure 1) Three measures were performed, the arithmetic mean was considered as the RI. All measures and scores were evaluated by the same researcher and concordance with an experienced sonographer was performed for a random sample of images.¹⁸

Statistical analyses

Quantitative variables were presented as the mean \pm standard deviation (SD) and categorical variables as absolute frequencies and percentages. Comparisons among independent means were analyzed using A-NOVA or Kruskal-Wallis test. The association between categorical variables was calculated by chi-squared test or Fisher's exact test. Correlations between quantitative variables were analyzed by Spearman's correlation coefficient. A Linear Regression Analysis was made with each one of the quantitative variables. Statistical significance was defined as a p value of less than 0.05. Inter-observer Concordance (kappa) was 0.56.

Results

Thirty-five patients with cutaneous psoriasis; 31 with PsA and 35 controls were included in the study. Four nails of 4 different patients presented traumatic amputation or trauma, these nails were excluded from the analysis. A hundred twenty-three nails were evaluated in the PsA group (of wich, 76 with clinical nail psoriasis); 139 in the PsO group (of which, 60 with clinical nail psoriasis) and 138 in the control group.

The PsA group was composed by 16 (51.61%) women and 15(48.39%) men with mean age of 53.03 \pm 9.64 years. In PsO group, there were 18 (51.43%) women and 17 (48.57%) men, with a mean age of 54.46 \pm 11.43 years. In the control group, there were 21 (60%) women

and 14 (40%) men, with a mean age of 53.37 ± 10.80 years. No gender or age differences were found among groups. Patient's demographic and disease characteristics are summarized in Table I.

NMRI and NBRI means as well as NBT and NMT means did not show differences among groups. There was no statistical difference between groups regarding the degree of nail PD. The mean NPT \pm SD was higher in PsA and PsO groups: 0.73 ± 0.14 in PsA, 0.72 ± 0.15 in PsO and 0.67 ± 0.10 in controls respectively ($p=0.001$). (Table II).

In the trilaminar structure (TS) evaluation, considering Wortsman Classification, 137(99.3%) of the nails, the control group had no change in the TS; in PsO group, 32 nails presented changes in this structure, of which, 9 type I, 5 type II, 7 type III and 11 type IV. In PsA group, there were also 32 nails with TS changes, of which, 4 type I, 15 type II, 9 type III and 4 type IV.

The only correlation between disease activity classifications and the studied variables were: NBT with MASES ($r_s=0.228$ $p<0.001$); NPT with NAPSI ($r_s=0.258$ $p<0.001$) and with MASES ($r_s=0.246$ $p=0.006$). Patients in MDA (Minimal Disease Activity) presented smaller NPT ($r_s=-0.307$, $p=0.002$). Patients with higher NAPSI presented more alterations in TS ($r_s=0.459$, $p<0.001$). Altered TS was correlated also with presence of clinical nail psoriasis ($r_s=0.328$ $p<0.001$) and with MASES ($r_s=0.249$ $p=0.006$).

A Linear Regression Analysis of each quantitative variables was performed and its results presented at Table III.

Discussion:

There is no consensus regarding what ultrasonography can provide about nail alterations in psoriatic disease. Additionally, there is no consensus about which parameters and techniques are more appropriate for that evaluation. Many studies have shown that even nails without clinical involvement have US findings that could not clearly differentiate healthy from psoriatic nails .⁹⁻¹³

Until now, we were able to recover four studies that compared the RI in the nail matrix between patients with psoriatic disease and controls. Hussein *et al.* evaluated the 4th fingernail of the non-dominant hand in 23 patients with PsO without PsA and 23 healthy controls. They found higher nail RI mean in PsO patients than in healthy controls. These authors also found a decrease in the nail PD signal in PsO patients.¹⁸ Marina *et al.* made a similar study, but with evaluation of all fingernails of 23 patients with PsO without PsA and 11 healthy controls. They also found higher nail matrix RI (NMRI) median in PSO patients when compared with healthy

controls, but their results demonstrate increase in the nail PD signal in the PsO group.²³ Ureyen *et al.* studied the relationship between nail RI and capillaroscopy findings. They evaluated the 4th fingernail of the non-dominant hand to measure the nail vascularity RI. Their results agreed with the two previous authors, shown that a nail RI median was higher in PsO patients than in healthy controls.²⁴ These three studies assessed only PsO patients without PsA. Patients with DM, HBP, arthritis and smoking habit were excluded. The increase of RI in PsO patients was justified by endothelial dysfunction and thickness of blood vessels, as is justified the HBP and increase of risk of major cardiovascular events in PsO and PsA patients.^{18,23-25} Our results did not agree with these previous studies. Maybe the fact that we did not exclude subjects with DM, HBP or smoking habit, and the fact that some PsO patients were under sistemic treatment can explain this different results (only Husein *et al.* have included PsO patients under sistemic treatment). We did not exclude DM, HBP and smokers from the study because this pathologies are fairly frequent among psoriatic patients, and we wanted to have a sample that was as representative as possible of the population of patients attended in outpatients clinics.

On the other hand, Mendonça *et al.* were the only authors that published about the study of NMRI in PsA patients compared with controls. These authors studied 27 patients with PsA and 7 controls (5 healthy, 2 with rheumatoid arthritis). The mean NMRI found was 0.50 ± 0.13 in the case group and 0.86 ± 0.41 in the control group. The difference between groups was justified by the occurrence of inflammation in the DIP enthesis, present in the majority of patients with PsA, even in those who did not have clinical manifestation. The inflammation is transmitted to adjacent structures, like nail matrix, due to the close relationship between nail and DIP enthesis.²⁰ This explanation was based on the study of Terslev *et al.*, that proposed the use of RI in the evaluation of inflammation in sinovium, where this index can range between 0 and 1. In the absence of disease, this index range arround 1, decreasing in case of inflammation.^{16,26} This theory was extrapolated to nail because nail is considered part of the musculoskeletal system due to its close anatomical relation with the DIP enthesis.⁵

Our statistical analyses demonstrated no differences of the mean \pm SD between the groups, neither in NMRI, nor in NBRI. The linear regression analysis also showed absence of relation between the PsO or PsA diagnosis and NMRI or NBRI. Then, the present study did not corroborate the previous findings reported by other authors and showed that, perhaps, the NMRI does not fit as an inflammation marker in the nail, like some preceding studies have suggested. After the statistical analysis, was calculated the power of our study to detect an effect size of 0.05. Even if the expected effect size was lower of this used in our sample size calculation (0.36), the study has a power higher than 80%, corroborating that in our sample there is no difference in NMRI among groups.

Analyzing the previous studies, there is a great difference among nail RI found by the authors, mainly among control groups. This can reveal that the evaluation of RI is operator dependent and its measure is difficult to standardize, which makes it difficult to compare the results of the studies. More studies, with bigger samples, that clarify the NMRI measure behavior and the factors that can influence the NMRI measure in healthy patients are important to allow the study of this parameter in situations of pathology.

RI in larger vessels, like the renal and umbilical arteries, showed influence of gender, age, DM and smoking.²¹ However, when considering the microcirculation, the factors that can influence this measure still have to be elucidated. In the study conducted by Husein *et al.*, there was no correlation between gender or age in the NMRI measure.¹⁸ In our linear regression analysis ($R^2= 0.125$) of NMRI demonstrated relation to age. NBRI ($R^2= 0.175$) increases with age, and is higher in female gender and smoking patients.

Some authors have demonstrated that the nail bed is thickened in psoriatic disease.^{9,13,27} Gutierrez *et al.* have proposed a cut off of 2.5mm to differentiate between healthy nail and psoriatic nail.¹⁴ Sandobal *et al.* found a 2,0mm cut off, with 80% sensitivity and 71% specificity.¹¹ More recently, Ally Essayed *et al.* have found that a NBT higher than 1.89mm in the second right fingernail have a 71% accuracy, 64% sensitivity and 34% specificity to identify psoriatic nails.²⁸ Our results have no agreement with these authors, since we could not demonstrate differences among groups. However, our means are similar to those found in other studies opening the subject to further investigation.

A relation between hard handwork and NPT and NBT alterations is expected because of frequent local microdamage.⁵ However, Arbault *et al.* did not find this relation in their study.¹² We found, in a Multiple Linear Regression Analysis, direct relation (but weak) of the NBT (adjusted to age, HBP, DM, side hand, and fingernail) with hard handwork ($R^2=0.189$).

Several authors have also shown thickening of NP in psoriatic nails.^{9,13,23,29} Ally Essayed *et al.* have found a cut off of 0.61mm of NPT in the 2nd right fingernail with accuracy of 84%, sensitivity of 60% and specificity of 88% to identify psoriatic nails.²⁸ Idollazzi *et al.* also have shown a cut off of 0.63mm. Our results also demonstrate a difference between cases and controls regarding the NPT.¹³ However, our NPT mean was higher than those found by previous studies. These measures have a great variation in literature, what can partly be explained by ethnic differences.^{28,29}

Even though Wollina *et al.*³⁰ and Gisondi *et al.*⁹ have shown higher NPT in men, we did not find this relation. The linear regression analysis applied to our sample demonstrated that the NPT value was related ($R^2 0.189$) to age, presence of psoriatic arthritis, having

psoriasis, right hand, handwork, smoking habit and inversely related to DM. Our result is also different from those of Arbault *et al.*, that have not found relation between US findings and smoking. ¹²

Many authors demonstrated higher NMT in PsO and PsA patients.^{28,29,31,32} Within PsO/PsA patients, the thickness is higher in those who have clinical nail involvement. Since there is no consensus about where and how to measure NMT, we chose to use the GRAPPA 2016 recommendation. ²² This is probably the reason why our means were higher than the ones found by other authors.

The present study did not demonstrate a relation among the presence of clinical signs of nail psoriasis and NPT, NBT or NMT, like was found by Marina *et al.*²³, Krajewska *et al.*²⁹, Naredo *et al.*²⁷ and Acquitter *et al.* ³².

Some authors have evaluated the TS changes in psoriatic nail. The most used classification is the one proposed by Wortsman *et al.*⁸ In our analyses, only one patient belonging to the control group had TS change (type I), PsO patients present higher frequency of type IV (mainly) and type I nail changes. PsA patients comprise higher frequencies of nails with type II and III alterations. Sandobal *et al.* have reported higher frequencies of type II alterations in PsO patients and Type III in PsA patients. ¹¹ Krajewska *et al.* found the same frequency distribution, but have not observed patients with type IV changes in psoriasis patients.²⁹ The TS presents direct correlation with clinical nail involvement, NAPSI, MASES and NPT. Several authors have established the relation between clinical nail involvement and higher frequency of TS changes, what is expected, since both findings are related with morphological characteristics. ^{27,32,33}

Even though the majority of studies have demonstrated increase of PD signal in NB and NM of PsA and PsO patients ^{11,13,14,23,29,34}, the capillaroscopic evaluation of proximal nailfold have verified decrease of number and diameter of capillaries and increase of vessel tortuosity. ^{35,36} In our study, the grade of NMPD sign and PD evaluated in NB and NM together failed to show differences among groups and the NBPD sign was more frequently absent in the PsA group. Recently, Naredo *et al.* demonstrated that neither NBPD, NMPD classified according to Gutierrez *et al.*, nor PD evaluated in NB and NM together, have discriminated between control and psoriatic groups, neither between clinically involved and clinically non-involved nails. These authors, like Aydin *et al.* demonstrated that the amount of blood flow detected in control subjects is highly variable. ^{27,37}

Our study has some limitations such as the fact that some patients were taking systemic treatment for PsA and PsO. However, the statistical analysis showed that neither the use of

systemic treatment nor the grade of disease activity (verified by MASES, MDA, PCR, VSG, PASI, NAPSI, DAPSA) had relation with the NMRI or NBRI values. Other limitation can be the fact that our equipment have lower frequency both in GS and in PD when compared with more recently studies, even though it's high frequency.

The identification of parameters that detect inflammation are important because they can compound future scales to early PsA identification. Future studies that clarify characteristics and variations of parameters in nail microcirculation of PsO and PsA patients are necessary, since there is no consensus until now.

Table I: Demographic and Disease characteristics in each group

	PsA (n=31)	PsO (n=35)	Controls (n=35)	p value*
Gender – n(%)				
F	16(51.61%)	18(51.43%)	21(60.00%)	0.767
M	15(48.39%)	17(48.57%)	14(40.00%)	
Age (years) – mean ± SD				
	53.03±9.64	54.46±11.43	53.37±10.80	0.521
Handwork – n(%)				
	25(80.6%)	28(80.0%)	25(71.4%)	0.692
Comorbidities – n(%)				
HBP	12(38.7%)	13(37.1%)	13(37.1%)	0.99
DM	7(22.6%)	8(22.9%)	3(8.6%)	0.217
Smoking	5(16.1%)	5(14.3%)	3(8.6%)	0.627
PsO Family History– n(%)				
	11(35.5%)	19(54.3%)	3(8.6%)	<0.001
Mean duration of cutaneous PsO (years) – mean ± SD				
	18.81±10.73	16.16±10.33	-	0,311
PASI – m [P25% - P75%]				
	(n=13) 1.0 [0.7 – 4.15]	(n=24) 3.75 [1.15 – 5.83]	-	0.171
With nail involment – n(%)				
	15(48.38%)	19(54.29%)	-	0,805
NAPSI – m [P25% - P75%]				
	(n=15)	(n=19)	-	0.891

		20 [4 – 34]	11 [5 – 33]		
PsO/PsA Current Treatment					
	MTX	18(58.06%)	17(48.57%)	-	0.600
	Phototherapy	3(9.68%)	7(20.00%)	-	0.410
	Immunobiological	10(32.26%)	4(11.43%)	-	0.078
	Corticosteroids	6(19.35%)	0(0.0%)	-	0.003
	Systemic treatment	27(77.14%)	21(60.00%)	-	0.029

Legend: n: absolute frequency of patients, SD: standard deviation, HBP: high blood pressure, DM: diabetes mellitus, PsO: psoriasis; PsA: psoriatic arthritis, PASI: psoriasis area severity index, NAPSI: nail psoriasis severity index, MTX: methotrexate; * significance fixed on $p < 0,05$

Table II – Prevalences and Means of Outcomes among groups

	PsA (n=123)	PsO (n=139)	Controls (n=138)	p * value
Trilaminar Structure (Wortsman's Classification) – n(%) †				
	0 91(74.0%)	107(77.0%)	137(99.3%)**	<0.001
	I 4(3.3%)	9(6.5%)**	1(0.7%)	
	II 15(12.2%)**	5(3.6%)	0(0.0%)	
	III 9(7.3%)**	7(5.0%)	0(0.0%)	
	IV 4(3.3%)	11(7.9%)**	0(0.0%)	
Degree of PD Nail Matrix and Bed – n(%)†				
	0 19(17.8%)	7(6.5%)	10(9.4%)	p=0,133
	1 77(72.0%)	91(85.0%)	84(79.2%)	
	2 7(6.5%)	8(7.5%)	8(7.5%)	
	3 4(3.7%)	1(0.9%)	4(3.8%)	
Degree of PD Nail Matrix – n(%) †				
	0 21(19.6%)	12(11.2%)	16(15.1%)	p=0,279
	1 76(71.0%)	87(81.3%)	78(73.6%)	
	2 7(6.5%)	2(1.9%)	7(6.6%)	

	3	3(2.8%)	6(5.6%)	5(4.7%)	
Degree of PD Nail Bed – n(%) †					
0	46(43.0%)**	20(18.7%)	27(25.5%)		p=0.003
1	51(47.7%)	80(74.8%)**	69(65.1%)		
2	6(5.6%)	5(4.7%)	5(4.7%)		
3	4(3.7%)	2(1.9%)	5(4.7%)		
NPT – mean ± SD ¶	0.73±0.14 ^a	0.72±0.15 ^a	0.67±0.10 ^b		=0.001
NBT – mean ± SD ¶	1.88±0.34	1.97±0.38	1.90±0.31		=0.085
NMT – mean ± SD ¶	3.35±0.51	3.34±0.48	3.29±0.49		=0.507
NMRI – mean ± SD ¶	(n=84) 0.49±0.06	(n=95) 0.50±0.07	(n=91) 0.49±0.06		=0.415
NBRI – mean ± SD ¶	(n=46) 0.51±0.07	(n=83) 0.53±0.07	(n=79) 0.52±0.06		=0.115

Legend: n: absolute frequency of patients, SD: standard deviation, PsO: psoriasis; PsA: psoriatic arthritis, NPT: nail plate thickness, NBT: nail bed thickness, NMT: nail matrix thickness, NMRI: resistance index in nail matrix, NBRI: resistance index in nail bed. † Chi-Square Analysis of qualitative variables. ¶ One-Way ANOVA p<0.001, post hoc Turkey. a,b: equal letters means there is no difference between means with p>0.05; different letters means there is a difference between means with p<0.05. * significance fixed on p<0,05

Table III – Linear Regression Analysis of Quantitative Outcomes

Nail Matrix RI		
Variable	Standardized β	p value*
Multivariate model	(Adjusted R ²) = 0,125	
Age	0.002	<0.001
Nail Bed RI		
Variable	Standardized β	p value*

Multivariate model	(Adjusted R ²) = 0,175	
Age	0.002	<0.001
Gender **	-0.021	0.017
Tabagism	0.031	0.015
Nail Matrix Thickness		
Variable	Standardized β	p value*
Multivariate model	(Adjusted R ²) = 0,332	
Age	0.008	<0.001
Gender **	0.359	<0.001
Handwork	0.148	0.003
Hand Side †	-0.332	<0.001
Nail Bed Thickness		
Variable	Standardized β	p value*
Multivariate model	(Adjusted R ²) = 0,270	
Age	0.005	<0.001
Handwork	0.167	<0.001
Hand Side †	-0.220	<0.001
Fingernail ††	0.142	<0.001
HBP	0.140	<0.001
DM	-0.113	0.006
Nail Plate Thickness		
Variable	Standardized β	p value*
Multivariate model	(Adjusted R ²) = 0,189	
PsA	0,051	0,001
PsO	0,041	0,006
Age	0.002	<0.001
Handwork	0.037	0.012
Hand Side †	0.035	0.004
Smoking	0.099	<0.001
DM	-0.057	0.001

Legend: PsO: psoriasis; PsA: psoriatic arthritis, RI: resistance index. HBP: high blood pressure, DM: diabetes mellitus. **Gender: positive β : variable higher in male gender, negative β : variable higher in female gender. †Hand Side: positive β : variable higher in left side, negative β : variable higher in right

side. ¶ Fingernail: positive β : variable higher in 2nd fingernail, negative β : variable higher in 3rd fingernail.
 * significance fixed on $p < 0,05$

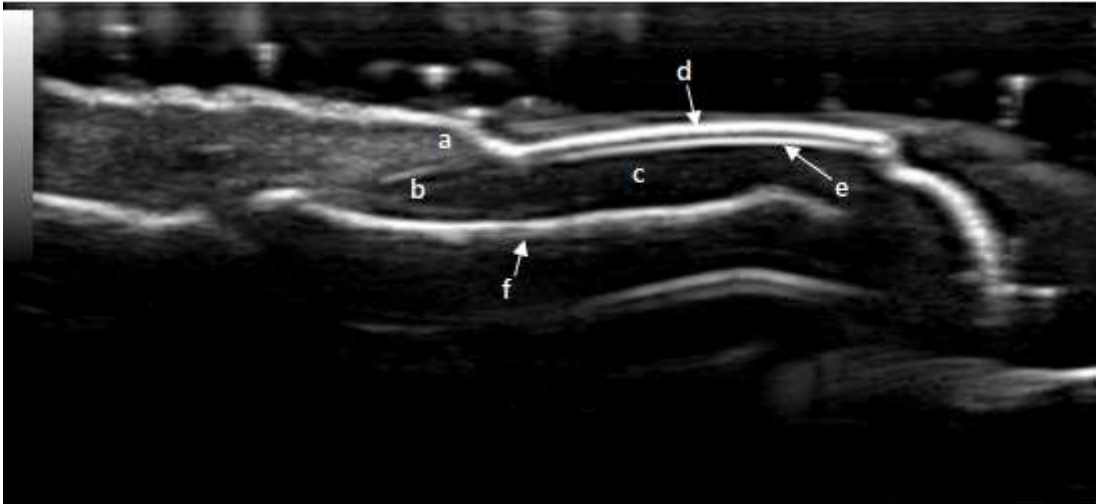


Figure 1. Normal anatomy of nail in US Grey Scale: a. Proximal Nailfold, b. Nail Matrix, c. Nail Bed, d. Dorsal Nail Plate, e. Ventral Nail Plate, f. Distal Phalanx Border

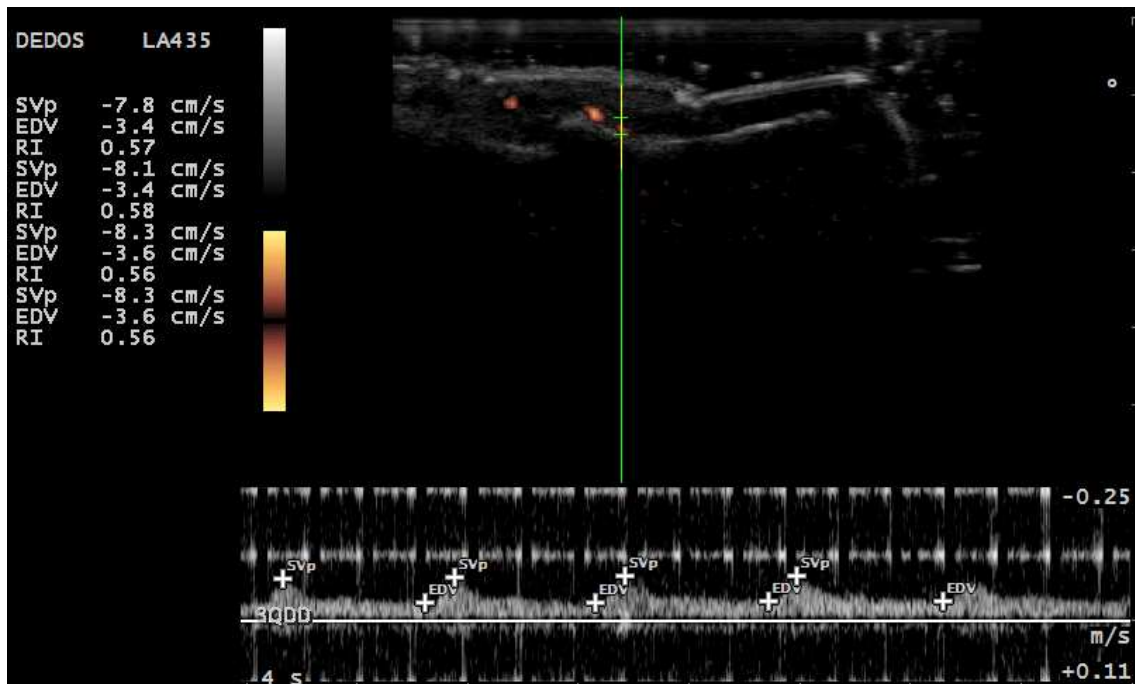


Figure 2. RI measure by spectral doppler. First, the cursor is paced in the maximum blood flow velocity in systole (SVp) and after, it is placed in the blood flow velocity in the end of diastole (EDV). The Software does the calculation, according with the formula.

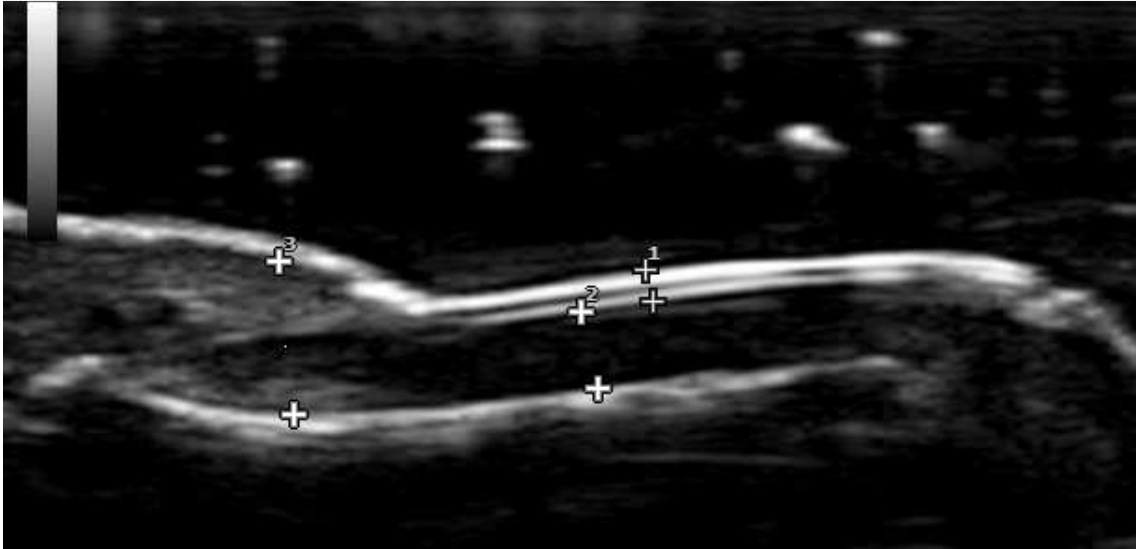


Figure 3. Nail plate thickness measure (1); Nail bed thickness measure (2) and nail matrix thickness measure (3), according to GRAPPA 2016 recommendation.

References:

1. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-970.
2. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1358-1361.
3. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):569-579.
4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673.
5. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage - Implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology*. 2009;218(2):97-102.
6. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, et al. The relationship between the extensor tendo enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis - A high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology*. 2007;46(2):253-256.
7. Aluja Jaramillo F, Quiasúa Mejía DC, Martínez Ordúz HM, González Ardila C. Nail unit ultrasound: a complete guide of the nail diseases. *J Ultrasound*. 2017. 20(3):181-192.
8. Wortsman C X, Holm EA, Jemec GB, Gniadecka M, Wulf HC. Ultrasonido de Alta Resolucion (15MHz) em el estudio de la uña psoriatica. *Rev Chil Radiol*. 2004;10(1).
9. Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Ultrasonography reveals nail thickening in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(9):727-732.

10. Scarpa R, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Atteno M, Oriente P. Is the involvement of the distal interphalangeal joint in psoriatic patients related to nail psoriasis? *Clin Rheumatol.* 2004;23(1):27-30.
11. Sandobal C, Carbó E, Iribas J, Roverano S, Paira S. Ultrasound nail imaging on patients with psoriasis and psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis and control subjects. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(1):21-24.
12. Arbault A, Devilliers H, Laroche D, et al. L'échographie des ongles dans le rhumatisme psoriasique : étude pilote sur la faisabilité, la reproductibilité et la validité de mesure. *Rev du Rhum (Edition Fr.* 2016;83(1):37-43.
13. Idolazzi L, Gisoni P, Fassio A, et al. Ultrasonography of the nail unit reveals quantitative and qualitative alterations in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Med Ultrason.* 2018;20(2):177-184.
14. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Kane D, Grassi W. A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: "the five targets". *Clin Rheumatol.* 2010;29(2):133-142.
15. Gutierrez M, Di Geso L, Salaffi F, Bertolazzi C, Tardella M, Filosa G, Filippucci E, Grassi W. Development of a preliminary US power Doppler composite score for monitoring treatment in PsA. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jul;51(7):1261-8.
16. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Von Der Recke P, Bliddal H. Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(6):644-648.
17. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Bliddal H, Terslev L. Spectral Doppler and Resistive Index A promising tool in ultrasonographic evaluation of inflammation in rheumatoid arthritis. *Acta radiol.* 2003;44:645-652.
18. Husein El-Ahmed H, Garrido-Pareja F, Ruiz-Carrascosa JC, Naranjo-Sintes R. Vessel resistance to blood flow in the nailfold in patients with psoriasis: A prospective case-control echo Doppler-based study. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):54-58.
19. Mendonça JA. As diferenças do Doppler espectral, na artrite psoriática e onicomicose. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(6):490-493.
20. Mendonça JA, Nogueira JC, Laurido IMM, et al. SAT0191 Can Spectral Doppler Identify Nail Enthesitis in Psoriatic Arthritis?[Abstract] *Ann Rheum Dis.* 2014;73:659.
21. Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index. *Pulse.* 2016;3(3-4):172-178.
22. Cunha JS, Qureshi AA, Reginato AM, Cunha JS, Qureshi AA, Reginato AM. Nail Enthesis Ultrasound in Psoriasis and Psoriatic Arthritis : A Report from the 2016 GRAPPA Annual Meeting Nail Enthesis Ultrasound in Psoriasis and Psoriatic Arthritis : A Report from the 2016 GRAPPA Annual Meeting. 2017;44(5):688-690.
23. Marina ME, Botar Jid C, Bolboaca SD, Bocsa C, Miha CM, Tătaru AD. High-frequency sonography in the evaluation of nail psoriasis. *Med Ultrason.* 2016;18(3):312.
24. Ureyen SB, Kara RO, Erturk Z, Yaldiz M. The microvascular and morphostructural changes of nails in psoriatic patients with nail disease; A link between ultrasound and videocapillaroscopy findings in the nailfold. *Med Ultrason.* 2018;20(2):185-191.

25. Junko Takeshita, MD, PhD, MSCE1 2. Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. Epidemiology. *Jaad*. 2017;76(3):377-390.
26. Wood MM, Romine LE, Lee YK, et al. Spectral Doppler signature waveforms in ultrasonography: a review of normal and abnormal waveforms. *Ultrasound Q*. 2010;26(2):83-99.
27. Naredo E, Janta I, Baniandr s-Rodríguez O, Valor L, Hinojosa M, Bello N, Serrano B, Garrido J. To what extent is nail ultrasound discriminative between psoriasis, psoriatic arthritis and healthy subjects? *Rheumatol Int*. 2018 Dec 10. [Epub ahead of print]
28. Ally Essayed SM, al-Shatouri MA, Nasr Allah YS, Atwa MA. Ultrasonographic characterization of the nails in patients with psoriasis and onychomycosis. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2015;46(3):733-739.
29. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Wojtkiewicz M, Wiktorowicz A, Wojtkiewicz J. Ultrasound Assessment of Changes in Nails in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Biomed Res Int*. 2018;9:8251097.
30. Wollina U, Berger M, Karte K. Calculation of nail plate and nail matrix parameters by 20 MHz ultrasound in healthy volunteers and patients with skin disease. *Ski Res Technol*. 2001;7(1):60-64.
31. Aydin SZ, Castillo-Gallego C, Ash ZR, et al. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. *Dermatology*. 2013;225(3):231-235.
32. Acquitter M, Misery L, Saraux A, Bressollette L, Jousse-Joulin S. Detection of subclinical ultrasound enthesopathy and nail disease in patients at risk of psoriatic arthritis. *Jt Bone Spine*. 2016. [cited 2018 Aug 20]. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.10.005>.
33. Mondal S, Dutta S, Lahiri D, et al. Assessment of nail unit structures by ultrasound in patients with psoriatic arthritis and their correlations with disease activity indices: a case-control study. *Rheumatol Int*. 2018;0(0):1-7.
34. Moya Alvarado P, Ro  Crespo E, Muñoz-Garza FZ, et al. Subclinical enthesopathy of extensor digitorum tendon is highly prevalent and associated with clinical and ultrasound alterations of the adjacent fingernails in patients with psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018:0-1.
35. Ferrari Ribeiro C, Beatriz E, Siqueira D, Holler AP, Fabr cio L, Skare TL. Periungual capillaroscopy in psoriasis Capilaroscopia periungueal em ps riase. *An Bras Dermatol*. 2012;87(4):550-553.
36. Graceffa D, Amorosi B, Maiani E, et al. Capillaroscopy in psoriatic and rheumatoid arthritis: a useful tool for differential diagnosis. *Arthritis*. 2013;2013:957480.
37. Aydin SZ, Gallego CC, Ash Z, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, McGonagle D. Vascularity of Nail Bed by Ultrasound to Discriminate Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Healthy Controls.[Letter] *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):872.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da ultrassonografia ungueal para avaliação dos pacientes com psoríase e artrite psoriásica está se desenvolvendo, porém, ainda há necessidade de padronizações tanto de técnicas quanto de avaliação dos parâmetros. Para tal, estudos maiores, padronizados e multicentricos são necessários.

O Índice de Resistência tanto na matriz quanto no leito ungueal não se mostrou capaz de diferenciar entre os três grupos de pacientes, talvez por ser muito operador dependente ou por apresentar variações muito pequenas, esse não é um índice que utilidade clínica na identificação de artrite entre os pacientes com psoríase. O índice de resistência na matriz ungueal apresentou relação apenas com idade do paciente. O grau de Doppler também não foi capaz de identificar os pacientes com doença psoriásica.

De acordo com a literatura e com nossos resultados, os pacientes com psoríase e artrite psoriásica apresentam espessamento da lâmina ungueal e alterações da estrutura trilaminar típica da lâmina ungueal na avaliação por escala de cinza na US. Em relação ao leito ungueal, muitos autores demonstraram espessamento dessa estrutura nos pacientes com doença psoriásica, porém nosso estudo não demonstrou essa diferença. A espessura da matriz ungueal ainda precisa ser discutida e um padrão de como medir e onde medir deve ser adotado, para que os estudos possam ser comparáveis.

As medidas de espessuras da lâmina, leito e matriz ungueais apresentam diferenças grandes entre os estudos, mesmo na comparação entre os grupos controle dos estudos. Nosso estudo apresentou espessura da lâmina maior que a média dos demais estudos. Apesar da diferença étnica e do grande número de pacientes que realizam atividades manuais frequentemente poderem justificar parte dessa diferença, estudos multicêntricos e maiores poderiam esclarecer essas medidas na população e esclarecer quais os fatores confundidores poderiam estar contribuindo para o espessamento dessas estruturas, além da psoríase e da artrite psoriásica.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar de ser uma área do conhecimento que despertou o interesse dos pesquisadores e de haver vários estudos recentes que exploram as características do aparato ungueal na Pso e na APs, ainda existem várias lacunas no conhecimento a serem exploradas e preenchidas.

Primeiramente, estudos longitudinais que estabeleçam a relação entre a presença de entesite nos pacientes com Pso e a probabilidade de desenvolvimento para APs poderão auxiliar muito no diagnóstico precoce da APs, prevenindo deformidades e perda funcional.

Mais estudos que estabeleçam o comportamento da microcirculação ungueal, tanto na avaliação com PD quanto com DE precisam ser realizados, com amostras maiores. É necessário esclarecer como esses parâmetros se apresentam e se comportam em pessoas sem doença.

São necessários estudos também que esclareçam se a avaliação das alterações ultrassonográficas ungueais nos pacientes com Pso e APs podem ser úteis na avaliação dos pacientes sem acometimento clínico ungueal.

Além disso, são necessários estudos para realizar padronização de técnica e dos parâmetros avaliados, a fim de permitir comparações entre os estudos e extrapolar os resultados para a prática clínica. Essa padronização também poderia permitir o uso desses parâmetros no desenvolvimento de escalas de avaliação de atividade da doença, permitindo acesso fácil e rápido de avaliação, visto a acessibilidade das unhas para a realização da US.

10. ANEXOS

ANEXO I – Critério CASPAR de Classificação de Artrite Psoriásica:

Paciente com artrite periférica, entesite ou espondilite pode ser classificado como apresentando Artrite Psoriásica se somar pelo menos 3 pontos na presença dos seguintes achados (cada um com sua pontuação):

1. Psoríase
 - a. Atual (2 pontos) Psoríase Cutânea ou do Couro Cabeludo presente atualmente, diagnosticada por um dermatologista ou um reumatologista.
 - b. Prévia (1 ponto) História de Psoríase relatada pelo paciente, pelo médico da família, pelo reumatologista ou pelo dermatologista.
 - c. História Familiar (1 ponto) História de Psoríase em um parente de 1° ou 2° grau, de acordo com o relato do paciente
2. Acometimento ungueal pela psoríase (1 ponto) Distrofia ungueal típica da doença psoriásica, incluindo onicólise, *pitting* e hiperqueratose observada na avaliação clínica atual
3. Fator Reumatóide negativo (1 ponto) Medido por qualquer método, exceto látex, mas preferencialmente por ELISA ou nefelometria, de acordo com o laboratório
4. Dactilite
 - a. Atual (1 ponto) Edema em todo um quirodáctilo
 - b. Prévia (1 ponto) História de dactilite documentada por um reumatologista
5. Evidência Radiológica de neoformação óssea justarticular (1 ponto) Ossificação bem definida justarticular (distinta de osteófito) em radiografia das mãos ou dos pés.

ANEXO III – Instrumento de coleta de dados da Avaliação Clínica e Ultrassonográfica Índice de Resistência na Matriz Ungueal Avaliado Através de Ultrassonografia

Espectral: Comparação entre Pacientes com Psoríase, Pacientes com Artrite

Psoriásica e Grupo Controle.

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E ECOGRÁFICA

Psoríase Cutânea:

1. PASI
2. BSA
3. NAPSI

Artrite Psoriásica (Dados coletados no prontuário):

4. MASES:
5. DAS 28:
6. DAPSA:
7. PCR:
8. VSG:
9. VAS Global Paciente
10. VAS Dor
11. MDA 1. () Sim 0. () Não

Achados no exame ecográfico das unhas:

12. Há acometimento clínico? 1. () Sim 2. () Não

13. Classificação Alteração Estrutura Trilaminar conforme Wortsman:

1. Tipo I () 2. Tipo II () 3. Tipo III () 4. Tipo IV ()

14. Doppler Presente? 1. () Sim 2. () Não

15. Grau de Doppler Matriz + Leito juntos:

Grau 0 () Grau 1 () Grau 2 () Grau 3 ()

16. Grau de Doppler Matriz Ungueal:

Grau 0 () Grau 1 () Grau 2 () Grau 3 ()

15. Grau de Doppler Leito Ungueal:

Grau 0 () Grau 1 () Grau 2 () Grau 3 ()

16. Espessura Lamina Ungueal:

17. Espessura Leito Ungueal:

18. Espessura Matriz Ungueal:

19. Índice de Resistência no leito ungueal

20. Índice de Resistência na Matriz Ungueal

ANEXO IV – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Casos aprovado pelo CEP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG ou CAAE 72762317.4.0000.5327

Título do Projeto: Índice de Resistência no Leito Ungueal Avaliado Através de Ultrassonografia Espectral: Comparação entre Pacientes com Psoríase, Pacientes com Artrite Psoriásica e Grupo Controle

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é comparar achados na avaliação com ecografia das unhas dos pacientes com psoríase, pacientes com artrite psoriásica e pacientes sem essas doenças; a fim de verificar relação desses achados com atividade da doença ou com diagnóstico precoce da doença. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Reumatologia e Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: Você terá que responder alguns questionários que têm por objetivo coletar algumas informações demográficas, e quantificar grau de atividade da doença. Após, sua pele e articulações serão avaliadas por um médico. Será realizada também ecografia das suas unhas, para avaliar principalmente a microcirculação do sangue nelas. Para isso, você ficará sentado em posição confortável, com as mãos sobre uma mesa, será aplicado gel a base de água em grande quantidade nas suas unhas e será realizada ecografia. Após, o gel é retirado, com papel toalha ou compressa e o restante sai facilmente lavando-se as mãos com água. As imagens obtidas através da ecografia serão arquivadas. As avaliações clínicas e ecográficas serão realizadas no Serviço de Dermatologia do HCPA (zona 13) e nos Ambulatórios de Reumatologia do HCPA (zona 15 e CPDA).

Possíveis desconfortos em relação a sua participação na pesquisa podem incluir o tempo total de avaliação para a pesquisa (média 40 minutos) e a utilização do gel de ecografia.

A sua participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre a doença psoriásica e poderá futuramente beneficiar outros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Rafael Chakr pelo telefone 33598340 , ou com o pesquisador Samanta De Rossi pelo mesmo telefone, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO V – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Controles Aprovado pelo CEP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG ou CAAE 72762317.4.0000.5327

Título do Projeto: Índice de Resistência no Leito Ungueal Avaliado Através de Ultrassonografia Espectral: Comparação entre Pacientes com Psoríase, Pacientes com Artrite Psoriásica e Grupo Controle

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é comparar achados na avaliação com ecografia das unhas dos pacientes com psoríase, pacientes com artrite psoriásica e pacientes sem essas doenças; a fim de verificar relação desses achados com atividade da doença ou com diagnóstico precoce da doença. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Reumatologia e Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: Você terá que responder alguns questionários que têm por objetivo coletar algumas informações demográficas, como idade, escolaridade. Será realizada ecografia das suas unhas, para avaliar principalmente a microcirculação do sangue nelas. Para isso, você ficará sentado em posição confortável, com as mãos sobre uma mesa, será aplicado gel a base de água em grande quantidade nas suas unhas e será realizada ecografia. Após, o gel é retirado, com papel toalha ou compressa e o restante sai facilmente lavando-se as mãos com água. As imagens obtidas através da ecografia serão arquivadas. As avaliações clínicas e ecográficas serão realizadas no Serviço de Dermatologia do HCPA (zona 13) e nos Ambulatórios de Reumatologia do HCPA (zona 15 e CPDA).

Possíveis desconfortos em relação a sua participação na pesquisa podem incluir o tempo total de avaliação para a pesquisa (média 40 minutos) e a utilização do gel de ecografia.

A sua participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre a doença psoriásica e poderá futuramente beneficiar outros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Rafael Chakr pelo telefone 33598340 , ou com o pesquisador Samanta De Rossi pelo mesmo telefone, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO VI – Tabela revisão de literatura com características dos estudos

Autor, Ano	Amostra	Idade (anos)	Sexo	Duração Doença	IMC (Kg/m2)	PASI	NAPSI médio	Unhas Avaliadas	Equipamento
<i>Naredo et al., 2018</i>	60 APs 21 Pso 20 CS	Mediana (min - máx) APs 53,0 (26 – 83) Pso 56,0 (24 – 69) CS 31,5 (23 – 60)	APs: 29F 31M Pso: 12F 9M CS: 13F 7M	Mediana (Min – max) anos APs: 13,0 (0,5 – 63) – pele 7,0 (0,5 – 35) articular Pso: 10,0 (0,5 – 48)		Mediana (min - máx) APs: 0,0 (0 – 12,6) Pso 3,0 (0 – 15,7)	Mediana (min - máx) APs: 0,0 (0 – 40) Pso 5,0 (0 – 40)	Todos QD	Esaote MyLab Twice, Genova, Italy, transdutor linear 10 – 22MHz, Doppler 14,3MHz
<i>Idollazzi et al., 2018</i>	82 Casos (31 Pso e 51 APs) / 50 CS	(Média ± DP) CS: 48,44±13,95 / Pso: 48,22±14,7 / APs: 50,92±13,9	CS: 22 H Pso 22 H APs 26 H		(Média ± DP) CS: 24.61±3.92 Pso 28.61±4.95* Aps 28.64±5.84* *p≤ 0,0001		(Média ± DP) Pso: 4.35±10.6 APs: 8.51±11.4 p=0,28	2º QD mão dominante	General Electric Logiq S8 transdutor linear 18 MHz. Power Doppler 10 MHz
<i>Villarreal et al., 2018</i>	21 Pso sem APs / 18 CS								
<i>Ureyen et al., 2018</i>	34 Pso Ungueal (excluídos APs) 15 CS	(Média ± DP) Pso: 42.17±10.5 CS 40.7±5.1	Pso 18 H : 16 M CS 2 H :13 M	(Média ± DP) (anos) 13,8±7,7	(Média ± DP) Pso 27,1±7,1 CS 26,3±3,2	(Média ± DP) 4,2 ± 2,7	Mediana (Q1 - Q3) 24,0 (18,5 - 7,5)	Espessura no 2º QDD / IR no 4º QD mão não dominante	LOGIQ P9 (General Electric Company, United Kingdom), Transdutor linear 7-13 MHz
<i>Mondal et al., 2018</i>	45 APs (448 unhas) 45 CS (447 unhas)	[mediana (mínimo - máximo)] APs 38 (22 - 60) CS 36 (18 - 58)	APs 34M:11F CS 29M:16F	[mediana (mínimo - máximo)] Pso 6 (1 - 29) APs 7 (1 - 22)		[mediana (mínimo - máximo)] 2.3 (0 - 41.3)	[mediana (mínimo - máximo)] 14 (0 - 77)	Todos QD	My Lab 25 gold, Esaote, transdutor 18 MHz linear

<i>Krajewska et al., 2018</i>	69 Pso Ungueal (38 Pso e 31 APs) / CS 30 Unhas avaliadas: 380 Pso, 310 APs e 298 CS	(Média ± DP) Pso 48,4 ± 9,1 AP 49,7 ± 10,8 CS 49,4 ± 12,7	Pso 20H:18M APs 15H : 16M CS 14H:16M	(Média ± DP) Pso 17,8 ± 10,9 APs 19,3 ± 6,6		(Média ± DP) Pso 6,2 ± 3,8 APs 4,7 ± 3,7	(Média ± DP) mNAPSI** Pso 21,9 ± 14,9 AP 20,3 ± 15,2	Todos QD	DermaMed equipment and software (Draminski,Olsztyn, poland) transdutor linear 24MHz
<i>Moya et al., 2018</i>	Grupo único: 27 Pso + 21 Aps	(Média ± DP) 59.13 ± 9.6	23 H (48%)	(Média ± DP) (anos) 21.15 ± 16.44	(Média ± DP) 26.63 ± 4.53		mNAPSI** (Média ± DP) 16.34 ± 12.46	5 unhas mão dominante	MyLab Touch, Esaote Biomedica, Italy, com transdutor linear de 18 a 22MHz no modo B / Doppler 8.3 MHz
<i>Fassio et al., 2017</i>	80 Pso + APs 50 CS								
<i>Molina et al., 2017</i>	15 Pso	(Média ± DP) 49,8 ± 11,61	13 H (87%)	Mediana (Q1 - Q3) (anos) 23 (17 - 31)				4ª unha mão não dominante	
<i>Vidal et al., 2017</i>	36 casos (7 com APs) e 43 CS	Média de 44 anos	25% H		Média 25				
<i>Aydin et al. 2017</i>	44 Pso + 42 APs (169unhas) 19 CS (38unhas)								
<i>Acquitter M et al., 2017</i>	Total 37 Pso Grupo 1: 18 com Pso ungueal	(Média ± DP) Psoriase Ungueal: 47.61 ± 15.88	Acomet Ungueal 8M/ 10H	(Média ± DP) (anos) Psoriase ungueal			média 21 nos QD	Todas dos QD e as dos haluxes	IU 22 machine (Philips) probe linear de 12.5 MHz.

	<p>Grupo 2: 19 com acometimento do couro cabeludo (cc) ou psoríase invertida)</p> <p>Acom Ungueal 216 unhas</p> <p>cc + invertida 228 unhas</p>	<p>Psoríase invertida ou do escalpo: 47.11 ± 12.65</p>	<p>CC + I: 12M/ 7 H</p>	<p>13.28 ± 10.34</p> <p>Psoríase invertida/couro cabeludo 17.11 ± 13.14</p>					
<p><i>De Carvalho et al., 2016</i></p>	<p>89 Pso</p> <p>21 controles pareados por sexo, idade e etnia</p>							2 leitos, não específica quais	MyLab60® (Esaote, Italy)
<p><i>Marina ME et al., 2016</i></p>	<p>23 Pso (14 com AUC, 9 sem) (122 unhas)</p> <p>11CS (82 unhas)</p>	<p>(Média ± DP)</p> <p>CS: 46.09 ± 11.82</p> <p>Pso 52.43 ± 14.28</p>	<p>Pso: 35% M 6% H</p>	<p>(Média ± DP) 15.96 ± 13.10</p>		<p>(Média ± DP) 17.81 ± 3.64</p>		Todos QD	<p>Ultrasonix Sonotouch scanner (Ultrasonix Medical Corporation, Richmond, Canada) transdutor de 8 a 40 MHz para GS e Hitachi EUB 8500 System transdutor 6.5 a 13 MHz para PD e Doppler Spectral</p>
<p><i>Toukap et al., 2016</i></p>	<p>17 APs</p>	<p>(Média ± DP)</p>	<p>8H : 9M</p>						

		43,3 ± 11,2							
<i>Arbault A et al., 2016</i>	27 APs (37% com AUC) 126 unhas	(Média ± DP) 55,0 ± 16,2	11 M/16H	(Média ± DP) (anos) 13,4 ± 9,4				3 primeiros QD mão dominante e os com onicopatia ou dor na IFD	ESAOTE MyLab 70 XVG transdutor de 22 MHz
<i>Beltran et al., 2015</i>	22 Pso (sem APs) e 3 C								
<i>Moreno et al., 2015</i>	25 com mancha de oleo e cultura fungos positiva 35 AUC psoríase (24 com artrite e 11 sem) e cultura fungos negativa 18 CS								ESAOTE Mylab 60 com transdutor linear 7-13 MHz
<i>Ally Essayed et al., 2015</i>	25 Pso + Aps 25 Onicomicose 50 CS	(Média ± DP) Pso 44,4 ± 15,4 Onicomicose 36,4 ± 12,4 / Controles 38,8 ± 9,7	Pso 11 H (44%) Onicomicose 22H (88%) CS 24H (48%)	(Média ± DP) (meses) 44,4 ± 15,4			(Média ± DP) 27,4 ± 4,3	1º e 2º QD direitos	Philips HD 7 Ultrasound System com transdutor linear entre 10–15 MHz
<i>Mendonça JA. et al., 2014</i>	28 APs 7 C (71% CS, 29% com AR)	(Média ± DP) C 37,14 ± 21,59 APs 45,3 ± 14,61	APs (45,5% H: 54,5% M) C (42,9% H:57,1% M)	(Média ± DP) (anos) 10,05 ± 10,49			(Média ± DP) 6,03 ± 12,27		Esaote Ultrasound machine (Brazil, São Paulo), com transdutor linear entre 6–18 MHz e

	Total de 133 leitos ungueais								Doppler entre 7,1 - 14,3 MHz
<i>Wortsman et al., 2014</i>	9 CS 6 Pso com AUC	Média (min -max) Pso 54,8 (25 - 80) C 42,4 (25 - 97)	Casos 9H : 6M C 3H:3M	(Média ± DP) (anos) Pso 13,0 ± 13,9, APs 21,1 ± 11,7				Todos os QD	Philips ATL 5000 SonoCT, XRES transdutor linear de 7 a 15MHz
<i>Delle Sedie et al., 2014</i>	10 Pso 5 Onicomucose								Logiq9, General Electrics, USA transdutor 15MHz
<i>Mendonça JA., 2014</i>	1 paciente com APs sem dor articular 1 paciente com onicomucose e AR	APs 54; Onicomucose 66	Ambos H	APs 36 anos				7 QD de cada paciente	MyLab GOLD 25 XVG (Esaote S.p.A., Genoa-Italy), transdutor linear de 18MHz doppler 6,6 and 8,0 MHz
<i>Sandobal et al., 2014</i>	35 APso 20 Pso 28 C e 27 AR	(Média ± DP) APs 51 ± 13 Pso 49 ± 15 AR 55 ± 15 C 47 ± 12		(Média ± DP) APs 9 ± 1,6 Pso 11 ± 1,7 AR 13 ± 1,8		Média: APs 3 Pso 6	mNAPSI** (média) APs 22 Pso 23	Todos QD, para espessura leito ungueal apenas 2º QD direito	MyLab 25 XVG system (Esaote Biomedica, Genoa, Italy) , escala de cinza 10 a 18MHz e PD 6,6 a 8MHz
<i>Haddad et al., 2012</i>	10 Pso, 10 APs e 10 C								
<i>Aydin SZ et al., 2013</i>	18 Casos (5Pso e 13 APs) 12 C							Todos os QD	Logiq E9 machine (General Electric, Wauwato- sa, Wisc., USA), transdutor linear 9 a 14MHz

<i>Aydin SZ et al., 2012</i>	86 Pso (169 unhas) - desses, 33 (38,4%) com AUC e 42 (48,8%) com APs 20 CS (40 unhas)			Mediana de 16 meses, com intervalo entre 1 e 55			Mediana 15 (1 – 56)	A mais acometida clinicamente e a homóloga contralateral	Logiq E9 machine (General Electric, Wauwatosa, Wisc., USA) Transdutor linear 10 a 18MHz
<i>Gisondi, P et al., 2012</i>	54 Pso; 46 CS; 37 com eczema crônico (20 dermatite atópica, 13 eczema numular e 4 eczema asteatótico) OBS: avaliados 138 pacientes quanto ao NAPSI			(Média ± DP) 20 ± 12 (não fala se meses ou anos)	(Média ± DP) Pso: 26,8 ± 4 CS 23,7 ± 4,3 eczema crônico 24,1 ± 3,8 p = 0.003	(Média ± DP) 18 ± 8,4	(Média ± DP) 18.4 ± 17.5	5 da mão D	Voluson I portable (General Electrics, United States) com transdutor linear de 10–18 MHz
<i>Gutierrez M et al., 2012</i>	16 APs (8 pacientes com onicopatias tiveram suas unhas avaliadas)	(Média ± DP) 47,5 ± 7,6 (OBS: não apenas da avaliação das unhas, mas dos pacientes dos quais não foram avaliadas as unhas estão inclusos nesse cálculo)		(Média ± DP) (meses) 40,5 ± 23,2		(Média ± DP) 17,5 ± 5,3 no início do estudo 8,0 ± 2,7 após 8 semanas (P=0,0001)	(Média ± DP) 2,2 ± 2,6 no início 0,8 ± 1,0, 8 semanas após o tratamento com Anti-TNF,		MyLab 70 XVG (Esaote SpA, Genoa, Italy) com transdutor de 6 a 18MHz e Doppler com frequência entre 5.9 e 14.3MHz

							(P=0,35)		
<i>Husein et al., 2012</i>	23 Pso (16 com AUC, 7 sem) 23 CS	Pso: média 42, (variando de 19 a 64) C: média 38 (variação de 21 a 59)	Pso 15H :8M CS 12H : 11M					4º QD mão não dominante	
<i>Gutierrez M et al., 2009</i>	30 Pso 15 CS	Mediana (variação) Pso: 46 (39 - 52) CS: 44 (33 - 54)	Pso: 12F,18M C: 7F,8M	2 a 84 meses, mediana de 20 meses		Entre 4 - 18 mediana de 12,3	Entre 2 - 8, mediana 3,5	Aquelas com AUC. A espessura do leito ungueal foi medida no 2º QD direito	MyLab 70 XVG system (Esaote Biomedica, Genoa, Italy), transdutor de 6 a 18 MHz e Doppler de 7 a 14 MHz
<i>Wollina et al., 2001</i>	34 CS / 11LES / 8 esclerose sistêmica/ 9 Pso /5 eczema cronico / 1 Darier, 1 onicomiose	C: 37,2 anos , variando entre 15 a 82 anos	C 16H 18M					Todas dos QD	Transdutor de 20 MHz escala de cinza (Derma- scan C, Cortex Technology, Hadsund, Denmark)

*Legenda: Pso: Psoríase; APs Artrite Psoriásica; CS: controles saudáveis; C: controles; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; QD: quirodáctilo; IR: Índice de Resistência; DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; Kg: kilogramas; m2: metros quadrados; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; AUC: acometimento ungueal clínico; CC: Couro Cabeludo; I: Invertida; IFD: interfalangeana distal; TNF: fator de necrose tumoral; MHz: megahertz; AR: Artrite Reumatóide; ET: Estrutura Trilaminar; H: Homens; M: Mulheres; LES: Lupus Eritematoso Sistêmico; **mNAPSI: avaliado o NAPSI modificado e não NAPSI*

ANEXO VII – Tabela revisão da literatura com desfechos de cada autor

Autor, Ano	Alteração Ungueal Clínica Mais Frequente	Avaliação Estrutura Trilaminar (ET)	Espessura Lâmina Ungueal	Espessura Leito Ungueal	Espessura Matriz Ungueal	Doppler	IR
<i>Naredo et al., 2018</i>		Score BM (novo) maior nos Pso e APs que controles	Mediana (min – max) mm APs 0,15 (0,05 – 2,0) Pso 0,15 (0,09 – 1,5) CS 0,12 (0,06 – 1,12)	Mediana (min – max) mm APs: 1,8 (0,2 – 4,6) Pso: 1,9 (0,85 – 3,1) CS: 1,6 (0,15 – 2,9)		Mediu de 4 formas, apenas a que considerava os pontos de dopler no leito que encostavam na lamina ventral discerniu entre Pso/APs e CS, as demais, sem diferença. Mediu na matriz, no leito e nos dois locais em conjunto, sem diferença entre os grupos Grande variabilidade de intensidade de sinal entre o grupo controle	
<i>Idollazzi et al., 2018</i>	Pitting Aps > Pso		(Média ± DP)mm CS: 0.51±0.06 Pso: 0.63±0.11* APs 0.65±0.14* *= p≤0.001 vs CS	(Média ± DP)mm CS: 2.2±0.2 Pso: 2.5±0.5 APsso 2.5±0.4* *= p≤0.001 vs CS		PD no leito ungueal: CS X Pso p< 0,005 CS X APs p< 0,001 Pso X APs 0,883	

<i>Villarreal et al., 2018</i>		Alteração ET em 20.1% Pso e de 0% nos CS p <0.00		[Média (IC): Pso 1.79 (1.72-1.85) CS: 1.58 (1.51-1.66) p <0.00		PD no leito ungueal Pso 58,2% / CS 16,4% p<0.001	
<i>Ureyen et al., 2018</i>		6 tipo I / 6 tipo II / 20 tipo III e 2 tipo IV	Mediana (Q1 - Q3) Pso 20 (17-23) CS 14 (14-15) p<0,001)				Mediana (Q1 - Q3) Pso 0,55 (0,51-0,61) / CS 0,43 (0,38 - 0,49) (p<0,001)
<i>Mondal et al., 2018</i>		Alteração em 87,95% do total de unhas avaliadas e 75,34% das unhas clinicamente normais. Tipo II 51,79%. Tipo I 23.66%. Tipo III e tipo IV, 6.03% 1º QD direito mais acometido com alterações Wortsman (93,33%)	(Média ± DP)cm APs: 0,025 ± 0,008 CS: 0,025 ± 0,005 p = 0,627	(Média ± DP)cm APs: 0,19 ± 0,035 CS 0,17 ± 0,018 p = 0,003	(Média ± DP)cm APs: 0,32 ± 0,041 C: 0,28 ± 0,031 p = < 0,001		
<i>Krajewska et al., 2018</i>		Pso: Wortsman tipo I, II e III : 86.5%, 10%, e 3.5% ,respectivamente.	(Média ± DP)mm PsO COM AUC 0,73 ± 0,14	(Média ± DP)mm PsO COM AUC 2,02 ± 0,37	(Média ± DP)mm PsO COM AUC 1,96 ± 0,36	Aumento PD MATRIZ: Pso: com AUC 75/248 (30%) , sem AUC 17/132 (13%) (p=0.023).	

		<p>Não foi visto tipo 4 na Pso.</p> <p>APs: tipo I, II, III, e IV respectivamente: 16%, 77%, 5%, e 2%</p>	<p>CS 0,51 ± 0,12</p> <p>APs COM AUC 0,72 ± 0,08</p> <p>Pso SEM AUC 0,59 ± 0,09</p> <p>APs SEM AUC 0,58 ± 0,07</p>	<p>APs COM AUC 2,06 ± 0,39</p> <p>CS 1,76 ± 0,22</p> <p>Pso SEM AUC 1,92 ± 0,28</p> <p>APs SEM AUC 1,94 ± 0,17</p>	<p>APs COM AUC 2,01 ± 0,24</p> <p>CS 1,88 ± 0,27</p> <p>Pso SEM AUC 1,90 ± 0,14</p> <p>APs SEM AUC 1,93 ± 0,19</p>	<p>APs com AC 57/168 (34%), sem AUC 18/142 (12%) (p=0.019)</p> <p>Mais presente nos APs 101/310 (32,5%) que nos Pso 91/380 (24%) (p=0.031).</p> <p>CS 8/298 (2.6%)</p> <p>Aumento PD LEITO: Pso com AUC 78/248(31%) , sem AUC 13/132(10%) (p=0,007).</p> <p>APs 75/168(45%) com AUC e 26/142(18%) sem AUC (p=0.027).</p> <p>CS 6/298 (2%)</p>	
<i>Moya et al., 2018</i>		<p>Focos Hiperecóicos: 37.5%</p> <p>Pits: 39.6%</p> <p>ET alterada:20.8%</p>	<p>Média ± DP mm</p> <p>Tot: 0.61 ± 0.08</p> <p>Pso 0,64 ±0,09</p> <p>APs 0,59 ± 0,07</p>	<p>Média ± DP mm</p> <p>Tot: 1.76 ± 0.25</p> <p>Pso 1,74±0,25</p> <p>APs 1,78±0,26</p>	<p>Média ± DP mm</p> <p>Tot: 1.76 ± 0.26</p> <p>Pso 1,71±0,27</p> <p>APs 1,79±0,24</p>	<p>Leito:</p> <p>Pso 16/21 (76,19%) APs 22/27 (81,48%)</p> <p>Matriz + Leito</p> <p>Pso 7/21 (33,33%) APs 10/27(37,03%)</p>	

						P NÃO significativo	
<i>Fassio et al., 2017</i>			(Média ± DP) cm CS: 0,051±0,006 Pso 0,063 ± 0,011 APs 0,065 ± 0,014	(Média ± DP) cm CS:0,22±0,02 Pso: 0,25 ± 0,05 APs: 0,25 ± 0,04			
<i>Molina et al., 2017</i>							Redução de 0,05±0,02 nas primeiras 12 sem de tratamento com Anti TNF e de 0,08±0,02 na semana 52
<i>Vidal et al., 2017</i>	Pitting 83% Onicolise 65% Hiperkeratose Subungueal 46%	Preservada em 95% controles e 25% casos (p<0,05)	Casos: Longitudinal: 1,02mm (max e min 0,6-2,5) Transversal: 1,08mm (max e min 0,7 - 2,6) Controles Longitudinal 0,69 (max e min 0,4 - 1,4) Transversal 0,77 (max e min 0,4 - 1,3)	Casos Longitudinal 2,19mm (min e max 1,0 - 3,1) Transversal 2,21mm (min e max 1,0 - 3,4) Controles Longitudinal 1,69mm (min e max 1,0 -2,8) Transversal 1,69mm (min e max 1,0 - 2,9)		Leito: Casos: mediana e moda 1 Controles mediana e moda e 0 Matriz: Casos: mediana 1 e moda 2 Controles: mediana 1 e moda 0	
<i>Aydin et al. 2017</i>						Sem PD leito: Pso+ APs 26/169 (15,4%)	

						<p>CS 7/38 (18,4%)</p> <p>PD Grau 3: CS 65,8% Pso + APs 38,5% p=0,005</p> <p>Sem diferença grau 3 PD entre unhas com AUC e as sem.</p> <p>CS > numero de PD grau 3 mesmo comparados com casos SEM AUC</p> <p>Nas unhas acometidas maior frequência de grau 3 de doppler na Pso em relação aos APs</p>	
<p><i>Acquitter M et al., 2017</i></p>	<p>pitting (84/216) onicolise (57/216)</p>	<p>Perda da aparência trilaminar:</p> <p>psoriase ungueal 46/216</p> <p>CC + I: 9/228</p>			<p>(Média ± DP)mm</p> <p>Pso Ungueal 1.94 ± 0.69</p> <p>CC + I: 1.77 ± 0.54</p>	<p>SEM diferença AUC (presente em 85/191 unhas) ou sem AUC (presente em 89/228)</p>	

		(p< 0,001)			(p< 0,01)		
<i>De Carvalho et al., 2016</i>		58,6% de distrofia ungueal subclínica na US				65% dos pacientes com AUC tinham presença de sinal de PD no leito	
<i>Marina ME et al., 2016</i>			<p>Mediana (Q1 - Q3) mm</p> <p>Pso 0,86 (0,60 - 1,14)</p> <p>CS 0,63 (0,59 - 0,67) (p<0.0001)</p> <p>Pso com AUC 0,93 (0,69 - 1,24)</p> <p>Pso sem AUC 0,71 (0,51 - 0,97) (p=0.0007)</p>	<p>Mediana (Q1 - Q3)</p> <p>Pso 1,88 (1,71 - 2,03)</p> <p>CS 1,89 (1,78 - 2,00) (p 0,4621)</p> <p>Pso com AUC 1,82 (1,66 - 2,00)</p> <p>Pso sem AUC: 1,94 (1,78 - 2,06) (p= 0,0684)</p>		<p>CS 100% (IC 95,14 - 100,00) baixo (grau 1)</p> <p>Pso: 36,89% (IC 27,88 - 45,08) grau 1 (p<0,0001), 54,10% (IC 45,91 - 63,93) grau 2 (p< 0.0001), 9.02% (IC 4.11 - 15.57) (p<0,0052) grau 3</p> <p>Com AUC</p> <p>Grau 1: 34,18% (IC 24,07 - 45,55) , Grau 2: 55,70% (44,32 - 67,07), Grau 3: 10,13% (IC 3,81 - 18,97)</p> <p>Sem AUC</p> <p>Grau 1: 41,86% (IC 27,96 - 58,09) (p 0,4010), Grau 2: 51,16% (IC 34,94 - 67,39) (p=0.6307), Grau 3: 6,98% (IC 2,38 - 18,55) (p=0.5618).</p>	<p>Mediana (Q1 - Q3) mm</p> <p>Pso 0,62 (0,55 - 0,69)</p> <p>CS 0,57 (0,55 - 0,58) (p<0.0001)</p> <p>Com AUC: 0,66 (0,60 - 0,71)</p> <p>Sem AUC 0,55 (0,48 - 0,60) (p<0,001)</p>

<i>Toukap et al., 2016</i>						PD leito ungueal grau 3 em 14% (4/28) dos pacientes com dactilite	
<i>Arbault A et al., 2016</i>	onicólise 26% hiperceratose 26% pitting 11%	Placa ventral hipoecoica 11 (40%) ondulação lâmina / pitting 7 (26%) ausencia do espaço anecoico entre as placas 3 (11%)	(Média ± DP) mm 0,5 ± 0,04 Mediana (Q1 - Q3)mm 0,5 (0,4 - 0,6), min 0,4, max 0,7	(Média ± DP) mm 2,0 ± 0,42 Mediana (Q1 - Q3)mm 2,0 (1,7 - 2,3) , min 1,7 , max 2,3		Matriz Grau 0: 4(14,8%) Grau 1: 7 (25,9%) Grau 2: 12 (44,4%) Grau 3: 4 (14,8%) Leito Grau 0: 5(18,5%) Grau 1: 13(48,1%) Grau 2: 9 (33,3%) Grau 3: 0(0,00%)	
<i>Beltran et al., 2015</i>		Ondulação de ambas as placas 32 Pso e 0 Controles				PD presente em 37 unhas Pso e 1 unha Controle	
<i>Moreno et al., 2015</i>			Maior espessura nos pacientes com onicomiose	Maior espessura nos pacientes com onicomiose		PD ≥2 : Pso 60% Onicomiose 16% (p=0,006)	
<i>Ally Essayed et al., 2015</i>	Onicólise (64%) Hiperkeratose subungueal (60%) Pitting (40%) Hemorragia em lascas (24%)	Irregularidade contorno lâmina ungueal: Pso 18 (72%) Onicomiose 23(92%)	(Média ± DP) mm 2º QD: Pso 0,67 ± 0,14	(Média ± DP) mm 2QD: Pso 2,01 ± 0,40 , Onicomiose 2,06 ± 0,47	(Média ± DP) mm 2QD: Pso 2,08 ± 0,34 Onicomiose 1,99 ± 0,38 CS 1,91 ± 0,34		

		C 0(0%)	Onicomicose 0,68 ± 0,16 CS 0,54 ± 0,08	CS 1,75 ± 0,26 (p=0,002)	(p=0,121)		
<i>Mendonça JA. et al., 2014</i>		(Média ± DP) C 0,00 ± 0,00 APs 0,48 ± 0,50		(Média ± DP) mm C 1,75 ± 0,35 APs 1,73 ± 0,68		(Média ± DP) mm C 1,0 ± 0,00 APs 0,88 ± 0,31	(Média ± DP): C 0,86 ± 0,41 (longitudinal); 0,70 ± 0,16 (transversal) APs 0,50 ± 0,13 (longitudinal) (p<0,001) 0,48 ± 0,09 (transversal) (p=0,002)
<i>Wortsman et al., 2014</i>			Média (mm) C 0,54 Pso 0,54	Média (IC) (mm) Controles 1,5 (1,33 - 1,79) Casos 3,0 (2,04 - 4,01) P=0,02			
<i>Delle Sedie et al., 2014</i>		Nenhum dos pacientes com onicomicose apresentou alteração na ET	Espessada no grupo Onicomicose em comparação com Pso e com C			Tanto Onicomicose quanto Pso apresentaram aumento da prevalência de PD em comparação com CS	
Mendonça JA., 2014		APs: perda do aspecto trilaminar normal da		(Média ± DP) mm			(Média ± DP)

		<p>unha; aumento da espessura do leito ungueal</p> <p>Onicomicose: hipocogenicidade na inserção das unhas; perda do padrão trilaminar das unhas; espessura normal do leito ungueal</p>		<p>APs: $2,6 \pm 0,24$</p> <p>Onicomicose $2,2 \pm 0,40$</p>			<p>APs: $0,50 \pm 0,75$</p> <p>Onicom $1,71 \pm 0,98$</p>
<i>Sandobal et al., 2014</i>				<p>Média (IC) mm</p> <p>C + AR $1,50 (1,33 - 1,79)$</p> <p>Pso + APs: $3 (2,0 - 4,01)$</p>		<p>Sinal de PD no leito ungueal aumentado nos APs :</p> <p>APs 82/350 unhas Pso 41/200 unhas AR 6/270 unhas CS 55/280 unhas ($p= 0.0001$)</p>	
<i>Haddad et al., 2012</i>				<p>Pacientes com doença Psoriásica apresentam espessamento da matriz e do leito ungueais,</p>	<p>Pacientes com doença Psoriásica apresentam espessamento da matriz e do leito ungueais,</p>	<p>Aumento de vascularização APs quando comparados com CS</p>	
<i>Aydin SZ et al., 2013</i>		<p>61 (33.9%) apresentavam perda da aparência trilaminar da unha ou depressões cupuliformes (50 apresentavam perda da aparência</p>					

		trilaminar, 25 apresentavam pittings e 14 ambos os achados)					
<i>Aydin SZ et al., 2012</i>			Mediana [IC] mm Pso: 0,56 [0,3–1,9] C: 0,5 [0,3–0,6] p < 0,0001 Pso com AUC: (0,6 [0,3–1,9] ; Pso sem AUC 0,5 [0,3–0,9], p<0,001		Mediana [IC] mm Pso: 1,9 mm [1,1–3,9] CS 1,8 [1,2–2,2] p = 0,003 Pso com ACU 2 [1,2–3,9]; Pso sem ACU: 1,8 [1,1–2,5], p< 0,001		
<i>Gisondi, P et al., 2012</i>	Onicólise 56%; Hiperkeratose 50%; Hemorragia em lascas 10%						
<i>Gutierrez M et al., 2012</i>						Média de 0,5 (0 - 2) início do estudo e 0 (0 - 2) após 8 semanas (p=0,308)	
<i>Husein et al., 2012</i>							(Média ± DP) Pso 0,56 ± 0,09 CS 0,42 ± 0,04 (P <0,001)

							Pso com AUC 0,58 ± 0,10; Pso sem AUC 0,52 ± 0,45 (P <0,05)
<i>Gutierrez M et al., 2009</i>						Aumentado no leito dos casos	
<i>Wollina et al., 2001</i>			Variou entre 0,481 mm no 1º QD direito e 0,397 mm no 5º QD esquerdo				

Legenda: Pso: Psoríase; APs Artrite Psoriásica; CS: controles saudáveis; C: controles; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; QD: quirodáctilo; IR: Índice de Resistência; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; AUC: acometimento ungueal clínico; CC: Couro Cabeludo; I: Invertida; IFD: interfalangeana distal; TNF: fator de necrose tumoral; MHz: megahertz; AR: Artrite Reumatóide; ET: Estrutura Trilaminar; mm: milímetros; cm: centímetros

ANEXO VIII – STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed <hr/> (b) Give reasons for non-participation at each stage <hr/> (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders <hr/> (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included <hr/> (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized <hr/> (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results

Other information

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based
---------	----	---
