



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LAURA BERTANHA

BIÓPSIA TANGENCIAL PARA DIAGNÓSTICO DE PSORÍASE UNGUEAL

ROLE OF TANGENTIAL BIOPSY IN DIAGNOSIS OF NAIL PSORIASIS

CAMPINAS

2024

LAURA BERTANHA

BIÓPSIA TANGENCIAL PARA DIAGNÓSTICO DE PSORÍASE UNGUEAL

ROLE OF TANGENTIAL BIOPSY IN DIAGNOSIS OF NAIL PSORIASIS

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências, Área de Concentração em Patologia.

Thesis presented to School of Medical Sciences of State University of Campinas for obtaining the PhD grade on Medical Science. Concentration area – Pathology.

Orientadora: Professora Doutora Maria Letícia Cintra

Co- orientador: Professor Doutor Nilton Di Chiacchio

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA
LAURA BERTANHA, E ORIENTADA PELA
PROFa. DRa. MARIA LETÍCIA CINTRA.

CAMPINAS

2024

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

B461b Bertanha, Laura, 1985-
Biópsia tangencial para diagnóstico de psoríase ungueal / Laura Bertanha.
– Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Maria Letícia Cintra.
Coorientador: Nilton Di Chiacchio.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Psoríase. 2. Biópsia. 3. Histologia. 4. Doenças da unha. I. Cintra, Maria Letícia, 1951-. II. Di Chiacchio, Nilton. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Role of tangential biopsy in diagnosis of nail psoriasis

Palavras-chave em inglês:

Psoriasis

Biopsy

Histopathology

Nail diseases

Área de concentração: Patologia

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Maria Letícia Cintra [Orientador]

Eliane Maria Ingrid Amstalden

Renata Ferreira Magalhães

Nilton Gióia Di Chiacchio

Neusa Yuriko Sakai Valente

Data de defesa: 09-04-2024

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

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

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-0128-7408>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1525259748201755>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

LAURA BERTANHA

ORIENTADORA: PROFa. DRa. Maria Letícia Cintra

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. Nilton Di Chiacchio

MEMBROS:

- 1. PROFa. DRa. Maria Letícia Cintra**
 - 2. PROFa. DRa. Eliane Maria Ingrid Amstalden**
 - 3. PROFa. DRa. Renata Ferreira Magalhães**
 - 4. PROFa. DRa. Neusa Yuriko Sakai Valente**
 - 5. PROF. DR. Nilton Gióia Di Chiacchio**
-

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

DATA DA DEFESA: 09/04/2024

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, que estiveram presentes em todos os vestibulares da vida, tanto nas frustrações como nos momentos de glória, sempre proporcionando apoio e amor.

À minha amada irmã Fernanda Bertanha, que sempre me inspirou em tudo, inclusive a me tornar médica, me deu aulas para eu passar no vestibular e fazia acupuntura para me acalmar antes das provas. Minha eterna alma gêmea, amiga, irmã, sócia, guia.

Ao meu amado esposo Bruno Piotto, pelo total apoio para que eu pudesse me dedicar à esta jornada acadêmica.

AGRADEDIMENTOS

Ao Dr. Nilton Di Chiacchio, pela inspiração sobre o tema, com sua excelência técnica e acadêmica, teórica e prática. Um visionário e maior referência mundial sobre unhas. Muito além da dermatologia, um ser humano incrível. Sua humildade, bondade, prontidão, e, o incansável esforço para que todos ao seu redor cresçam e possam almejar um dia chegar perto, ao menos, de toda a sua grandiosidade como pessoa, médico e pesquisador. Um verdadeiro pai dermatológico para muitos de seus alunos e pupilos, como eu tenho a sorte de ser.

À Dra. Maria Letícia Cintra, por ter me inspirado no mundo da dermatopatologia. Um ser humano incrível, de bondade inigualável. Um eosinófilo pode sim parecer um neutrófilo! O aluno está sempre quase certo, se você deseja inspirá-lo a enxergar além do que ele pensa que pode! O maravilhoso mundo do entender para não decorar, a correlação da clínica com a histologia, uma frase dita por um mestre: “Você tem jeito para isso!”, pode mudar o destino de um aluno, que passa a acreditar em si mesmo e segue em sua jornada acadêmica. Foi assim que a Dra Letícia, com seu imenso conhecimento e altruísmo, me inspirou e me guiou nesta jornada. Sem sua ajuda, dedicação, disponibilidade e constante estímulo, esta tese não teria sido possível.

Ao Dr. Konradin Metze, pesquisador e professor brilhante e criativo, o verdadeiro precursor do uso da batata como guia, para o preparo histotécnico de amostras delicadas, como as de córnea. Técnica simples, barata e prática, que nos inspirou para o cuidado com as peças advindas de biópsias ungueais.

Ao Dr. Rafael Fantelli Stelini, pelo grande auxílio, tanto na minha formação dermatológica em histopatologia, quanto na pós-graduação. Cedeu de maneira altruísta horas de ensino e discussões de casos, fotos histológicas, produzindo exemplos práticos de auxílio didático, que pude contemplar nesta tese.

Aos meus queridos professores, residentes, funcionários e grandes amigos do Departamento de Dermatologia da Unicamp e do Hospital Servidor Público Municipal de São Paulo, que tanto me ensinaram, me apoiaram e me estimularam durante a minha vida acadêmica.

Aos meus eternos e admiráveis chefes do Hospital de Força Aérea de São Paulo, Dr. André Luiz Rosado e Dra. Paola Costa dos Santos, pelo apoio, constante estímulo e flexibilização de horários, para que eu pudesse concluir as minhas matérias do doutorado.

À toda equipe e funcionários do Departamento da Anatomia Patológica, por proporcionarem todo o material e infraestrutura necessários para a execução do presente trabalho. E a todos os pacientes que participaram desta pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001. Agradeço pela concessão de bolsa de estudos de doutorado e suporte ao Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A biópsia pode ser crucial para o diagnóstico de doenças inflamatórias ungueais. A biópsia longitudinal lateral, representativa do complexo ungueal, e por *punch* são as técnicas mais utilizadas. Entretanto, há baixa correlação clínico-histológica, além do risco de distrofia ungueal. A biópsia tangencial (BT) é uma técnica bem estabelecida para a investigação de melanoníquia longitudinal. A BT também poderia ser utilizada para avaliar doenças cujas alterações histológicas são superficiais, como a psoríase. **OBJETIVOS:** Avaliar o valor da BT no diagnóstico histopatológico da psoríase ungueal. **MÉTODOS:** Trata-se de estudo prospectivo e descritivo dos achados clínico-histopatológicos da placa e do leito ou matriz ungueal de 13 pacientes com suspeita clínica de psoríase ungueal. Foram obtidas, por BT, 12 amostras do leito e 1 da matriz ungueal, após avulsão parcial da placa. No laboratório foi utilizada a batata (*solanum tuberosum*) como guia, durante o processamento histotécnico da peça cirúrgica. **RESULTADOS:** Em um paciente os critérios diagnósticos de líquen plano ungueal foram preenchidos, em nove a hipótese de psoríase foi confirmada pela histologia, com uma correlação clínico-histológica superior à da literatura. Os achados histomorfológicos mais frequentes, excluído o caso de líquen plano, foram: ausência de espongiose (12/12), presença de papilas hipervascularizadas (11/11), paraceratose (11/12), hiperplasia regular da epiderme (9/12), hipogranulose focal (5/12), adelgaçamento da epiderme na região suprapapilar (5/12) e microabscesso de Munro (4/12). A placa ungueal contribuiu para o diagnóstico histológico em 3 casos. Nenhum paciente desenvolveu onicodistrofia após o procedimento. **LIMITAÇÕES:** Em três pacientes, as alterações clínicas e, consequentemente, histológicas das unhas foram sutis. Além disso, numa amostra de BT, a papila dérmica não foi representada. **CONCLUSÕES:** A BT é uma boa opção para auxiliar no diagnóstico da psoríase ungueal, principalmente quando combinados com elementos clínicos apropriados. Com essa técnica são obtidas amostras mais largas e finas, menor tempo de recuperação pós-operatória e baixo risco de onicodistrofia. Os critérios histológicos atuais podem contribuir para a baixa correlação clínico-histológica. Sugerimos que a presença de neutrófilos não seja obrigatória, e sim considere-se a associação de critérios e a valorização da hipervascularização dérmica, para ampliar a confirmação diagnóstica da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Psoríase; biópsia; histologia; doenças da unha.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Biopsy can be crucial for diagnosis in inflammatory nail diseases. Representative longitudinal lateral biopsy of the nail complex and punch biopsies are the most used techniques. However, there is a low clinical-histological correlation, besides the risk of nail dystrophy. Tangential biopsy (TB) is a well-established technique for the investigation of longitudinal melanonychia. TB could also be used to evaluate diseases whose histological changes are superficial, as in psoriasis. **OBJECTIVE:** To study the value of TB in the histopathological diagnosis of nail psoriasis. **METHODS:** This is a prospective and descriptive study of the clinical-histopathological findings of samples from the nail bed or matrix and nail plate of 13 patients with clinical suspicion of nail psoriasis. 12 samples from the nail bed and 1 from the nail matrix were obtained by TB, after partial avulsion of the nail plate. In the laboratory, potato (*Solanum Tuberosum*) was used as a guide during the histotechnical processing of the surgical specimen. **RESULTS:** In one patient, the diagnostic criteria for nail lichen planus were fulfilled, in nine the hypothesis of psoriasis was confirmed by histology, with a clinical-histological correlation superior to that in the literature. The most frequent histomorphological findings, excluding the case of lichen planus, were: absence of spongiosis (12/12), presence of hypervascularized papillae (11/11), parakeratosis (11/12), regular hyperplasia of the epidermis (9/12), focal hypogranulosis (5/12), thinning of the epidermis in the suprapapillary region (5/12) and Munro's microabscess (4/12). The nail plate contributed to the histological diagnosis in 3 cases. No patient developed onychodystrophy after the procedure. **LIMITATIONS:** In three patients, the clinical and, consequently, histological nail changes were subtle. Also, in one patient TB sample, the dermal papilla was not taken. **CONCLUSIONS:** TB is a good option to assist in the diagnosis of nail psoriasis, especially when appropriate clinical elements are combined. Using this technique, larger and thinner samples, short postoperative recovery time, and low risk of onychodystrophy are obtained. Current histological criteria may contribute to the low clinical-histological correlation. We suggest that the presence of neutrophils is not mandatory, but that the association of criteria and the appreciation of dermal hypervascularization should be considered, to increase the diagnostic confirmation of the disease.

KEY WORDS: Psoriasis; biopsy; histopathology; nail diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Fig. 1. Anatomia e histologia do aparelho ungueal. 17
- Fig. 2. Microscopia óptica da unidade ungueal. 18
- Fig. 3. Esquema da produção da placa ungueal. 19
- Fig. 4. Histologia da matriz ungueal. 20
- Fig. 5. Secção longitudinal do aparelho ungueal. 20
- Fig. 6. Representação esquemática da patogênese da psoríase. 25
- Fig. 7. Psoríase em placas. 26
- Fig. 8. Psoríase invertida. 27
- Fig. 9. Psoríase pustulosa e artrite. 28
- Fig. 10. Hiperplasia psoriasiforme da psoríase. 30
- Fig. 11. Psoríase. Microabscesso de Munro. 31
- Fig. 12. Psoríase ungueal. *Pittings*. 33
- Fig. 13. Psoríase ungueal. Hiperceratose subungueal. 33
- Fig. 14. Psoríase ungueal. Hiperceratose subungueal. 34
- Fig. 15. Psoríase ungueal. Mancha salmão e mancha de óleo. 34
- Fig. 16. Psoríase ungueal. Onicólise. 35
- Fig. 17. Psoríase ungueal. 36
- Fig. 18. *Clipping ungueal*. 38
- Fig. 19. Psoríase ungueal. Derme papilar. 40
- Fig. 20. Psoríase ungueal. Hiperplasia psoriasiforme da epiderme. 41
- Fig. 21. Psoríase ungueal. Hipervascularização das papilas dérmicas. 42
- Fig. 22. Psoríase ungueal. Hiperparaceratose. 42
- Fig. 23. Psoríase ungueal. Paraceratose com neutrófilos de permeio. 43
- Fig. 24. Psoríase ungueal. Microabscessos de Munro. 44
- Fig. 25. Psoríase ungueal. Alterações da camada granulosa. 44
- Fig. 26. Líquen plano cutâneo. 46

- Fig. 27. Técnica de biópsia longitudinal lateral em um caso de melanoníquia lateral. 48
- Fig. 28. Técnica de biópsia por *punch* sem avulsão da placa. 49
- Fig. 29. Técnica de biópsia por *punch*, com avulsão da placa. 50
- Fig. 30. Técnica de biópsia tangencial em melanoníquia estriada. 51
- Fig. 31. Uso da batata inglesa para evitar erros de inclusão. 53
- Fig. 32. Técnica da biópsia tangencial. 57
- Fig. 33. Representação dos cuidados com a peça no pós-operatório imediato. 58
- Fig. 34. Cuidados com a peça no laboratório de anatomia patológica. 59
- Fig. 35. Psoríase ungueal -antes e depois da biópsia tangencial. 88
- Fig. 36. Psoríase ungueal – Koebner “reverso”. 88
- Fig. 37. Líquen plano ungueal. 90
- Fig. 38. Psoríase (placa ungueal). 94
- Fig. 39. Psoríase ungueal. Alterações discretas. 95

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 1. Resumo da patogênese da psoríase. 25

QUADRO 2. Achados clínicos segundo a topografia da inflamação. 32

QUADRO 3. Achados histológicos segundo o local da coleta da biópsia ungueal. 41

QUADRO 4. Critérios histológicos de psoríase e líquen plano ungueais. 43

TABELA 1. Dados dos 13 pacientes do estudo. 64

TABELA 2. Dados clínicos de 12 pacientes do estudo. 64

TABELA 3. Dados histológicos da biópsia tangencial de 12 pacientes do estudo. 65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- **ADAMTSL5:** do inglês *A Disintegrin And Metalloprotease domain containing Thrombospondin type 1 motif-Like 5*- Um domínio de desintegrina e metaloprotease contendo motivo de tromboespondina tipo 5 semelhante ao 1
- **AMP:** do inglês *antimicrobial peptide* - peptídeos antimicrobianos
- **AhR:** do inglês *aryl hydrocarbon receptor* – fator de transcrição do receptor de aril hidrocarboneto
- **BT:** Biópsia Tangencial
- **CAAE:** Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
- **CD:** do inglês *Cluster of Differentiation*- complexo de diferenciação
- **DNA:** do inglês *DeoxyriboNucleic Acid* - ácido desoxirribonucleico
- **Et al.:** do latim “*et aliae*”- e outros
- **FCM- UNICAMP:** Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas
- **Fig (s):** Figura(s)
- **HE:** Hematoxilina e Eosina
- **HLA:** do inglês *Human Leukocyte Antigen*- antígeno leucocitário humano
- **HSPM- SP:** Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo
- **iDC:** do inglês *inflammatory Dendritic Cell*- célula dendrítica inflamatória
- **IFN:** Interferon
- **IL:** Interleucina
- **JAK:** do inglês *Janus Kinase*- grupo de enzimas Janus quinase
- **LB:** Laura Bertanha
- **LC:** do inglês *Langerhans Cell* - Célula de Langerhans
- **mDC:** do inglês *myeloid Dendritic Cell*- célula dendrítica mieloide
- **MLC:** Maria Letícia Cintra
- **MHC:** do inglês *Major Histocompatibility Complex*– complexo principal de histocompatibilidade **MTX:** metotrexato
- **NAPSI:** do inglês *Nail Psoriasis Severity Index*- índice de gravidade da psoríase ungueal

- **PAS:** do inglês *periodic acid- Schiff* - ácido periódico de Schiff
- **pDC:** do inglês *plasmacytoid Dendritic cell* - célula dendrítica plasmocitoide
- **PSORS1:** do inglês *Psoriasis susceptibility 1* - suscetibilidade de psoríase 1
- **RNA:** do inglês *RiboNucleic Acid* - ácido ribonucleico
- **STAT:** do inglês *Signal Transducer and Activator of Transcription* - transdutor de sinal e ativador de transcrição
- **TNF:** do inglês *Tumor Necrosis Factor*- fator de necrose tumoral
- **TLR:** do inglês *Toll-Like Receptor*- receptor de tipo toll-like
- **VEC:** do inglês *Vascular Endotelial Cell*- célula endotelial vascular
- **VEGF:** do inglês *Vascular Endotelial Growth Fator*- fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. Introdução | 17 |
| 1.1 Anatomia ungueal..... | 17 |
| 1.2 Psoríase..... | 22 |
| 1.2.1 Base genética e epigenética..... | 23 |
| 1.2.2 Patogênese..... | 23 |
| 1.2.3 Manifestações clínicas..... | 26 |
| 1.2.4 Histopatologia..... | 29 |
| 1.2.5 Psoríase ungueal e diagnósticos diferenciais..... | 32 |
| 1.2.6 Histopatologia da psoríase e líquen plano ungueais..... | 40 |
| 1.2.7 Indicações de tratamento na psoríase | 46 |
| 1.3 Biópsia para doenças inflamatórias ungueais..... | 47 |
| 1.4 Preparo histológico da amostra ungueal..... | 51 |
| 2. Justificativa e Objetivos..... | 54 |
| 3. Métodos | 55 |
| 3.1 População amostral | 55 |
| 3.2 Procedimento cirúrgico | 56 |
| 3.3 Preparo da amostra..... | 57 |
| 4. Resultados | 60 |
| 4.1 Artigo publicado nos Anais Brasileiros de Dermatologia | 60 |
| 4.2 Artigo “submetido” e aceito nos Anais Brasileiros de Dermatologia..... | 63 |
| 5. Discussão Geral | 85 |
| 5.1 Relevância do diagnóstico preciso nas doenças inflamatórias ungueais..... | 85 |
| 5.2 As técnicas de biópsia ungueal nas doenças inflamatórias | 86 |
| 5.3 A Importância dos cuidados com as amostras ungueais | 89 |

| | |
|---|-----|
| 5.4 Achados clínicos e histomorfológicos dos pacientes do estudo | 90 |
| 5.5 Discussão sobre os critérios diagnósticos histopatológicos da psoríase ungueal..... | 92 |
| 6. Conclusão | 96 |
| 7. Referências Bibliográficas | 97 |
| 8. Apêndice..... | 106 |
| 9. Anexos..... | 107 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 ANATOMIA UNGUEAL

A unidade ungueal é um dos principais apêndices cutâneos e compreende as seguintes estruturas epiteliais: placa, matriz, leito, hiponíquio e dobras ungueais (Fig. 1). Se ancora no osso falangeano, e está intimamente associada à articulação interfalangeana distal, ligamentos e tendões.^{1,2}

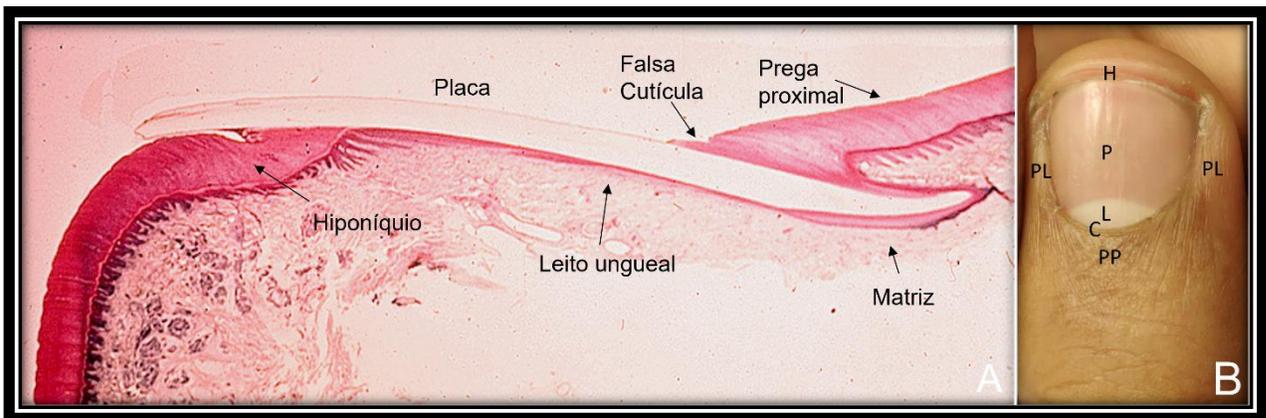


Figura. 1. Anatomia e histologia do aparelho ungueal. A. Microscopia do aparato ungueal, em corte longitudinal. (HE 40X). B. Ectoscopia ungueal normal, evidenciando as seguintes estruturas: H- hiponíquio, P- placa ungueal, PL- prega lateral, PP- prega proximal, C- falsa cutícula, L- lúnula. Créditos: A- Dr. Rafael Fantelli Stelini; B- autora.

A placa ungueal protege a metade distal do dedo contra traumas e atua como um anteparo de pressão para amplificar a percepção do toque fino, além dos seus aspectos estéticos.³ É considerada o estrato córneo da matriz ungueal, sendo constituída por camadas paralelas de onicócitos firmemente aderidos. Sua formação é semelhante à queratinização triquilemal, de forma abrupta, e sem a formação da camada granulosa. Pode apresentar remanescentes de núcleos na parte proximal e ventral.

As células da superfície da placa ungueal se sobrepõem de forma suave, em contraste com as células ventrais que são irregulares, permitindo uma interdigitação com o leito ungueal.²

A placa é translúcida, mas parece rosada devido à reflexão e absorção da luz pelo leito ungueal vascularizado, subjacente (Fig. 1). Sua espessura é estabelecida pelo comprimento da

matriz e pelas diferentes velocidades de crescimento. Seu formato convexo se dá pelo maior crescimento e proliferação das camadas superiores com relação às inferiores.⁴

As pregas ungueais protegem e direcionam o crescimento da placa ungueal. A prega proximal se divide em porções ventral e dorsal. O ângulo agudo formado entre as duas porções da prega proximal dá origem a um estrato córneo espesso, conhecido como cutícula. Sua parte externa e visível corresponde à falsa cutícula. O tecido eponiquial especializado, sob a prega ventral, dá origem à cutícula verdadeira, fortemente aderida à placa. Em situações de edema da prega proximal e perda do ângulo agudo, as cutículas não são formadas e há prejuízo na função de vedação (Figs. 1 e 2).^{3,5}

A porção dorsal, juntamente com as pregas laterais, tem epitélio semelhante ao do dígito, se diferenciando apenas pela ausência de aparelho pilossebáceo. A porção ventral da prega proximal, por sua vez, tem um epitélio com células mais achatadas e é contígua com a matriz ungueal, a qual tem seu início demarcado pela perda da camada granulosa (Fig. 2).³

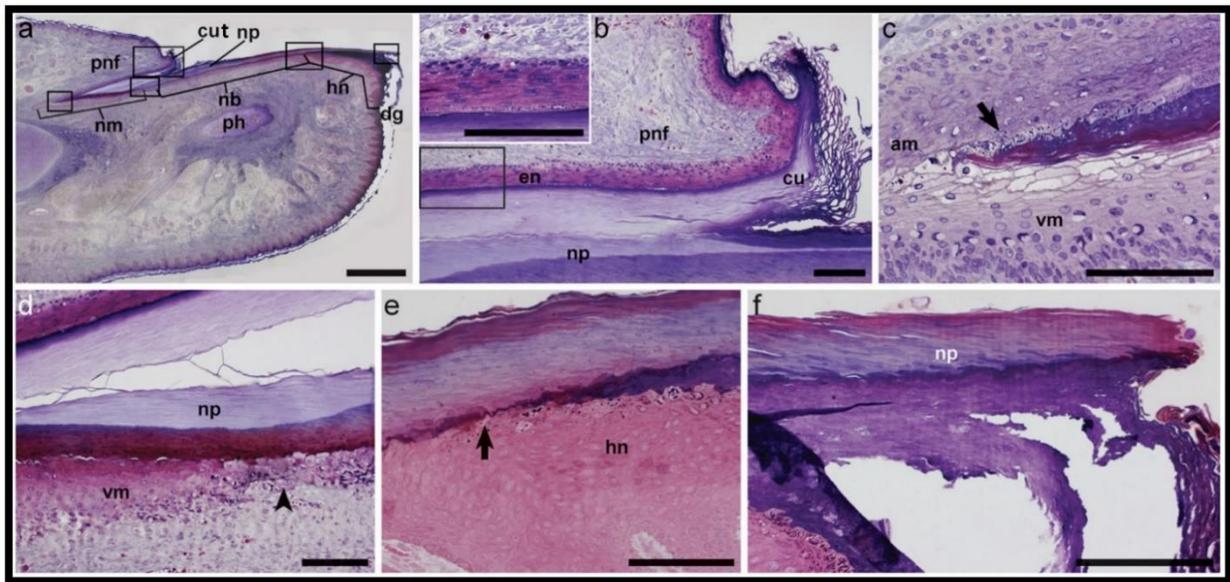


Figura. 2. Microscopia óptica da unidade ungueal: Secção sagital distal do dedo de um recém-nascido. A. Estruturas epiteliais do aparelho ungueal: Placa (np), prega proximal (pnf), matriz (nm), leito (nb), hiponíquio (hn), cutículas (cut). B. Maior aumento da porção ventral da prega proximal (en), com células achatadas, camada granulosa e seu estrato córneo, as cutículas (cut). C e D. A matriz ungueal (am e vm) é representada por uma camada espessa de epitélio na base da placa ungueal começando no ponto onde a prega proximal ventral perde a sua camada granulosa (c, seta). O limite entre a matriz e o leito é marcado

pela redução das camadas celulares (d, ponta de seta). E e F. O hiponíquio começa onde a placa se desprende do leito ungueal, visível pelo aparecimento de uma camada granulosa (e, seta). Fonte: Modificado de Fleckman *et al.*, 2013.³

A matriz é responsável pela produção da placa ungueal (a matriz proximal produz a parte superficial e a distal a parte profunda) (Fig. 3).⁶ Está quase que inteiramente protegida pela prega proximal e apenas sua porção mais distal pode ser visível, em alguns dígitos, como uma estrutura esbranquiçada em formato de meia lua, chamada de lúnula (Fig. 1). A aparência branca da lúnula parece ser o resultado da dispersão da luz pela zona queratogena da matriz.⁴

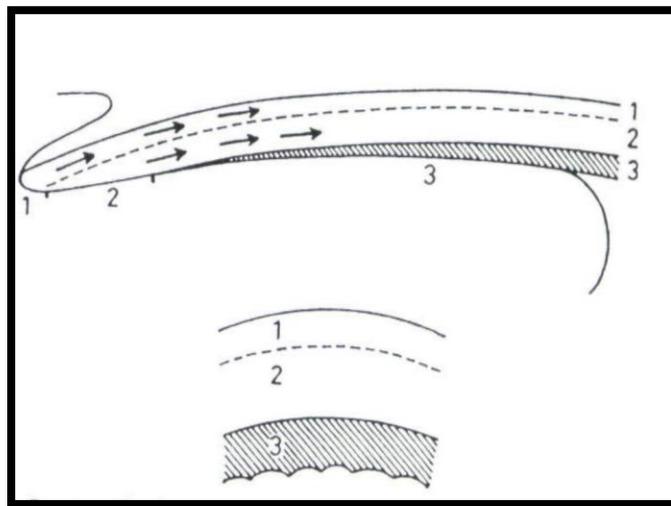


Figura. 3. Esquema da produção da placa ungueal. 1. A matriz proximal produz a placa superficial; 2. A matriz distal produz a placa profunda e 3. O leito contribui com a produção de queratina, na porção ventral da placa. Fonte: Achten G *et al.*, 1983.⁶

A matriz possui multicamadas com vilosidades e protruções obliquamente direcionadas para trás, o que permite o crescimento da placa ungueal para a frente e não para cima (horizontal e não verticalmente) (Figs. 2 e 4).⁷ É composta de três zonas: germinativa, pré-queratogena e queratogena. A zona germinativa consiste em duas a três camadas de células basaloides, enquanto a zona pré-queratogena é composta por células poligonais com citoplasma róseo e núcleos ovais

alongados paralelamente ao eixo do crescimento da placa. As células da zona queratógena têm um citoplasma compacto, amplo e eosinofílico e núcleos hipercromáticos achatados (Figs. 2, 4 e 5).^{1,2,8}

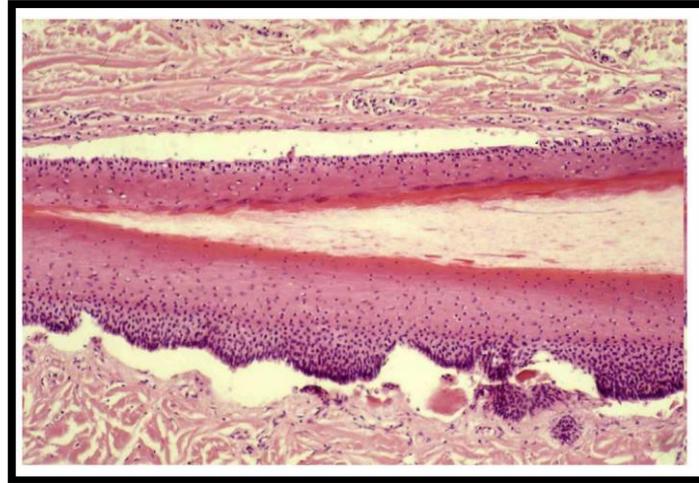


Figura. 4. Histologia da matriz ungueal normal. Porção ventral da prega proximal e a matriz ungueal com suas 3 zonas: germinativa, pré-queratógena e queratógena. Fonte: André J *et al.*, 2013.²

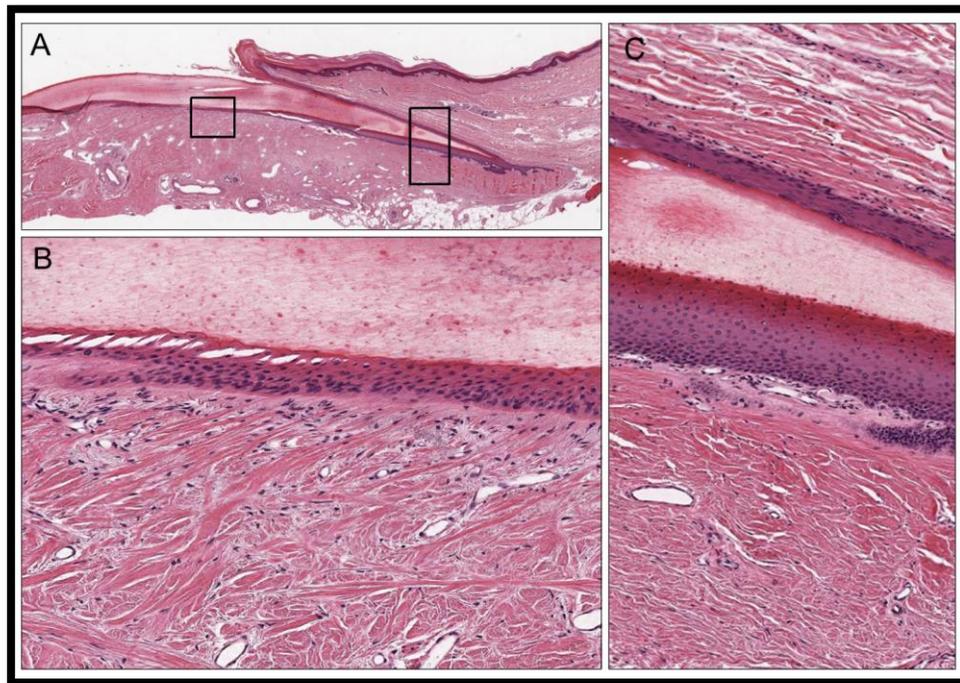


Figura. 5. Secção longitudinal do aparelho ungueal. A. Menor aumento (HE X20), foco na matriz (retângulo) e leito (quadrado). B. Aumento da área do leito, demonstrando o menor número de camadas do epitélio, estando ausente a camada granulosa. (HE X200) C. Aumento da área da matriz, com maior número de camadas, sem a granulosa. (HE X 200). Fonte: Park J *et al.*, 2017.¹

No aparelho ungueal, os melanócitos estão predominantemente presentes na matriz, em menor quantidade do que no restante da pele. O número de melanócitos é semelhante na matriz proximal e distal, porém na matriz proximal a maioria é dormente e não produz pigmento, a não ser que haja proliferação e diferenciação celular (nevo, melanoma, por exemplo). Na matriz distal, 50% estão dormentes e 50% são ativáveis.⁹

O limite entre a matriz ungueal e o leito é impreciso, ao exame histológico. Nota-se a redução do número de camadas do epitélio, de uma a cinco, ainda sem a formação da camada granulosa. O leito não produz placa ungueal, mas uma fina camada de queratina, que assegura uma fixação firme com a placa ungueal e permite que ela deslize (Figs. 2, 3 e 5).^{1,3,6}

Além disso, a superfície do leito é rugosa, formada por cristas e vales alongados longitudinalmente, correspondendo às cristas epidérmicas e às papilas dérmicas, que se interdigitam com as estrias longitudinais da superfície ventral da placa ungueal, gerando aderência e funcionando como trilhos para a movimentação e crescimento da placa ungueal.^{3,4,6}

Nas vilosidades papilares do leito, correm capilares paralelamente entre si e à superfície da placa, no sentido longitudinal, com até quatro a cinco camadas, uma acima da outra. Isso explica por que as hemorragias em estilhaços são orientadas longitudinalmente.¹⁰

Na transição entre o leito e o hiponíquio existe uma última zona de aderência da placa ungueal, chamada de banda onicodérmica. Clinicamente pode ser visível como uma faixa transversal de aproximadamente um milímetro, de eritema mais escuro do que o restante do leito, acompanhada ou não de uma faixa branca proximal. Sua integridade permite a “decolagem” da placa ungueal pela borda livre. Quando danificada, pode gerar onicogribose, caracterizada por espessamento e crescimento da unha pra baixo.¹¹

O estrato granuloso reaparece apenas no hiponíquio, que representa a porção distal do leito ungueal e o seu limite com a polpa digital. Tem função de vedação, tal qual a cutícula, e sua manipulação pode resultar em onicólise (Figs. 1 e 2).⁸

A “onicoderme” designa um mesênquima frouxo especializado da unha, localizada abaixo da matriz e do leito ungueal, com imunoexpressão positiva para CD10. É caracterizada por um aumento do número de fibroblastos, mastócitos e depósito de mucina, e ausência de apêndices pilossebáceos ou glândulas écrinas.¹²

Na matriz distal o tecido conectivo é frouxo e edematoso. Na matriz proximal e no leito, ele é caracterizado por bandas densas verticalmente orientadas, ligadas ao aparato ungueal e ao perióstio.¹³

Múltiplos corpos glômicos estão presentes e não existe tela subcutânea verdadeira; apenas alguns grupos de adipócitos podem ser observados entre a derme do leito ungueal e o perióstio.¹⁴

1.2 PSORÍASE

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele, com forte predisposição genética e características autoimunes. A interação desregulada entre as células imunes, os queratinócitos e o ambiente, leva a um processo inflamatório persistente, modulado por células T ativadas e citocinas pró-inflamatórias.¹⁵

A prevalência mundial é de cerca de 2-3% e parece aumentar com o distanciamento da linha do equador. Nas capitais brasileiras, estima-se uma prevalência entre 1,1 e 1,5%.¹⁶

A psoríase pode ocorrer em qualquer idade, mas geralmente há dois picos para o início da doença. Os homens geralmente têm um início da doença entre 30-39 anos ou 60-69 anos, e as mulheres geralmente têm um início entre 18-29 anos ou 50-59 anos. A prevalência de psoríase é igual em ambos os sexos.¹⁷

A psoríase é considerada uma desordem de múltiplos órgãos, que requer uma abordagem multidisciplinar. Vários estudos revelaram a associação entre psoríase e comorbidades, incluindo hipertensão arterial e doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes tipo II, doença hepática gordurosa não alcoólica, ansiedade, depressão, doença inflamatória intestinal e doenças autoimunes.^{18,19}

O comprometimento psicológico na psoríase é comum e comparável ao câncer, infarto do miocárdio e depressão.²⁰

1.2.1 BASE GENÉTICA E EPIGENÉTICA

O antecedente familiar de psoríase em até 40% dos pacientes e a maior concordância entre gêmeos monozigóticos do que entre os dizigóticos, favorecem a predisposição genética da doença.^{21,22}

Mais de 50 genes relacionados à psoríase já foram identificados. O PSORS1, que se encontra dentro de um segmento do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) no cromossomo 6p21, é um importante *locus* de suscetibilidade para a psoríase. HLA-Cw6 é o principal alelo de suscetibilidade relacionado à psoríase e está associado ao início precoce e à doença grave e instável.^{23,24,25}

A regulação dinâmica do genoma da psoríase, além das variações genéticas, tem implicação na gênese da doença. Fatores epigenéticos podem regular a expressão gênica no nível transcricional (modificação de histonas, metilação do DNA) e pós-transcricional.²⁶

A ocorrência da psoríase é dependente da interação entre genes e fatores ambientais, uma vez que a doença não se manifesta a menos que alguns gatilhos intrínsecos ou extrínsecos estejam presentes, como trauma mecânico, estresse psicológico (elevação dos níveis de corticoide séricos), infecções por estreptococos e HIV, além de alguns medicamentos.²⁷

1.2.2 PATOGÊNESE

A patogênese da psoríase pode ser conceituada em uma fase de iniciação possivelmente desencadeada por trauma (fenômeno de Koebner), infecção ou drogas e uma fase de manutenção caracterizada por uma progressão clínica crônica. Inclui peptídeos antimicrobianos (AMPs), células dendríticas (DCs), fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucinas (IL) 23, 17, 22, Th17, e transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT)3, entre outros.²⁸⁻³⁰

Um trauma na epiderme, por exemplo, libera AMPs, pelos queratinócitos. Os AMPs, como LL37, são capazes de condensar auto-DNA ou RNA em partículas endocitadas por DCs (células dendríticas) plasmocitoides (pDCs), levando à ativação de TLR 7, 8 e 9 (receptores Toll-

Like). A LL37 ligada ao RNA estimula as pDCs por meio dos complexos TLR7 e LL37-RNA atuam nas DCs mieloides (mDCs) por meio das TLR8 (QUADRO 1).^{28,29}

As pDCs ativadas produzem interferon tipo I e as mDCs ativadas migram para os linfonodos de drenagem e produzem TNF α , IL-23 e IL-12. As ILs 12 e 23 induzem diferenciação de células T virgens para subpopulações de células Th17 e Th1, respectivamente.³⁰

O IFN α ativa fortemente as DCs imaturas, para secretar IL-12, IL-15, IL-18 e IL-23 e aumenta a reação à IL-22 nos queratinócitos epidérmicos, por meio da regulação positiva da expressão do receptor de IL22.²⁷

A IL-23 estimula as células Th17 a produzirem IL-17 e IL-22 por meio da via JAK-STAT. A ativação da via STAT3 em queratinócitos e TLRs em células de Langerhans (CLs) pode induzir a produção de IL-23.²⁸

A IL-17 e a IL-22 regulam a hiperplasia epidérmica indiretamente, ativando o STAT3. A IL-17 também estimula fatores de transcrição das camadas superiores da epiderme e induz os queratinócitos a produzirem quimiocinas capazes de recrutar neutrófilos e macrófagos.²⁸

O AhR é um fator de transcrição amplamente expresso nas células da pele. Regula o equilíbrio do sistema Th17/22 e, nas células endoteliais vasculares cutâneas (VECs), tem função na redução do recrutamento de neutrófilos pelas moléculas ICAMs (QUADRO1).³¹

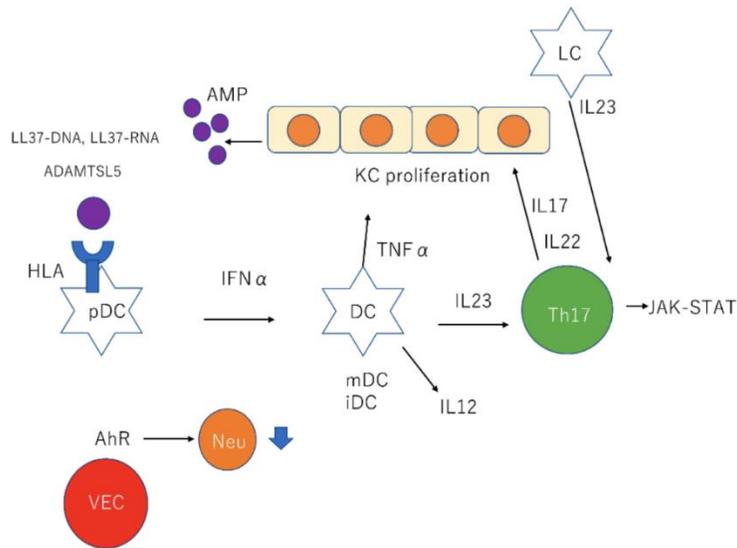


Figura. 6. Representação esquemática da patogênese da psoríase. Os queratinócitos produzem AMPs (peptídeos antimicrobianos) como a catelicidina (LL37). Complexos LL37–DNA estimulam as pDCs, e as pDCs secretam $\text{IFN}\alpha$. Complexos de LL37-RNA estimulam mDCs (células dendríticas mieloides) e as mDCs produzem $\text{TNF}\alpha$, IL-23 e IL-12. IL-23 estimula células Th17 e células Th17 produzem IL-17 e IL-22 pela via JAK-STAT. As LCs também secretam IL-23 e estimulam a célula Th17. AhR em VECs regulam o recrutamento de neutrófilos. Fonte: Tokuyama *et al.*, 2020.²⁸

QUADRO 1. Resumo da patogênese da psoríase

| TIPO CELULAR | DESCRIÇÃO |
|----------------------|---|
| Queratinócito | Produz AMPs como B defensinas, S100 e catelicidinas |
| pDC | Estimulada pelo LL37-DNA produz $\text{IFN}\alpha$ |
| mDC | Estimulada pelo LL37-RNA produz $\text{TNF}\alpha$, IL-23, IL-12 |
| LCs | Produzem IL-23 |
| Th17 | Estimulada por IL-23 produz IL-12 e IL-22 pela via JAK-STAT |
| VECs | Regulação negativa do recrutamento de neutrófilos |

AMP: peptídeos antimicrobianos; pDC: célula dendrítica plasmocitoide; IFN: interferon; mDC: célula dendrítica mioide; TNF: fator de necrose tumoral; IL: interleucina; JAK: Janus quinase; STAT: transdutor de sinal e ativador de transcrição; LC, célula de Langerhans; VEC: célula endotelial vascular. Fonte: Tokuyama *et al.*, 2020.²⁸

1.2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal apresentação clínica é a psoríase vulgar ou em placas, caracterizada por placas eritematosas espessas, bem delimitadas, cobertas por escamas prateadas. A remoção das escamas pode resultar em pequenos pontos de sangramento, conhecido como sinal de Auspitz. As placas ocorrem no tronco e simetricamente nas superfícies extensoras dos antebraços e pernas, região sacral, retroauricular e no couro cabeludo (Fig. 7).³²



Figura. 7. Psoríase em placas. A- Placas eritemato-descamativas bem delimitadas no tronco e cotovelo. B- Placas eritemato-infiltradas, com crostas e escamas, coalescendo na região lombar, sacral e glútea. C- Escamas aderidas no couro cabeludo (pseudotinea amiantácea). Crédito: Dra. Maria Victoria Suárez Restrepo.

A psoríase invertida afeta localizações intertriginosas, tais como a axilar, interglútea, inframamária e genital. Caracterizando-se clinicamente por placas eritematosas levemente erosivas a brilhantes, menos descamativas e bem delimitadas (Fig. 8).³⁰



Figura. 8. Psoríase invertida. A- Placa eritemato-brilhante bem delimitadas no púbis e vulva. B- Placas eritematosas, pouco descamativas, na cicatriz umbilical, regiões infra-abdominais e inguinais, além de lesões lenticulares associadas. Crédito: Dra. Maria Victoria Suárez Restrepo.

A psoríase gutata é uma variante com início agudo de pequenas placas eritematosas. Geralmente acomete crianças ou adolescentes e é frequentemente desencadeada por infecções estreptocócicas do grupo A nas amígdalas. Cerca de um terço dos pacientes com psoríase gutata desenvolverá psoríase em placas ao longo de sua vida adulta.³³

A psoríase pustulosa é caracterizada por pústulas estéreis múltiplas e coalescentes. Pode ser localizada ou generalizada. A forma localizada se divide em psoríase pustulosa palmoplantar (Fig.

9) e acrodermatite contínua de Hallopeau. A primeira é restrita às palmas e plantas, e na Hallopeau, as lesões estão mais distalmente localizadas e afetam o aparelho ungueal. A psoríase pustulosa generalizada apresenta um curso agudo e rapidamente progressivo, caracterizado por vermelhidão difusa e pústulas subcórneas e é frequentemente acompanhada por sintomas sistêmicos.³⁴



Figura. 9. Psoríase pustulosa e artrite. A- Psoríase pustulosa plantar. B- Psoríase pustulosas palmar. C- Artrite psoriasica. Crédito: Dra. Maria Victoria Suárez Restrepo.

A psoríase eritrodérmica é uma condição aguda, na qual mais de 90% da superfície corporal total é eritematosa. A eritrodermia pode se desenvolver em qualquer tipo de psoríase.

O acometimento ungueal, do couro cabeludo, intertriginoso e os quadros mais graves têm sido associados a um maior risco de desenvolvimento de artrite psoriásica.³⁵

Mais de 50% dos pacientes com psoríase apresentam psoríase ungueal concomitante. Dentre os pacientes com artrite, 70% a 80% possuem acometimento ungueal.³⁶

As alterações ungueais podem representar uma entesite subclínica, devido à proximidade anatômica entre o tendão extensor da falange distal e a unha. O achado clínico de onicólise tem maior associação com a presença de artrite.³⁷

As manifestações cutâneas geralmente precedem a artrite psoriásica, que se desenvolve em até 40% dos pacientes com psoríase. Apresenta-se clinicamente com dactilite e entesite em padrões oligoarticulares ou poliarticulares. A variante poliarticular está frequentemente associada ao acometimento da unha.¹⁵

Existem cinco variantes da artrite psoriásica, com formas frequentes de sobreposição: tipo periférico (interfalangeanas distais), poliartrite simétrica periférica (semelhante à artrite reumatoide) (Fig. 9), tipo articular assimétrico, espondiloartropatia (sacroileíte e espondilite) e o tipo periférico mutilante.¹⁵

1.2.4 HISTOPATOLOGIA

Na histologia da psoríase há alterações na epiderme e na derme superficial. A epiderme mostra uma forma de hiperplasia caracterizada por cristas alongadas de mesmo comprimento, com espessamento da porção apical dos cones epiteliais, causando a impressão de fusão destes (Fig. 10), maior atividade mitótica dos queratinócitos basais e suprabasais e adelgaçamento da porção suprapapilar do estrato espinhoso. Como expressão da proliferação e da queratinização anormal, há paraceratose confluyente e hipogranulose, intercalada por áreas em que a camada granulosa está presente.⁸

Os neutrófilos tendem a migrar da derme para a epiderme e podem formar coleções na camada córnea, denominadas microabscessos de Munro-Sabouraud (Fig. 11), ou no estrato espinhoso subcórneo, em que neutrófilos são vistos entre os queratinócitos na periferia da cavidade (pústula espongiiforme de Kogoj). A coleção alternada de neutrófilos entre as camadas de paraceratose é outro sinal comum, mas não exclusivo da psoríase, pois pode ocorrer em outros quadros, como farmacodermia e lues.^{39,40}

Na derme papilar, os vasos tortuosos dilatados e proeminentes e o edema discreto da derme papilar, são sinais típicos. Foi documentada uma superexpressão significativa de VEGF e CD34, sugerindo que a angiogênese desempenha um papel importante na gênese e no desenvolvimento da psoríase.⁴¹

As manifestações histológicas variam com a fase da lesão. Inicialmente os achados podem ser inespecíficos, com predomínio de modificações dérmicas, como edema, dilatação e congestão de vasos e esparsos infiltrados perivascular superficiais de linfócitos T. Logo após, desenvolve-se espongiose mínima associada a raros linfócitos T e/ou exocitose de neutrófilos. Os neutrófilos podem estar presentes na luz dos vasos.^{42,43,44}

Posteriormente, observa-se discreta hiperplasia epidérmica, com proliferação de queratinócitos que amadurecem rapidamente, de modo que a diferenciação terminal é incompleta. Assim, os queratinócitos escamosos retêm aberrantemente os núcleos intactos e liberam poucos lipídios extracelulares que, normalmente cimentam a adesão dos corneócitos. O estrato córneo pouco aderente resulta nas escamas características das lesões da psoríase. Formam-se áreas de hipo/agranulose e pequenas escamas paraceratóticas contendo neutrófilos. Eritrócitos extravasados podem estar presentes, principalmente na fase aguda.⁴⁵

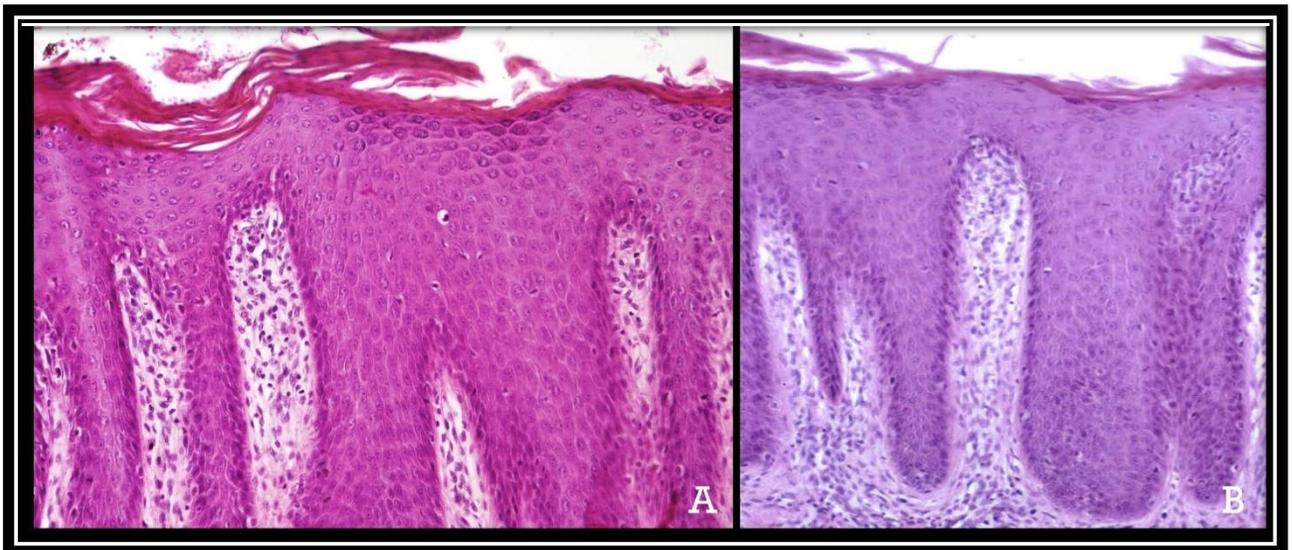


Figura. 10. Hiperplasia psoriasiforme da psoríase: cristas epidérmicas alongadas, de mesmo comprimento e espessadas nos seus ápices e numerosas células endoteliais vasculares nas papilas dérmicas (A e B). (HE 100X) Crédito: Profa. Dra. Maria Leticia Cintra.

Lesões bem estabelecidas mostram hiperplasia epidérmica psoriasiforme proeminente, com palidez do citoplasma dos queratinócitos superficiais, alongamento regular das cristas epidérmicas, com alargamento bulboso característico de suas pontas, poupando a área suprapapilar que é fina. As papilas dérmicas são alongadas contendo colágeno fibrilar com capilares tortuosos neoformados (Fig. 10).

Paraceratose confluyente e microabscessos de Munro estão presentes nas lesões mais desenvolvidas e ativas (Fig. 11). A espongiose é mínima ou ausente. Um infiltrado inflamatório perivascular formado por linfócitos, macrófagos e neutrófilos, é encontrado na derme papilar. Plasmócitos e eosinófilos geralmente estão ausentes.⁴⁶

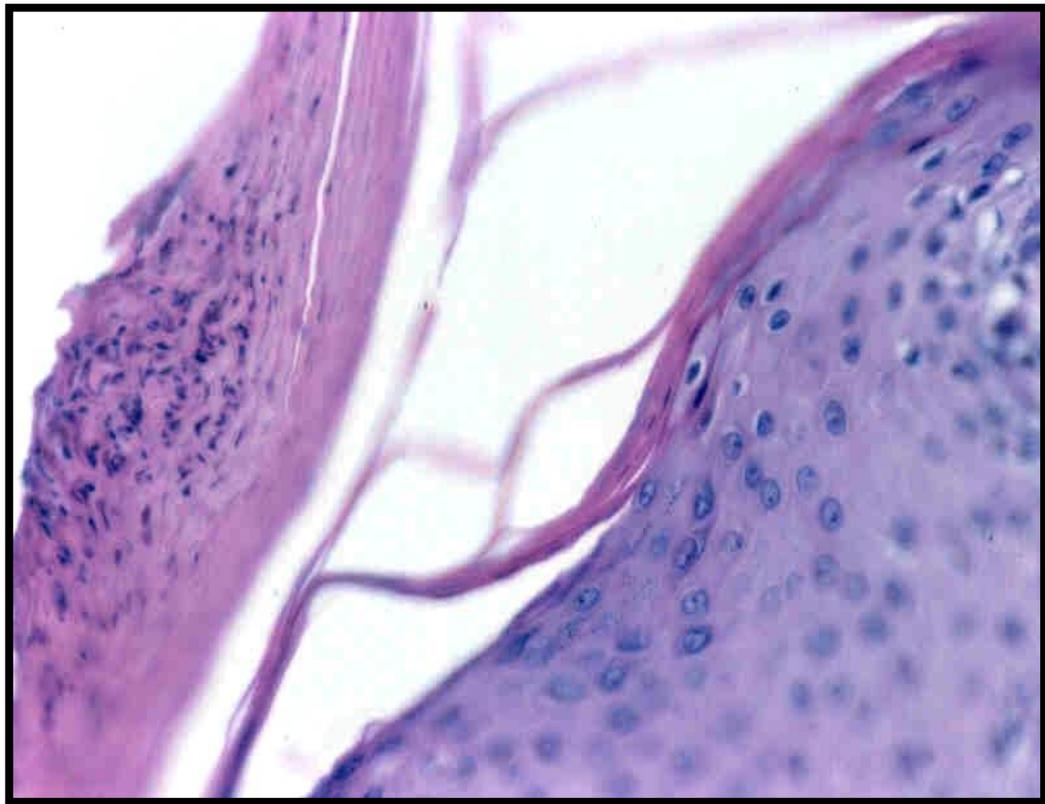


Figura. 11. Psoríase. Microabscesso de Munro. Coleções de neutrófilos intracórneo. (HE 400X) Crédito: Profa. Dra. Maria Leticia Cintra.

As lesões tardias, em resolução, caracterizam-se principalmente por acantose, com alongamento das cristas epiteliais. O estrato córneo reinicia a ortoceratose, com a reconstituição da camada granulosa. Uma fibrose superficial leve residual, com dilatação capilar e tortuosidade são os únicos indícios remanescentes da doença.⁴⁴

O achado mais constante em todos os estágios de evolução das lesões de psoríase é a presença dos vasos proliferados na derme papilar.^{47,48}

1.2.5 PSORÍASE UNGUEAL E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Os sinais clínicos, nas afecções ungueais, não só são limitados, como são compartilhados por diferentes tipos de processos. A onicólise, por exemplo, pode ser manifestação de diferentes doenças como o líquen plano, onicomiose ou psoríase ungueal.⁴⁹

O acometimento das unhas ocorre em 10–50% dos pacientes com psoríase, particularmente naqueles com artrite, e cerca de 1 a 5% dos pacientes tem acometimento ungueal isolado.⁵⁰

Na psoríase ungueal o acometimento da matriz ungueal se manifesta como defeitos da placa ungueal, como *pittings*, afinamento, onicorrexe, pontos vermelhos na lúnula e leuconíquia verdadeira. Já no leito ungueal, identificam-se o sinal da 'mancha de óleo' ou 'mancha salmão', hiperkeratose subungueal, onicólise e hemorragias em estilhaços.⁴⁹ *Pittings*, hiperkeratose subungueal e onicólise são os achados mais comuns (QUADRO 2) (Figs. 12-16).^{49,51}

QUADRO 2. Achados clínicos segundo a topografia da inflamação (Grover *et al.*, 2012).⁴⁹

| DOENÇA | MATRIZ | LEITO |
|-----------------------------|--|--|
| Psoríase ungueal | <i>Pittings</i> ungueais, leuconíquia, manchas vermelhas na lúnula, onicodistrofia | Mancha salmão, onicólise, hiperkeratose subungueal, hemorragias em estilhaço |
| Líquen plano ungueal | <i>Pittings</i> , traquioníquia, manchas vermelhas na lúnula, pterígeo dorsal, fissuras na placa, estrias longitudinais, anoníquia | Onicólise, hiperkeratose subungueal, cromoníquia, hemorragias em estilhaço |



Figura. 12. Psoríase ungueal. *Pittings*. Associados a leuconiquia punctata e hiperqueratose subungueal em A e isolados em B. Número único dos pacientes: 4(A) e 2(B). Crédito: autora.

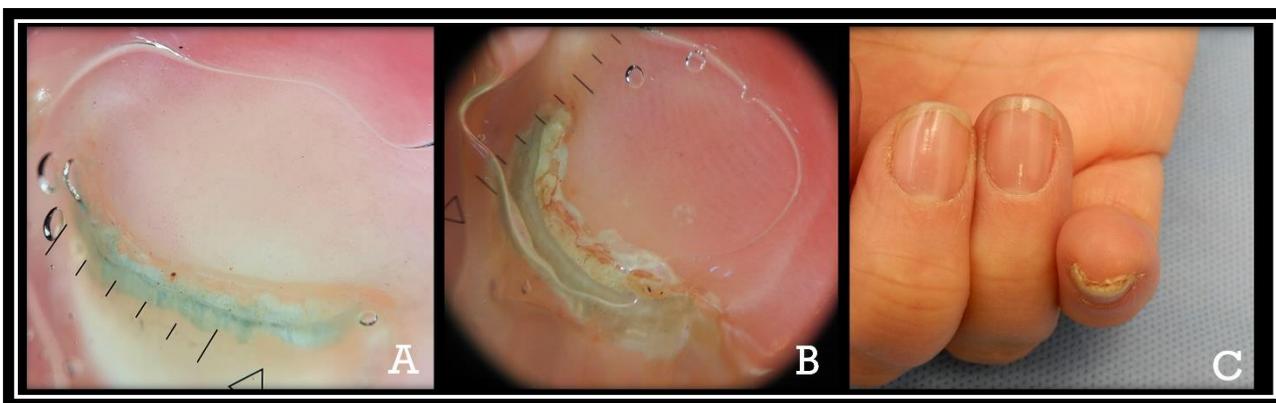


Figura. 13. Psoríase ungueal. Hiperqueratose subungueal. A e B. Onicoscopia da borda livre com aspecto branco e fissurado da hiperqueratose, pontos vasculares dilatados no hiponíquio. C. Aspecto clínico de escamas secas subungueais. Número único do paciente: 5. Crédito: autora.

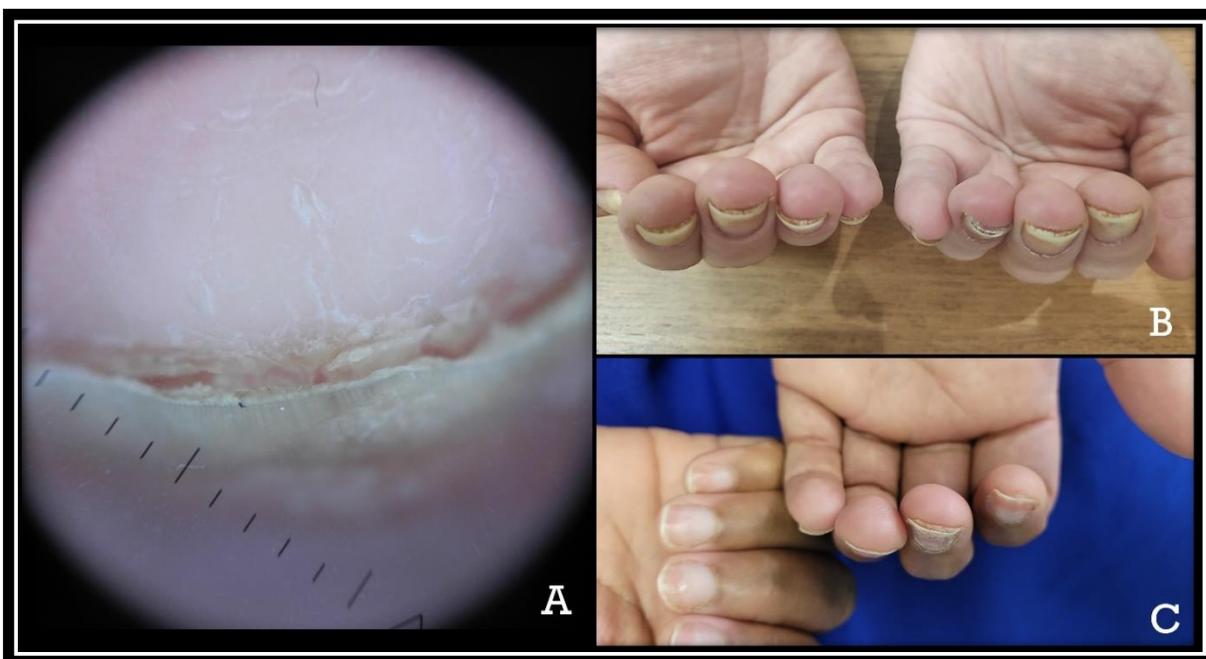


Figura. 14. Psoríase ungueal. Hiperkeratose subungueal. A. Onicoscopia da borda livre com aspecto branco-prateado em escamas da hiperkeratose. B e C. Aspecto clínico de escamas secas fissuradas subungueais. Número único do paciente: 11(A e C). Crédito: autora.



Figura. 15. Psoríase ungueal. Mancha salmão/ óleo e hemorragias em estilhaço. A. Duas bandas pigmentadas contíguas, a distal de tonalidade amarelo-acastanhada (mancha de óleo) e a proximal mais

eritematosa (mancha salmão) em vários dígitos. B. Onicólise regular margeada por mancha salmão e áreas com mancha de óleo. C. Onicoscopia com mancha salmão junto da onicólise, mancha de óleo e vasos dilatados lineares e hemorragias em estilhaço no leito. D. Onicoscopia evidenciando as hemorragias em estilhaço. Número único dos pacientes: 11(A), 7(B e C) e 10(D). Crédito: autora.



Figura. 16. Psoríase ungueal. Onicólise. Onicólise regular, com reentrâncias discretas arredondadas na margem proximal e mancha salmão associada, em vários dígitos. Número único dos pacientes: 10(A) e 3(B). Crédito: autora.

Em geral, há maior acometimento das unhas das mãos. Nas mãos é característico encontrar *pittings* enquanto nos pés é mais comum hiperqueratose subungueal e onicólise.⁵²

Os pontos vermelhos na lúnula são manchas eritematosas que ocorrem devido a capilares dilatados na lúnula, indicando doença ativa.

O sinal da mancha de óleo (pigmento marrom-amarelado visível abaixo da placa ungueal), ocorre devido à formação de placas de psoríase no leito, com acúmulo de escamas e exsudato inflamatório no leito, comumente na margem da onicólise (Figs. 15 e 16).⁵³

Os *pittings* são depressões irregularmente distribuídas na placa ungueal, decorrentes da paraceratose da matriz proximal, resultando na descamação das células paraceratóticas, à medida que emergem da prega ungueal proximal (Figs. 12 e 17).^{54,55} A presença de mais de 10 depressões

em uma unha ou mais de 60 em todas as unhas, favorece o diagnóstico de psoríase ungueal.⁵⁶ O diagnóstico diferencial do *pitting* ungueal inclui sarcoidose, alopecia areata, eczema e síndrome de Reiter.^{57,58}

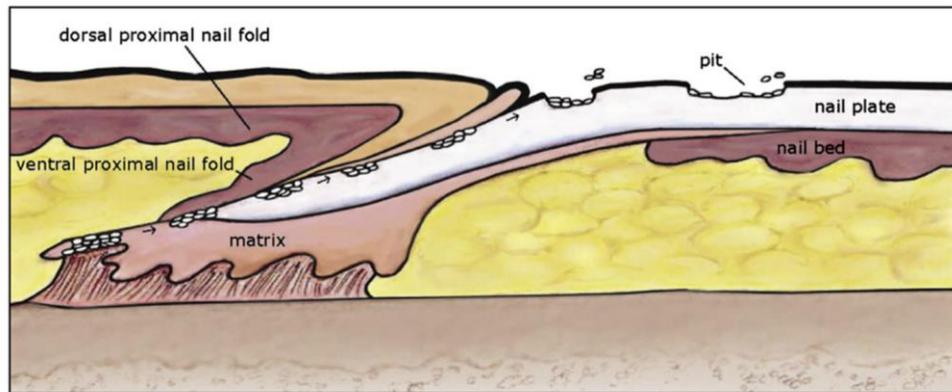


Figura. 17. Psoríase ungueal. Formação do *pitting* na psoríase. Paraceratose na matriz proximal e desprendimento das escamas após a saída da placa da prega proximal. Fonte: Jiaravuthisan MM *et al.*, 2007.⁵⁵

A leuconíquia se refere a manchas esbranquiçadas na unha. É uma manifestação de paraceratose da matriz ungueal distal, resultando no acúmulo de escamas paraceratóticas aprisionadas sob a placa ungueal (Fig. 12).⁵⁴

As hemorragias em estilhaços decorrem do sangramento nas papilas dérmicas do leito ungueal, em que estão os vasos venulizados e são análogas ao sinal de Auspitz na pele (Fig. 15).^{53,54} Podem estar presentes em outras desordens sistêmicas como endocardite bacteriana, artrite reumatoide, malignidades, lúpus eritematoso e síndrome do anticorpo antifosfolípide.⁵⁸

A onicólise se deve à paraceratose no hiponíquio e a hiperkeratose decorre de focos subungueais de comprometimento psoriático (Fig. 16). Outras condições que cursam com onicólise são anemia, hipertireoidismo e infartos periféricos. A hiperkeratose subungueal também ocorre na onicomicose, traumas e ictioses congênitas.⁵⁸

O diagnóstico clínico da psoríase ungueal pode ser corroborado pelo uso do dermatoscópio. O dermatoscópio é um aparelho de magnificação óptica, prático e de uso corriqueiro do dermatologista. A técnica de dermatoscopia do aparato ungueal varia com a estrutura de interesse.

Para a visualização de alterações da superfície da placa, como *pittings* e descamação, o melhor método é a luz não polarizada sem meio de imersão.^{59,60}

Para a visualização das alterações profundas, sob a placa ungueal, como a mancha salmão e as hemorragias em estilhaço, por exemplo, a luz polarizada com meio de imersão é o método mais indicado. Prefere-se a utilização de um gel transparente como substância de interface, pois ele preenche o espaço entre a superfície convexa da placa ungueal e a plana da lente do dermatoscópio.^{59,60}

A dermatoscopia é um método complementar não invasivo para o diagnóstico da psoríase ungueal, evidenciando os achados clínicos, que podem ser difíceis de notar a olho nu, além de possibilitar a visualização dos capilares dilatados no leito e hiponíquio (Fig. 13).^{61,62}

Pela dermatoscopia pode-se avaliar melhor a onicólise, por exemplo. Ela ocorre distalmente na unha e é mais pronunciada nas bordas laterais. Tem uma tonalidade branco-prateada e sua borda proximal é arredondada, diferente das estrias largas e pontiagudas da onicomiose. É comum a visualização da mancha salmão ao redor da área onicolítica (Fig. 15).⁶²

A hiperqueratose subungueal pode ser evidenciada na dermatoscopia da borda livre ungueal (unha vista de frente), com a visualização de escamas brancas secas e fissuradas (Figs. 13 e 14), diferentes da onicomiose, em que as escamas são geralmente amarelas e com grumos, descritos como “em ruínas”.^{63,64}

Lúnula alargada de bordas eritematosas irregulares, parece ser um sinal dermatoscópico frequente na psoríase.⁶²

O *clipping* ungueal é um tipo de biópsia menos invasiva. É uma técnica fácil e indolor. Corta-se, com um alicate, um fragmento da parte distal da unha afetada de três a cinco milímetros no sentido horizontal da placa (distal para proximal), e largura mínima de dois milímetros, para possibilitar a diafanização e embebição adequadas do fragmento na parafina. O fragmento pode ser enviado em frasco seco. No laboratório de anatomia patológica o material pode ser amolecido com KOH a 20%, solução aquosa de Tween 40 a 10% ou metacrilato. As lâminas histológicas são coradas por hematoxilina-eosina e PAS (Fig. 18).⁶⁵

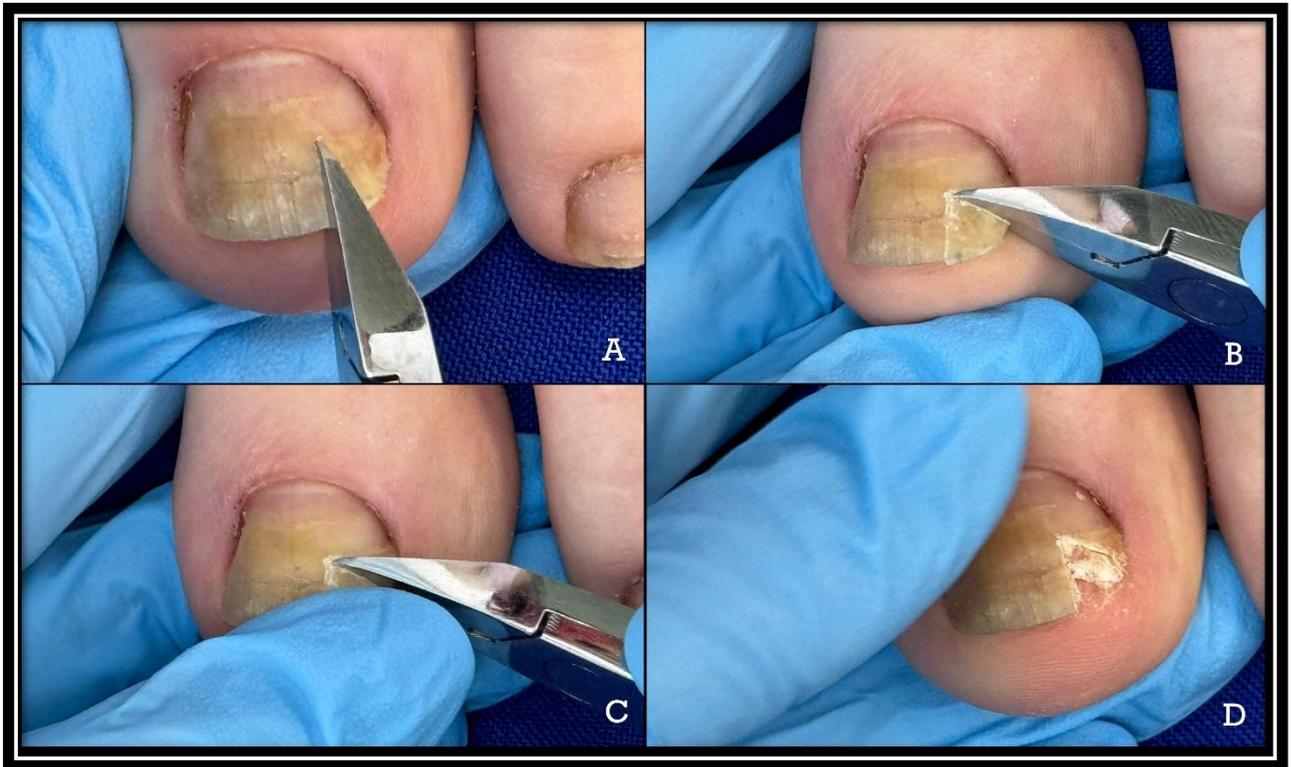


Figura. 18. Clipping ungueal. A e B. Corta-se, com um alicate reto, um fragmento da parte distal da unha afetada, em formato triangular, de três a cinco milímetros no sentido horizontal (distal para proximal) e de dois milímetros ou mais de largura. C. Segura-se o fragmento da unha antes de destacá-lo completamente. D. Defeito resultante. Crédito: Dra. Rafaella Bigotto e Silva.

A presença de neutrófilos e paraceratose na placa ungueal, principalmente associada a uma reação de PAS negativa, favorecem o diagnóstico de psoríase. Agregados de neutrófilos parecem ser mais comuns na onicomicose e, paraceratose contínua, mais frequente na psoríase.⁶⁶

A gravidade da psoríase ungueal é avaliada pelo índice de severidade da psoríase ungueal (NAPSI), que é uma ferramenta numérica, reproduzível, objetiva e simples. De acordo com esse índice, cada unha é dividida em quatro quadrantes, cada um dos quais é avaliado quanto à presença de quaisquer sinais de psoríase na matriz ou leito ungueais.⁶⁷

Cada alteração da matriz e leito ungueal recebe pontuação um se presente e zero se ausente. Um escore de um é dado para a presença de tais sinais em todos os quadrantes, de modo que haja um escore da matriz ungueal de zero a quatro e escore do leito ungueal de zero a quatro por unha, com pontuação mínima de zero e pontuação máxima de oito.⁶⁷

O uso de ultrassom de alta frequência (15-22 MHz) facilita a detecção de alterações subclínicas. Focos hiperecoicos na placa ventral, com perda da sua definição (hiperceratose subungueal), depressões superficiais (*pitting*) e espessamento da placa favorecem o diagnóstico de psoríase.⁶⁸

O aumento da espessura da matriz e da distância entre a placa ventral e falange distal é outro sinal importante. Está comprovado que a distância de dois milímetros ou mais diferencia claramente pacientes com psoríase dos controles, com sensibilidade de 80% e especificidade de 71%.⁶⁹

Por meio do modo *doppler* pode-se observar aumento do fluxo generalizado e do índice de resistência vascular nos vasos da prega ungueal.⁷⁰

O principal diagnóstico diferencial clínico da psoríase ungueal é o líquen plano. O líquen plano é uma dermatose inflamatória que parece ter natureza autoimune associada a gatilhos ambientais e afeta de 0,5-1% da população.⁷¹

O acometimento ungueal é comum, numa frequência de até 10% dos pacientes, e aventa-se que 4% deles terão, pelo menos, uma unha com destruição permanente.⁷²

O líquen plano ungueal isolado é raro, manifesta-se durante a quinta ou sexta décadas da vida, afeta os gêneros igualmente e ocorre mais nas unhas das mãos.⁷³

O quadro clínico depende da estrutura ungueal acometida. Os achados relacionados à matriz são traquioníquia, *pitting*, pterígio dorsal e lúnula vermelha. As manifestações relacionadas ao leito são cromoníquia, fragmentação ungueal, hemorragia em estilhaço, onicólise e hiperkeratose subungueal. Os achados de acometimento conjunto são atrofia, anoníquia e estrias longitudinais, que convergem para o centro do leito ungueal (QUADRO 2).

A dermatoscopia pode auxiliar na avaliação da progressão da doença e do prognóstico, pois as mudanças na matriz ungueal, leito ungueal e perioníquio podem ser observadas com esta técnica.⁷⁴

As primeiras manifestações vistas na dermatoscopia incluem *pitting* e traquioníquia, seguidas de cromoníquia, fragmentação da placa, onicólise e hemorragias em estilhaço.

A doença avançada, com baixo prognóstico terapêutico, mostra atrofia, estrias convergentes, pterígio dorsal e anoníquia.⁷⁴

O líquen plano ungueal não tratado pode progredir para anoníquia; portanto, são necessários o diagnóstico e o tratamento imediatos.⁷⁴

Terapias conservadoras de primeira linha incluem corticoides tópicos superpotentes, muitas vezes sob oclusão, porém com pouca resposta. Os esteroides intralesionais são mais eficazes, porém dolorosos. Alternativamente, terapia esteroide sistêmica com prednisona oral ou injeção intramuscular de acetato de triancinolona forneceu melhores resultados. Infelizmente, a recidiva foi relatada com todas as modalidades terapêuticas.⁷⁵

Ambos, psoríase e líquen plano ungueais, têm achados clínicos comuns (QUADRO 2) entre si e com outras doenças ungueais. Desta forma, se não houver acometimento cutâneo associado, se faz necessária a biópsia ungueal, com estudo anatomopatológico para a confirmação diagnóstica.

1.2.6 HISTOPATOLOGIA DA PSORÍASE E LÍQUEN PLANO UNGUEAIS

As alterações histopatológicas, no acometimento ungueal da psoríase, se limitam à placa ungueal ou camada córnea, epiderme, papilas e derme papilar adventicial da matriz ou leito ungueais (Figs. 19-25) (QUADRO 3).⁴⁹

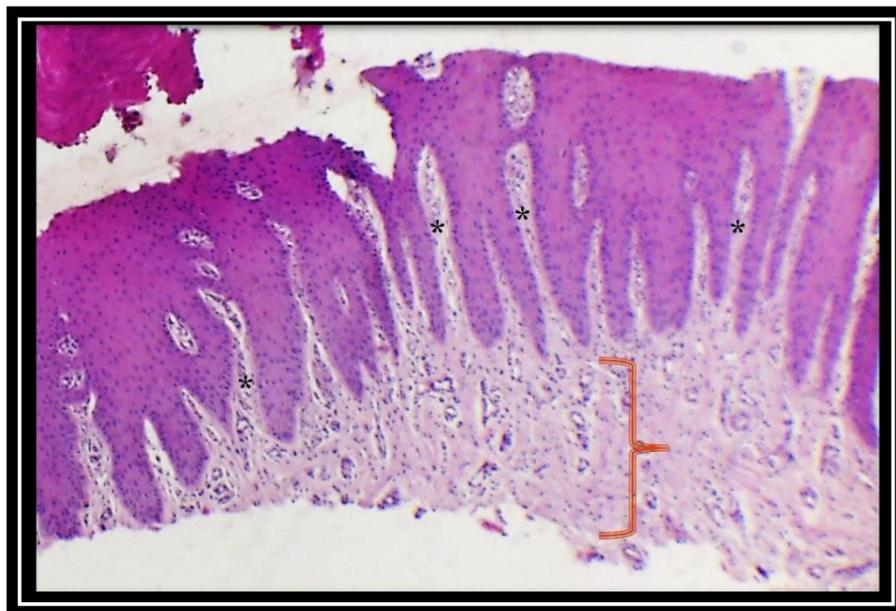


Figura. 19. Psoríase ungueal. Derme papilar. A papila dérmica (*) compreende a porção da derme papilar entre as cristas epidérmicas. A derme adventicial (}) corresponde a sua porção subepidérmica, até o plexo vascular superficial, se estendendo aos anexos. (HE 100X) Número único do paciente: 5. Crédito: autora.

QUADRO 3. Achados histológicos segundo o local da coleta da biópsia ungueal (Grover *et al.*, 2012).⁴⁹

| | PLACA/ ESTRATO CÓRNEO | EPITÉLIO DO LEITO | DERME DO LEITO | MATRIZ |
|-----------------------------|---|--|--|---|
| Psoríase ungueal | Hiperceratose, paraceratose, crostas serosas, neutrófilos migrando para a epiderme, sem elementos fúngicos. | Hipergranulose focal, espongiase e papilomatose. | Infiltrado neutrofilico e dilatação de vasos. | Hipergranulose (normalmente sem camada granulosa) |
| Líquen plano ungueal | Ortoceratose compacta, paraceratose focal, crostas serosas. | Hipergranulose difusa, corpos coloides (raros), acantose em dente de serra e eosinofilia dos queratinócitos. | Infiltrado liquenoide, fibrose marcada na derme papilar e reticular. | Achados similares |

Elas são semelhantes às cutâneas, como o afluxo de neutrófilos (considerado critério maior para o diagnóstico da psoríase ungueal), hiperplasia psoriasiforme da epiderme, vênulas dilatadas e tortuosas, preenchendo as papilas dérmicas e infiltrado linfoide perivascular na derme papilar subjacente (QUADRO 4) (Figs. 19-25).^{76,77}

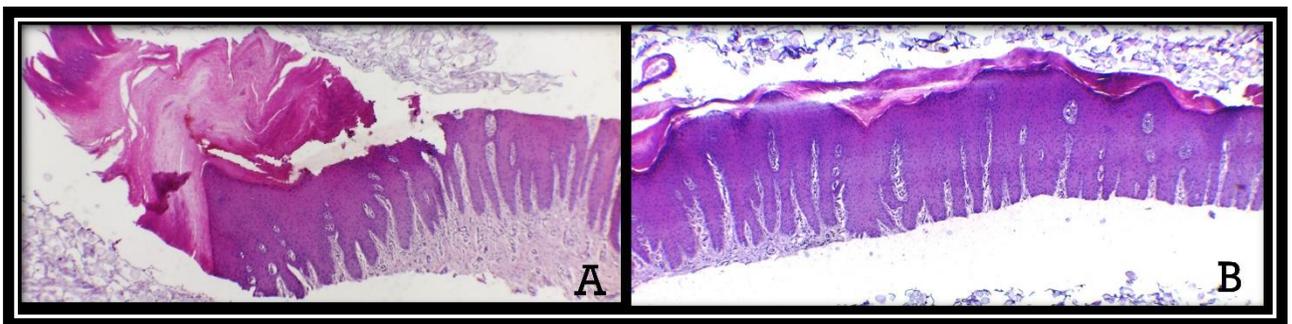


Figura. 20. Psoríase ungueal. Hiperplasia psoriasiforme da epiderme. A e B. Cones epiteliais alongados e de mesmo comprimento, com espessamento dos ápices e áreas de adelgaçamento do estrato espinhoso suprapapilar. (HE 40X) Número único dos pacientes: 5(A) e 9(B). Crédito: autora.

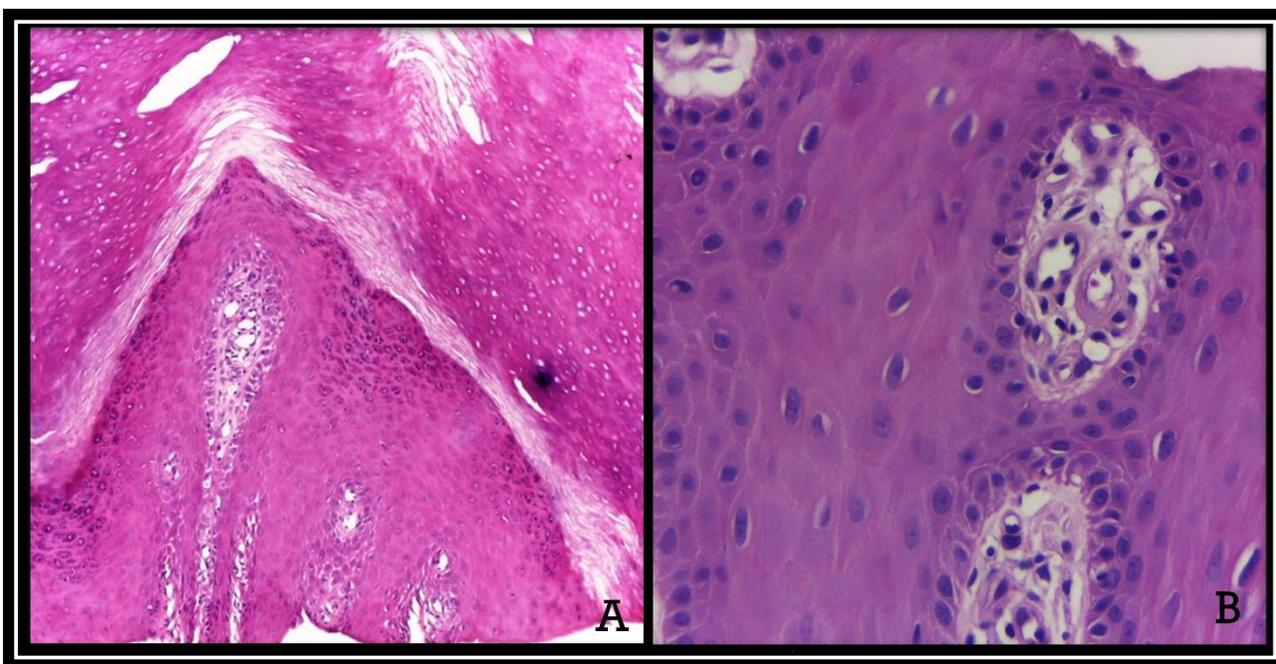


Figura. 21. Psoríase ungueal. Hipervascularização das papilas dérmicas. A e B. Maior aumento das papilas com dilatação e proliferação de vasos. (HE 100 e 400X) Número único dos pacientes: 4(A) e 5(B). Crédito: autora.

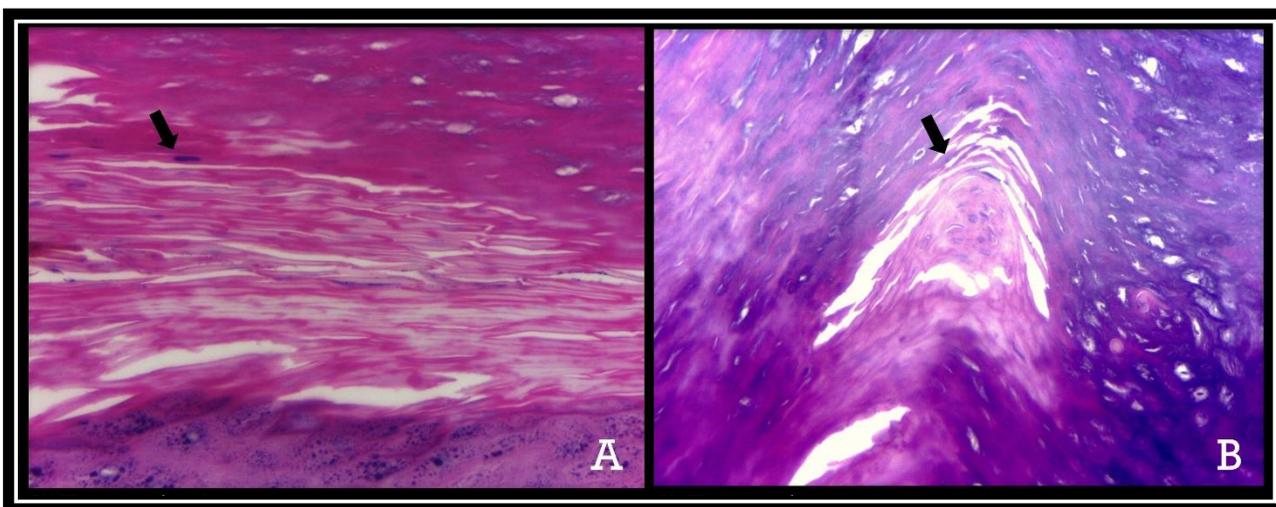


Figura. 22. Psoríase ungueal. Hiperparaceratose. A. Paraceratose (seta) confluyente; B. Paraceratose (seta) focal no topo da papila dérmica. (HE 400X) Número único dos pacientes: 6(A) e 9(B). Crédito: autora.

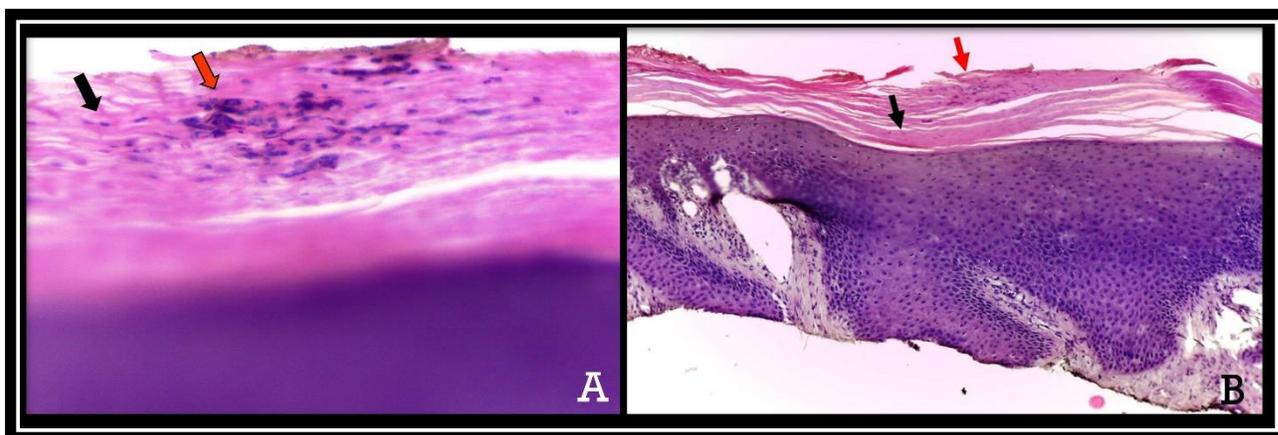


Figura. 23. Psoríase ungueal. Paraceratose com neutrófilos de permeio. A e B. Presença de núcleos no estrato córneo- paraceratose (seta preta) e exsudato neutrofílico intracórneo (seta vermelha). (HE 400 e 100X). Número único do paciente: 7. Crédito: autora.

QUADRO 4. Critérios histológicos de psoríase e líquen plano ungueais. Para o diagnóstico seria necessário a presença de um critério maior com ou sem critério menor.^{76,77,78}

| | CRITÉRIOS MAIORES | CRITÉRIOS MENORES | CRITÉRIOS ADICIONAIS |
|-----------------------------|---|---|---|
| Psoríase ungueal | 1. Neutrófilos no epitélio do leito e nas escamas paraceratóticas aderidas à placa. | 1. Hiperkeratose com parakeratose e serosidade na camada córnea; 2. Mudanças focais na camada granulosa; 3. Hiperplasia psoriasiforme do epitélio do leito, 4. Vasos dilatados na derme papilar. | 1. Ausência de fungos, à reação histoquímica pelo PAS. |
| Líquen plano ungueal | 1. Infiltrado liquenoide na matriz e no leito; 2. Acantose em dente de serra no epitélio do leito. | 1. Hipergranulose e hiperkeratose no epitélio do leito; 2. Eosinofilia aumentada dos queratinócitos do leito. | 1. Placa ungueal delgada (Perda de coesão dos onicócitos da placa ungueal). |

Certas características histológicas são distintas na unidade ungueal com relação à pele: enquanto no hiponíquio há perda da camada granulosa normalmente presente, na matriz e leito ungueal ocorre hipergranulose.⁵⁷

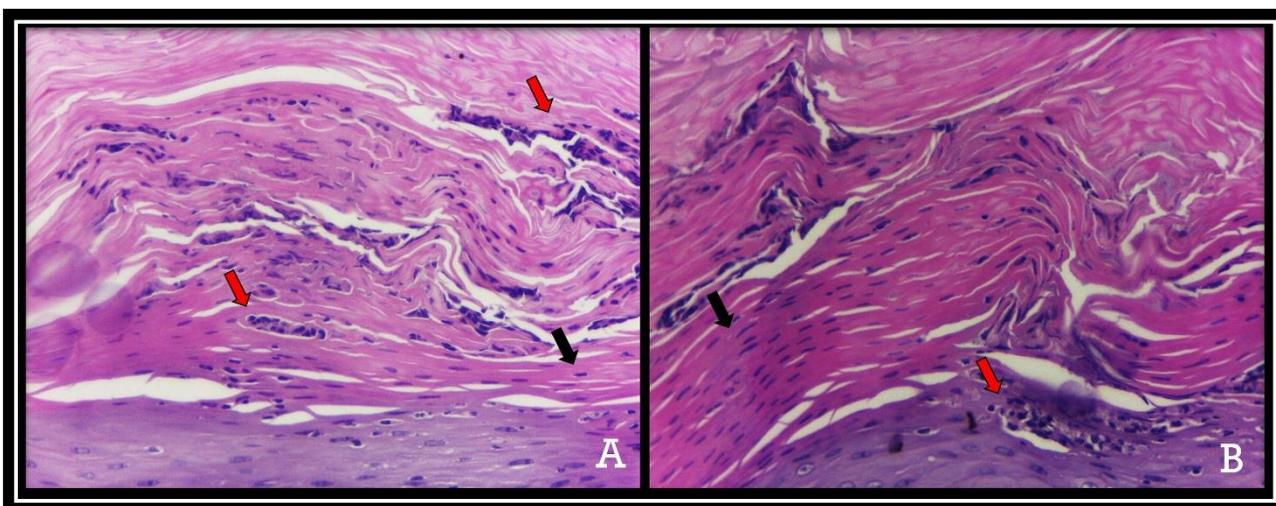


Figura. 24. Psoríase ungueal. Microabscessos de Munro. A e B. Presença de paraceratose (setas pretas) e agregados neutrofilicos intracórneos, os microabscessos de Munro (setas vermelhas). (HE 400X) Número único do paciente: 13. Crédito: autora.

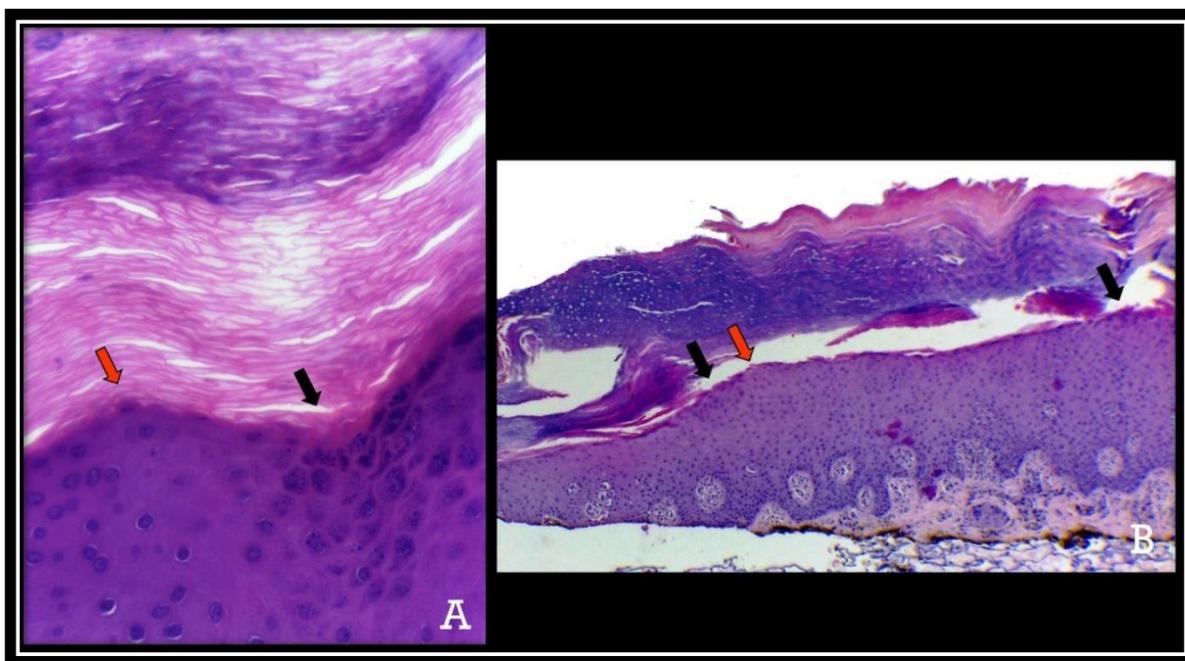


Figura. 25. Psoríase ungueal. Alterações da camada granulosa. A e B. Áreas de hipogranulose (seta vermelha) e hipergranulose (seta preta) no leito ungueal. (HE 400 e 100X) Números únicos dos pacientes: 9(A) e 10(B). Crédito: autora.

Devido à hipervascularização, aumento de permeabilidade vascular nas papilas dérmicas e bloqueio da eliminação do exsudato causado pela placa ungueal, podem ser vistas espongirose, com

crostas séricas proeminentes no topo das papilas, e focos de hemorragia na camada granulosa e córnea.⁵⁷

Como a onicomicose compartilha características semelhantes às da psoríase, Grover *et al.* sugeriram que a ausência de fungos, à reação histoquímica pelo PAS, deve ser incluída como um critério diagnóstico adicional (QUADRO 4).^{76,77}

Com relação a histologia do líquen plano ungueal, Peluso *et al.* estudaram 24 casos, todos por meio de biópsia longitudinal lateral. Na matriz ungueal, houve desaparecimento da zona queratógena, substituída por camada granulosa espessa e regular. A hipergranulose irregular em cunha, típica do líquen plano cutâneo, não foi vista no líquen plano ungueal, porque, na pele, o espessamento da camada granulosa limita-se aos óstios do infundíbulo e do acrossiríngio, estruturas ausentes na unha.⁷³

Como os queratinócitos da matriz ungueal se movem obliquamente em direção proximal para distal, as alterações na queratinização decorrentes da agressão da interface dermoepidérmica são detectadas distalmente. No leito ungueal também houve formação de camada granulosa.

A dobra ungueal mostrou achados semelhantes aos do líquen plano cutâneo (Fig. 26). Hiperkeratose compacta, hipergranulose, acantose, agressão inflamatória da interface, corpos coloides e infiltrado linfocitário em faixa.⁷³

Além dos critérios histopatológicos descritos por Hanno *et al.*, Khargoria *et al.* notaram uma placa “adelgada” ou fraturada, com perda de coesão dos onicócitos. Este achado pode ser clinicamente correlacionado com o afinamento da placa ungueal, uma característica comum do líquen plano (QUADRO 4). Ao adicionar este novo achado aos critérios de Hanno *et al.*, o diagnóstico de líquen plano ungueal passou de 51,1% para 60% dos casos. Outros achados descritos foram grânulos de pigmento nos corneócitos subungueais, espongirose, inclusões de serosidade e melanose na camada basal.^{76,78}

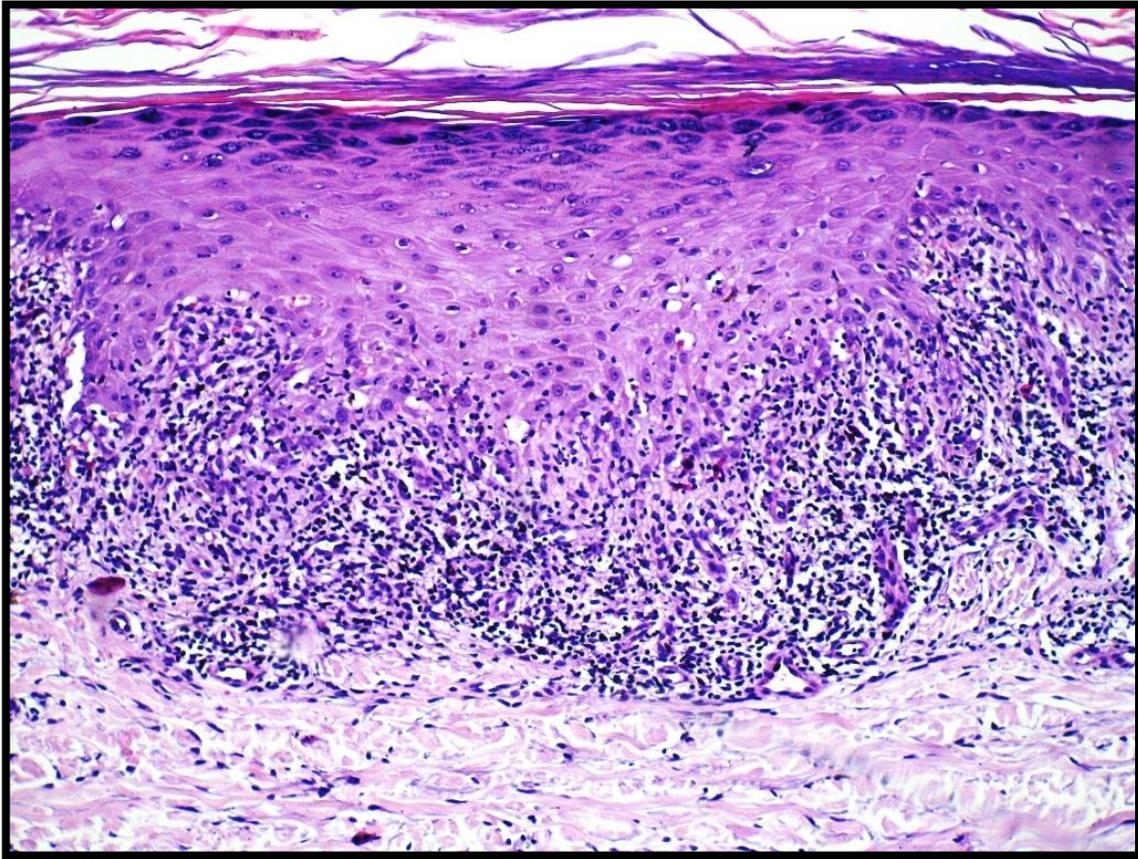


Figura. 26. Líquen plano cutâneo. Hiperceratose, hipergranulose em cunha, acantose irregular da epiderme em “dentes de serra”, camada basal da epiderme imperceptível, danificada pelo infiltrado liquenoide em faixa. HE 400X Crédito: Profa. Dra. Maria Letícia Cintra.

1.2.7 INDICAÇÕES DE TRATAMENTO NA PSORÍASE

A escolha da terapêutica para psoríase é determinada pela gravidade clínica das lesões, porcentagem de superfície corpórea acometida, interferência na qualidade de vida do paciente, além da presença de comorbidades.⁷⁹

As lesões localizadas fora das áreas especiais (couro cabeludo, unhas e áreas flexoras) podem ser tratadas topicamente com uma combinação de glicocorticoides, análogos da vitamina D e fototerapia.

Quadros mais extensos, localização em áreas especiais, comprometimento da qualidade de vida e artrite, requerem tratamento sistêmico.⁷⁹

A psoríase ungueal é considerada de difícil tratamento. A renovação (*turnover*) das unhas é mais demorada do que a da pele e o tratamento prolongado pode ser necessário. Além disso o tratamento tópico tem eficácia limitada pela baixa permeabilidade da placa ungueal, constituída de queratina hidrofílica de alta densidade.⁸⁰

As terapias intralesionais com corticoide e metotrexato (MTX) têm boa resposta, porém são dolorosas e limitadas se houver maior número de unhas acometidas.⁸¹ Terapias sistêmicas, incluindo agentes biológicos, demonstraram o melhor resultado em comparação com outras modalidades terapêuticas. Podem ser consideradas se mais de três unhas estiverem acometidas, se o NAPSI estiver acima de 16 ou se a qualidade de vida do paciente for afetada significativamente.⁸²

O MTX, a ciclosporina e os retinóides são opções tradicionais de tratamento sistêmico para psoríase. O MTX é um análogo do ácido fólico, que inibe a síntese de DNA, bloqueando a biossíntese de timidina e purina. Apesar dos potenciais efeitos colaterais e de sua teratotoxicidade, o MTX é frequentemente usado e continua sendo um fármaco de primeira linha custo-efetiva. O monitoramento rigoroso da função hepática e do hemograma completo é necessário.⁸³

Os agentes biológicos (anti-TNF- α , anti-IL12/23, anti-IL17 e anti-IL23p19) interagem com uma citocina específica, exercendo seu efeito via imunomodulação direcionada, sendo seguros e eficazes no tratamento da psoríase, em comparação aos imunossupressores tradicionais.⁸⁴

1.3 BIÓPSIA PARA DOENÇAS INFLAMATÓRIAS UNGUEAIS

A biópsia ungueal fornece informações etiológicas, diagnósticas, prognósticas e, conseqüentemente, de potencial terapêutico, especialmente no que diz respeito aos tumores das unhas.⁸⁵

Os dermatologistas são muitas vezes relutantes em biopsiar a unha por preocupação com o risco de distrofias permanentes, pela falta de treinamento prévio em cirurgia ungueal e por, não raramente, não obterem resultado histopatológico conclusivo.^{2,86}

Atualmente, as técnicas de biópsia mais utilizadas para o diagnóstico das doenças inflamatórias ungueais são por *punch* três milímetros e a biópsia longitudinal lateral, representativa do complexo ungueal, ambas incluindo todo o tecido, até o plano ósseo.

A técnica longitudinal lateral é escolhida quando se deseja obter amostra de toda a unidade ungueal: prega proximal, matriz, leito e hiponíquio. Uma incisão na extremidade lateral da unha é feita através da placa, leito, matriz e prega ungueal proximal até o plano ósseo. A segunda incisão, paralela à inicial, distando no máximo três milímetros da primeira, é feita na prega ungueal lateral. O tecido entre as duas incisões é removido e então sutura-se o defeito resultante (Fig. 27).⁷⁶

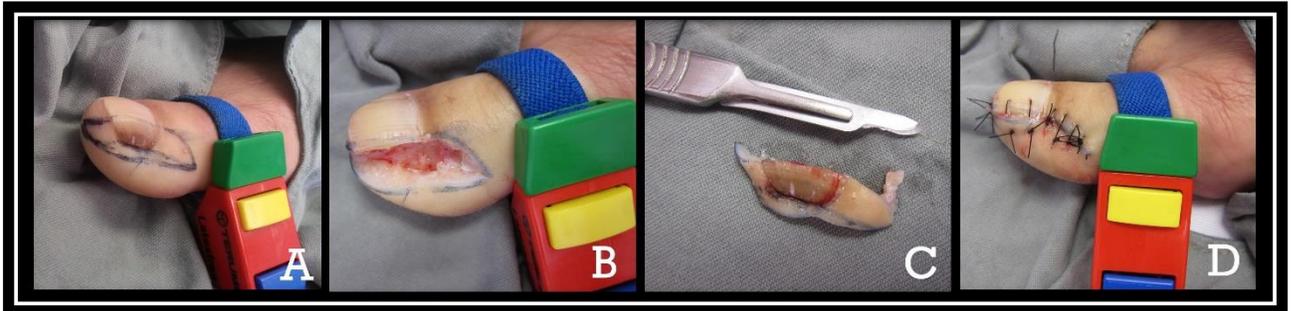


Figura. 27. Técnica de biópsia longitudinal lateral, em um caso de melanoníquia lateral. A. Demarcação da área a ser retirada incluindo prega proximal, placa, prega lateral e hiponíquio; B. O defeito operatório se aprofunda até o plano ósseo; C. Peça cirúrgica contendo a placa ungueal; D. Sutura do defeito com aproximação das bordas. Crédito: Prof. Dr. Nilton Di Chiacchio.

Nesta técnica a amostra é ampla e contém parte da placa ungueal, o que facilita a orientação da peça e a avaliação de toda a unidade ungueal. Porém apenas as alterações confinadas à parte lateral da unidade ungueal podem ser amostradas adequadamente. Apresenta maior frequência de complicações, como sangramento, infecção secundária, cicatriz perceptível no leito ungueal, onicólise, redução na largura da unha, desalinhamento do eixo da unha e crescimento de espículas.⁸⁷

A técnica por *punch* pode ser realizada em qualquer área do aparelho ungueal. Realiza-se ou não a avulsão parcial da placa. Utiliza-se o *punch* três milímetros, rodando até o plano ósseo, e corta-se a base do fragmento com tesoura íris afiada. O defeito resultante não requer sutura (Figs. 28 e 29).

A biópsia por *punch* sem avulsão prévia da placa é preferida quando se necessita avaliar histopatologicamente o epitélio sob a placa ungueal, a junção dermoepidérmica ou alterações de interface; portanto, é a mais utilizada na suspeita de distúrbios inflamatórios que afetam a unha.

No entanto, pode ser difícil introduzir o *punch* através da placa ungueal. Para facilitar a penetração da placa ungueal, o dedo pode ser embebido em água morna ou soro fisiológico por

alguns minutos ou a placa ungueal pode ser afinada por lixamento antes do procedimento. Ao retirar o *punch*, deve-se ter o cuidado de minimizar a rotação e evitar o descolamento da placa ungueal da amostra. Em caso de separação da placa durante a retirada do *punch*, a amostra precisa ser retirada do cilindro metálico por meio de uma agulha e enviada separadamente (Fig. 28).^{86,88}

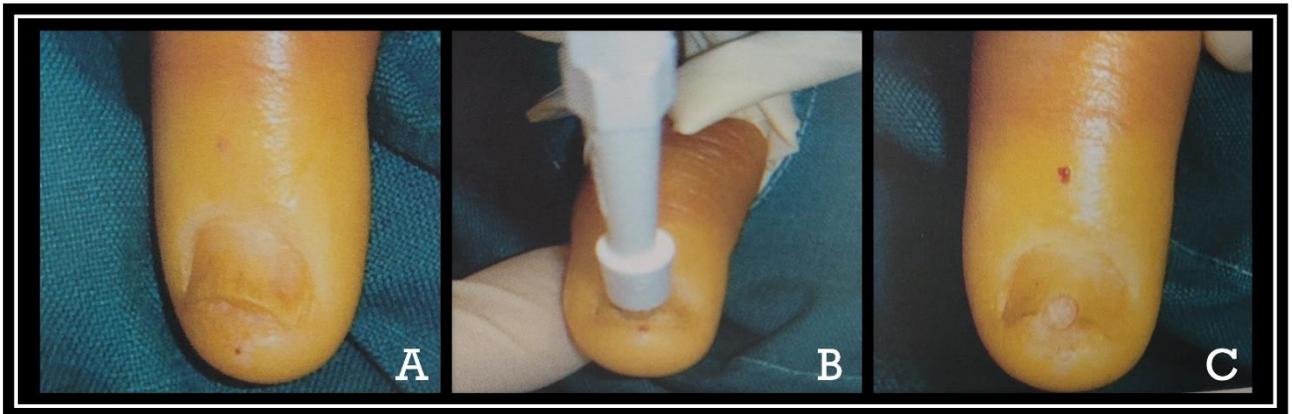


Figura. 28. Técnica de biópsia por *punch* sem avulsão da placa. A. Onicólise e hiperqueratose distal; B. Introdução do *punch* três milímetros sobre a placa, na área de interesse, até o plano ósseo; C. Defeito pós-operatório. Fonte: Richert B. *et al.*, 2010.⁸⁸

Para distúrbios confinados à derme do leito ungueal, em que a placa e o epitélio do leito não são essenciais para confirmar o diagnóstico, a avulsão ungueal parcial pode ser feita previamente. Pode-se, por exemplo, utilizar um *punch* seis milímetros ou descolar e cortar a placa com um alicate, e em seguida proceder à biópsia com *punch* três milímetros (Fig. 29).⁸⁶

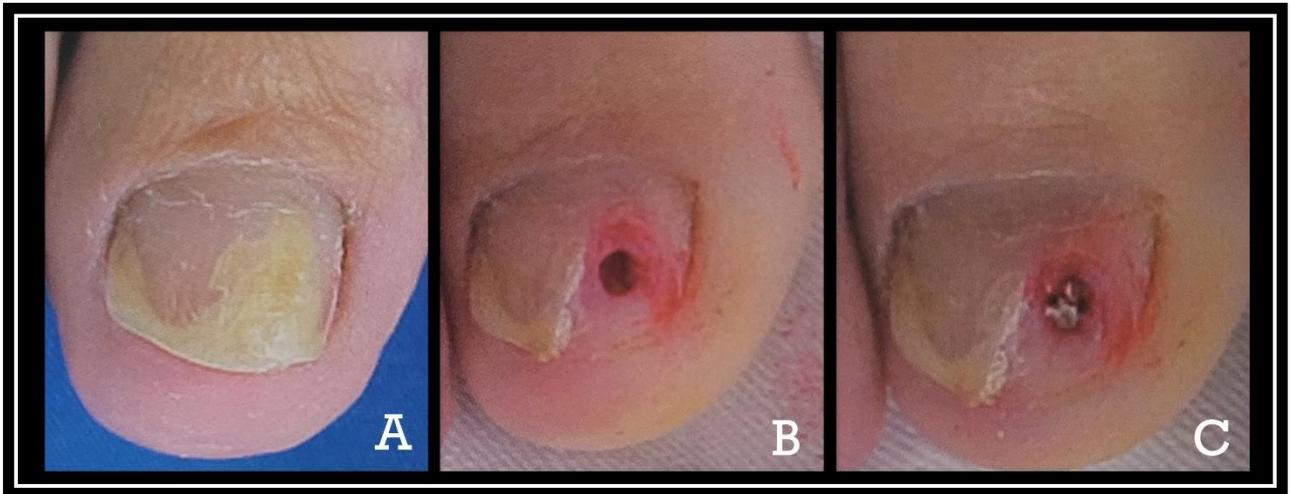


Figura. 29. Técnica de biópsia por *punch*, com avulsão da placa. A. Onicólise; B. Defeito pós-operatório após avulsão parcial da placa e biópsia com *punch* três milímetros, até o plano ósseo; C. Defeito não suturado, com curativo hemostático. Fonte: Richert B. *et al.*, 2010.⁸⁸

Na região do leito, a coleta da biópsia raramente gera distrofia, porém pode resultar em onicólise. Na região da matriz proximal, existe risco de onicodistrofia, mesmo com *punch* três milímetros, principalmente em crianças que têm dedos pequenos.⁸⁹

Por meio destes dois métodos é descrita baixa correlação clínico-patológica. Esta dificuldade pode se dar pela técnica cirúrgica em si, processamento do material, ou falta de familiaridade dos dermatopatologistas com a interpretação destas amostras.^{76,77}

A técnica de biópsia por excisão tangencial (BT) é consagrada para o diagnóstico das melanoníquias longitudinais. O procedimento consiste em cortes laterais da prega proximal, que é retraída com o ajuda de ganchos de pele ou suturas. A placa ungueal proximal é descolada, e a região pigmentada é retirada com uma lâmina de bisturi, com margem, numa espessura aproximada de um milímetro (superficialmente), em uma excisão tangencial (Fig. 30).^{86,88}



Figura. 30. Técnica de biópsia tangencial em melanoníquia estriada. A. Melanoníquia estriada. B. Avulsão proximal da placa, prega proximal rebatida e lesão pigmentada da matriz sendo removida tangencialmente, com lâmina de bisturi; C. Pós-operatório imediato com recolocação da placa proximal e sutura da prega proximal. Crédito: Dr. Nilton Di Chiacchio.

Diversos estudos demonstraram que a espessura obtida é suficiente para o diagnóstico diferencial entre os vários processos que se manifestam com melanoníquia. Também, a morbidade é menor, comparativamente com técnicas mais agressivas.⁹⁰⁻⁹²

Pela BT pode-se obter amostra de largura maior que a do *punch* de três milímetros, permitindo maior número de secções do tecido, além de menor espessura. Isto poderia facilitar a avaliação dos achados diagnósticos de doenças com alterações histopatológicas superficiais (aquelas que afetam a epiderme e a derme superficial), como a psoríase, poupando tecido profundo e reduzindo o risco de onicodistrofias cicatriciais.

1.4 PREPARO HISTOLÓGICO DA AMOSTRA UNGUEAL

O processamento de biópsias da unidade ungueal costuma ser um desafio para técnicos e dermatopatologistas.⁹³ Nas biópsias da pele, a superfície epidérmica costuma ser facilmente identificável, pela derme ter aparência brilhante. Em contraste, biópsias da matriz ou leito ungueal são normalmente desprovidas de placa ungueal, que poderia ajudar a identificar o topo do espécime e todas as superfícies têm uma aparência brilhante.⁹⁴ Além disso, como os espécimes costumam ser colocados flutuando livremente em um recipiente com formalina, pode ocorrer distorção do material, que se enrola, ou mesmo pode ocorrer perda de fragmentos.⁹³

O conhecimento da topografia correta no momento da leitura do espécime da unidade ungueal é de extrema importância. Por exemplo, a presença de uma camada granular seria anormal na matriz ungueal ou leito ungueal, mas é esperada na prega ungueal e no hiponíquio. Embora haja frequentemente outras pistas histológicas que apontem para a localização da biópsia ungueal, estas amostras são frequentemente fragmentadas e de difícil orientação.⁹⁵

Para melhorar a orientação do material, inicialmente foi descrita uma técnica de marcação da superfície epitelial com tinta, fixando-se a amostra em ácido acético glacial e formalina.⁹⁴ Posteriormente, pela necessidade de melhor sinalização do material, não apenas da sua face epitelial, mas também do seu posicionamento lateral-medial e proximal-distal, foram sugeridas técnicas que utilizam um cartão, com o desenho do aparato ungueal como guia.^{93,96,97}

O espécime e possíveis fragmentos adicionais devem ser colocados com o epitélio voltado para cima, aderidos de forma plana, num papel filtro, ou diretamente num cartão, com o aparato ungueal desenhado. O material é colocado exatamente na topografia correspondente ao local da biópsia, e o conjunto pode ser colocado num cassete histológico e imerso em formalina.^{93,96,97}

No laboratório, o cassete contendo a amostra da unidade ungueal deve passar pelo processamento noturno, no autotécnico, sem ser aberto, o que endurece a amostra e facilita o corte. Porém o fragmento pode se deslocar do local desenhado. O técnico do laboratório deve ser encorajado a consultar o patologista para obter conselhos sobre a orientação, tintura e tipo de secção.⁹³

A preparação apropriada do material para análise microscópica depende da técnica cirúrgica adequada, preparo, fixação do material e do processamento histotécnico para reduzir os artefatos de inclusão. Uma dissecação macroscópica ou amostragem inadequada ou mesmo artefatos induzidos iatrogenicamente invalidarão a interpretação microscópica.

Na prática, existe dificuldade de interpretação das biópsias ungueais, em parte pela dificuldade de processamento do material. Ainda que todos os métodos já descritos sejam executados para uma boa distinção da porção epitelial e a sinalização adequada do local de obtenção da biópsia, pode ocorrer perda do alinhamento no momento da inclusão na parafina. Se esta ocorrer de forma oblíqua, por exemplo, uma epiderme normal pode simular uma papilomatose, gerando confusões diagnósticas.

O uso de uma fatia de batata inglesa como molde, para envolver e proteger a amostra ungueal, durante todo o processamento histotécnico, parece ser uma opção viável para reduzir os artefatos de inclusão histológicos (Fig. 31).

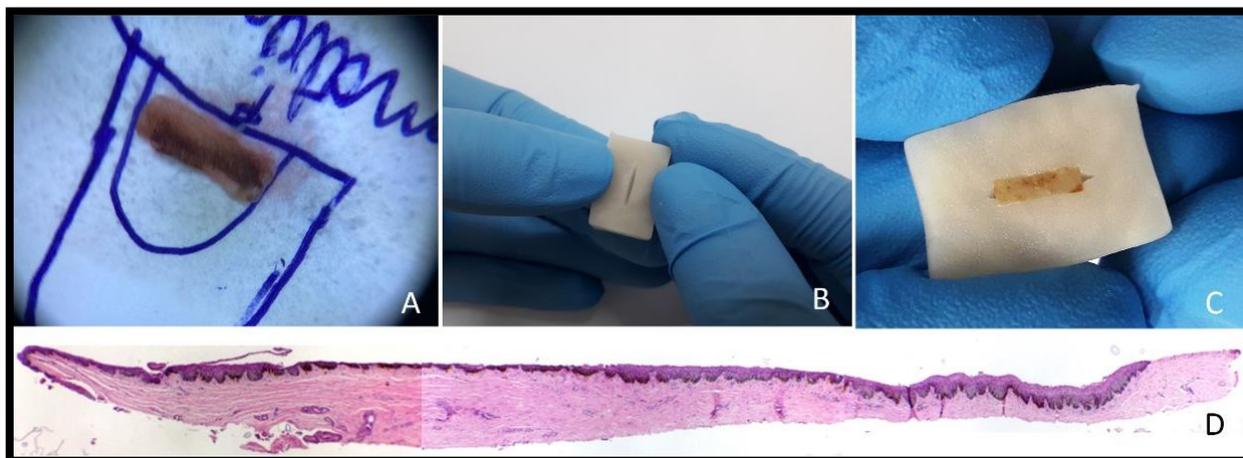


Figura. 31. Uso da batata inglesa para evitar erros de inclusão. A. Amostra de matriz ungueal sobre um pedaço de papel filtro, no local correspondente ao diagrama desenhado; B. Um pedaço de batata de 2x1,5x0,5cm, com fenda central feita por bisturi; C. O fragmento de batata, com o tecido no seu interior; D. Corte longitudinal demonstrando a matriz ungueal. (HE X40). Crédito: autora.

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICATIVA

Justifica-se o estudo da técnica de biópsia tangencial nas doenças inflamatórias ungueais, para se obter um espécime mais representativo na lateralidade, poupando-se o tecido profundo, visto que as alterações histopatológicas da psoríase se encontram na epiderme e derme superficial. Além disso, a técnica tangencial parece apresentar menor morbidade.

Justifica-se também a descrição de novo método de preparo histológico de amostras frágeis, como as obtidas nas biópsias ungueais, visando preservar seu formato e orientação, durante todo o processamento histotécnico, reduzindo os artefatos.

2.2 OBJETIVO GERAL

Determinar se a técnica de biópsia tangencial é suficiente para a obtenção do diagnóstico histopatológico da psoríase ungueal.

2.2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Avaliar a aplicação prática do procedimento na psoríase ungueal;
2. Avaliar a morbidade associada à técnica;
3. Descrever os achados histológicos da psoríase ungueal, segmentados por região anatômica;
4. Descrever uma nova técnica de processamento histotécnico para amostras ungueais.

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo descritivo. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa de ambos os hospitais (HSPM-SP e Unicamp) CAAE: 55474521.1.0000.5404.

3.1 POPULAÇÃO AMOSTRAL

Foram selecionados 13 pacientes, com suspeita clínica de psoríase ungueal, no ambulatório de doenças das unhas do HSPM-SP, entre 2021 e 2022.

Dos 13 pacientes, cinco apresentavam lesões cutâneas de psoríase, e um destes estava em tratamento sistêmico com metotrexato oral.

Três pacientes tinham queixas articulares associadas. Em 12, as unhas das mãos eram afetadas, e destes dois também tinham lesões nas unhas dos pés. Apenas um paciente apresentava acometimento exclusivo das unhas dos háluxes.

O tempo de doença ungueal variou de um a 20 anos, com mediana de cinco anos.

Os critérios de inclusão foram:

- Suspeita clínica de psoríase ungueal, com pelo menos três achados (onicólise, hemorragias em estilhaço, hiperkeratose subungueal, mancha salmão, mancha de óleo e *pittings*);
- Suspeita clínica de psoríase ungueal, com achados mais discretos, porém com lesões cutâneas associadas;
- Pesquisa negativa para fungos, ao método de *clipping* ungueal associado à coloração pelo PAS.

Os critérios de exclusão foram:

- Recusa em realizar a biópsia ou participar do estudo;
- Menores de 18 anos, gestantes ou lactantes;
- Distúrbios psiquiátricos que inviabilizassem a realização do procedimento;
- Processo infeccioso agudo do aparelho ungueal.

Os pacientes foram informados sobre o risco de onicodistrofias e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A unha selecionada para a biópsia foi a de acometimento mais proeminente, dando-se preferência para a coleta no leito ungueal. O NAPSI da unha escolhida para biópsia variou de dois a oito, com uma mediana de quatro.

A maioria dos pacientes apresentava mais de um dígito acometido (mediana de oito) o que elevou a suspeição para doença inflamatória ungueal. Como predominavam os achados de psoríase afetando o leito ungueal, de 12 pacientes foram coletadas biópsias do leito e de apenas um paciente, que apresentava *pittings* isolados, foi coletada a biópsia da matriz ungueal.

3.2 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Um único dermatologista, especialista em unhas (LB), realizou todos os procedimentos cirúrgicos no HSPM-SP. Adotou-se a técnica cirúrgica asséptica, uso de bloqueio anestésico distal, sem vasoconstritor e garrote. Procedeu-se ao descolamento da placa, empregando-se lâmina de bisturi número 15 para manter a integridade do epitélio no momento da avulsão ungueal.

Em seguida, a unha foi cortada parcialmente com alicate, sendo realizada a excisão tangencial na região do leito ou matriz ungueal (Fig. 32). Por fim, foi retirado o garrote e aplicado o curativo oclusivo.

O paciente foi orientado a realizar a limpeza local a partir de 48 horas do procedimento e a usar analgésicos, se necessário, e antibiótico sistêmico por sete dias. Houve seguimento clínico por um período mínimo de seis a doze meses, até o crescimento ungueal completo.

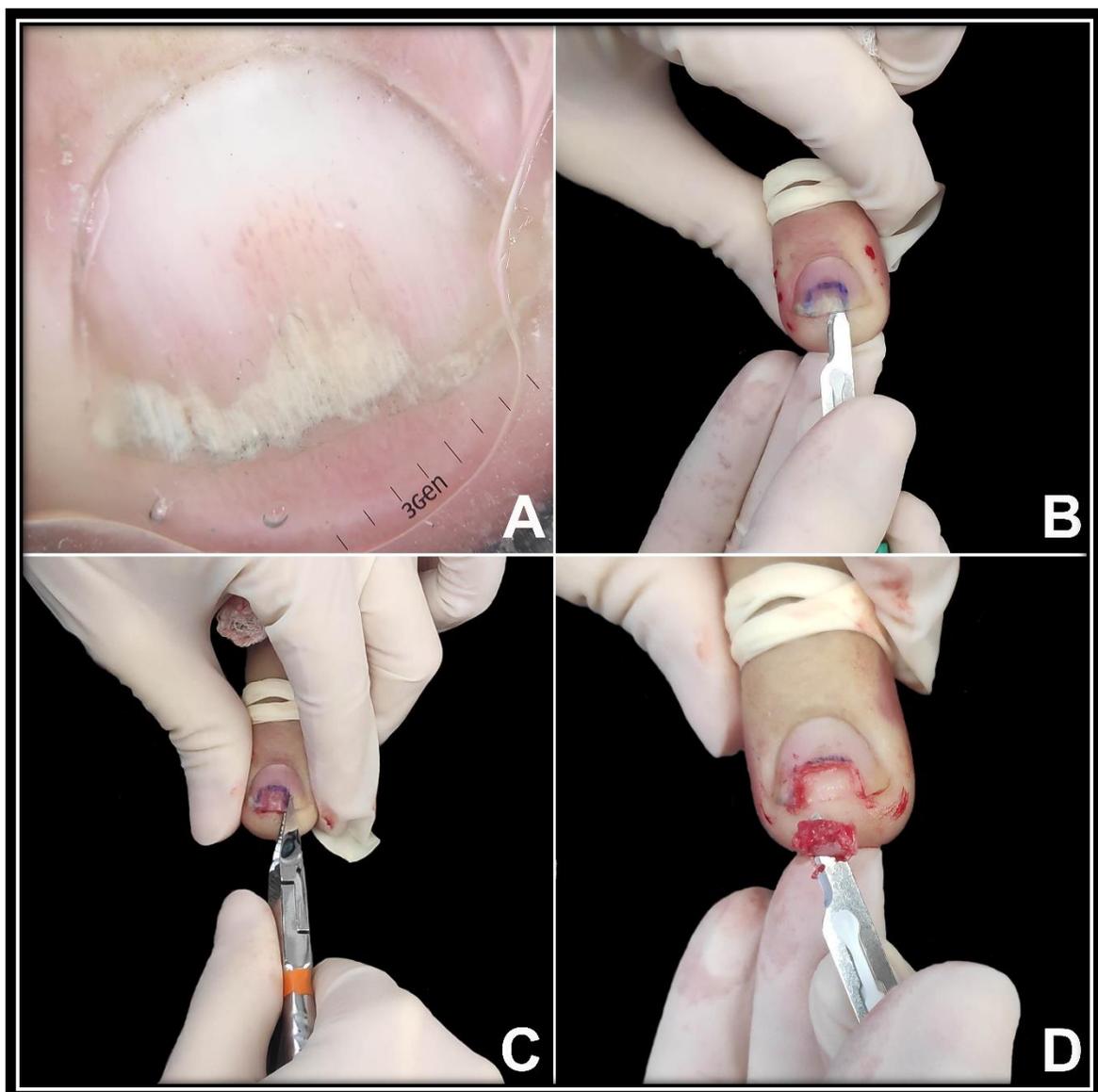


Figura. 32. Técnica da biópsia tangencial. - A. Onicoscopia da área de interesse (onicólise regular com mancha salmão e vasos lineares dilatados); B. Descolamento parcial da placa ungueal com lâmina de bisturi nº 15, na região demarcada; C. Corte parcial da placa ungueal com alicate; D. Biópsia tangencial do leito ungueal um pouco mais espessa (amostra obtida com 0,7x0,2x0,1cm). Número único do paciente: 7. Crédito: autora.

3.3 PREPARO DA AMOSTRA

Um diagrama representativo do complexo ungueal foi desenhado num papel de filtro, sobre o qual o espécime foi colocado, no local correspondente à sua retirada, com o epitélio voltado para

cima. Este procedimento evita que o fragmento, que é laminar, se enrole durante a fixação e facilita a análise histopatológica (Fig. 33).⁹⁷

Dobrou-se o papel para envolver o material, e este foi grampeado, sendo o conjunto imerso em formalina a 10%. A placa ungueal removida foi colocada em frasco seco já que formalina pode endurecer a placa e prejudicar o seu posterior amolecimento. Ambas as amostras foram encaminhadas ao laboratório de Anatomia Patológica da FCM, UNICAMP.

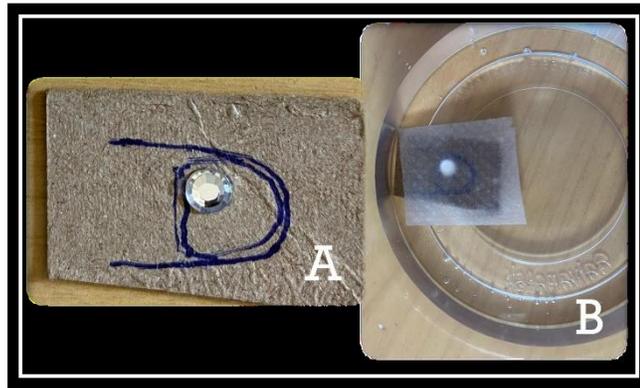


Figura. 33. Representação dos cuidados com a peça no pós-operatório imediato. A- Papel cartão com representação da peça no diagrama ungueal desenhado, epitélio para cima e derme apoiada no papel; B- Peça contida entre os papéis e imersa na formalina. Crédito: Dr. Rafael Fantelli Stelini.

No laboratório, a peça foi retirada do papel filtro, teve sua superfície dérmica marcada com tinta e colocada no interior de um sulco produzido numa fatia delgada de *Solanum tuberosum* (batata inglesa) (Figs. 31 e 34). O conjunto foi introduzido no cassete histológico e foi processado no autotécnico, sem ser aberto. Desta forma, ambos (batata e amostra cirúrgica) foram desidratados, diafanizados e embebidos em parafina, como um só material, sendo posteriormente incluído, cortado em vários níveis e corado. A placa ungueal foi amolecida com potassa, lavada, cortada, fixada e processada para análise histológica.

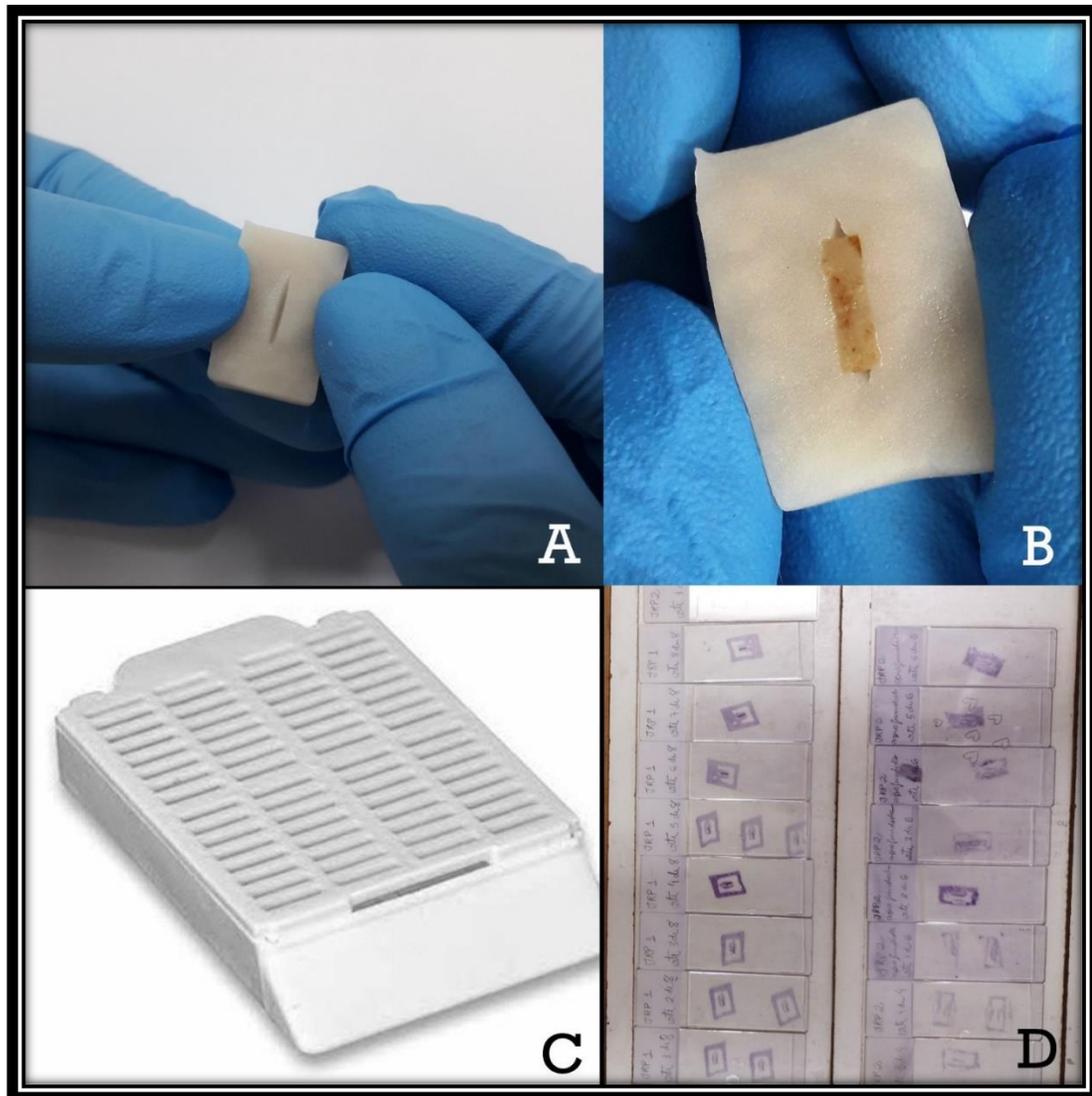


Figura. 34. Cuidados com a peça no laboratório de anatomia patológica. A e B – Batata inglesa com sulco no centro, onde a peça é colocada. C. A batata e peça são colocados no cassete histológico para processamento histotécnico em conjunto; D- Lâminas histológicas demonstrando a peça no centro e batata ao redor, as quais foram coradas e cortadas em conjunto. Crédito: autora.

Os espécimes foram analisados por uma dermatopatologista especialista em unhas (MLC), de forma cega, em conjunto com uma dermatologista (LB). As seguintes variáveis histopatológicas foram avaliadas: hiperparaceratose subungueal, exsudato seroso e/ou neutrofílico ou hemorragia no estrato córneo, hipogranulose, papilomatose, espongiose, hiperplasia da epiderme, hipervascularização das papilas dérmicas, tipo e local de infiltrado inflamatório na derme papilar e adventicial. Também se pesquisou a presença de fungos, por meio do PAS, na placa ungueal.

4. RESULTADOS

4.1- Artigo publicado no Anais Brasileiros de Dermatologia (fator de impacto: 1,7)

Nota: cedido para reuso pelo grupo editorial da revista (vide apêndice)

Título: A new technique of paraffin-embedding of formalin-fixed nail sample, obtained by tangential excision - potato as guide mold.

O resultado apresentado nesse artigo foi:

Nas duas amostras de excisão tangencial da matriz ungueal preparadas em conjunto com a batata, houve perfeita inclusão, com boa exposição longitudinal dos componentes ungueais envolvidos pelas células do tubérculo.



LETTER - DERMATOPATHOLOGY

A new technique of paraffin-embedding of formalin-fixed nail sample, obtained by tangential excision - potato as guide mold[☆]

Dear Editor,

The specimen obtained by tangential excision of the nail bed/matrix is thin and fragile and often bends after being immersed in a fixative medium. This makes it difficult to guide the orientation and paraffin embedding of the sample. The epidermal surface is normally easily identifiable on skin biopsies due to a shiny dermis. However, biopsies of the nail matrix or nail bed usually lack a nail plate, which, if present, could help identify the top of the specimen. Without the nail, both tissue surfaces are shiny.¹ Consequently, due to an embedding defect, the pathologist has trouble identifying the different regions of the nail unit and analyzing the morphological changes.²

Techniques for affixing the material to the paper on which the nail apparatus was drawn have been described. They aim to guide the epithelial portion and the site from which the biopsy was obtained.²⁻⁴ However, even if all these techniques produce a clear distinction of the epithelial portion and adequate signaling of the biopsy site, loss of orientation may occur at the time of tissue paraffin embedding. If the orientation is compromised, for example, the normal epidermis can simulate a papilloma, resulting in misdiagnosis.

We aimed to evaluate the effectiveness of specimen embedding methodology, using a potato (*Solanum tuberosum*) as a guide mold, after approval of the ethics committee (CAAE: 48711821.0.3001.5442).

Two samples obtained for the investigation of nail melanonychia were selected. They were laid flat on a piece of filter paper, in the place corresponding to the drawn diagram of the nail apparatus, with the matrix epithelium facing upwards. The paper was folded to wrap the material, then stapled, and the envelope was immersed in 10%

formalin.³ At the laboratory, the samples were removed from the filter paper, and inserted into a groove produced in a slice of potato (Fig. 1). This had previously been prepared by cutting into pieces measuring approximately 2 × 1.5 × 0.5 cm and kept immersed in 10% formalin for at least 24 hours, and up to 30 days, to avoid its softening. The piece of potato, with the tissue inside, was placed in a cassette for histological processing. Implementing this method resulted in perfect inclusion, with good longitudinal exposure of the nail components involved by the tuber cells (Figs. 1 and 2).

Proper microscopic analysis of thin nail bed samples depends on suitable surgical technique, preparation, tissue fixation, and histotechnical processing, especially avoiding embedding artifacts. Inadequate surgical dissection and/or sampling or iatrogenically induced artifacts might invalidate the microscopic interpretation.⁵

In our experience, the use of potatoes as support minimizes embedding artifacts and can be a useful tool in the arsenal of care for thin and delicate tissue samples, such as those obtained from nail tangential surgeries.

Financial support

None declare.

Authors' contributions

Laura Bertanha: Participated in generating and analyzing the data; wrote the majority of the original draft of the paper, reviewed the pertinent raw data on which the results and conclusions of this study are based, and approved the final version of this paper.

Cristina Diniz Borges Figueira de Mello: Participated in writing the paper, reviewed the pertinent raw data on which the results and conclusions of this study are based, and approved the final version of this paper.

Ingrid Iara Damas: Participated in generating data, writing the paper and approving the final version of this paper.

Rafael Fantelli Stelini: Participated in generating data, writing the paper, reviewing the pertinent raw data on which the results and conclusions of this study are based and approving the final version of this paper.

[☆] Study conducted at the Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil and Municipal Public Servant's Hospital, São Paulo, SP, Brazil.

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.01.005>

0365-0596/© 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

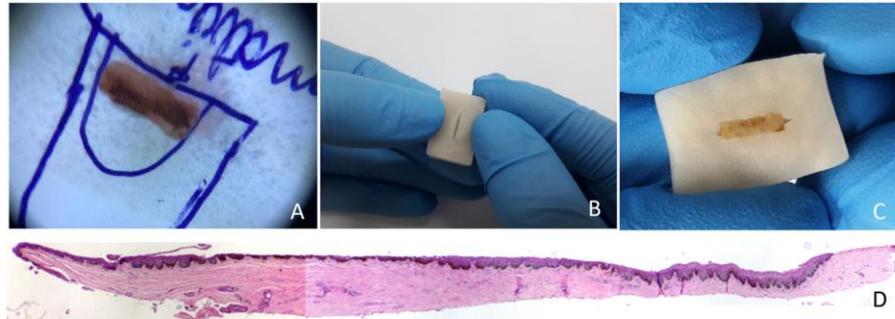


Figure 1 (A) The nail matrix biopsy sample is laid flat on a piece of filter paper, in the place corresponding to the drawn diagram. (B) A potato piece of $2 \times 1.5 \times 0.5$ cm with a slit made in it by means of a scalpel. (C) The piece of potato, with the tissue inside. (D) Longitudinal section demonstrating the components of the nail apparatus. Hematoxylin & eosin, original magnification $\times 40$.

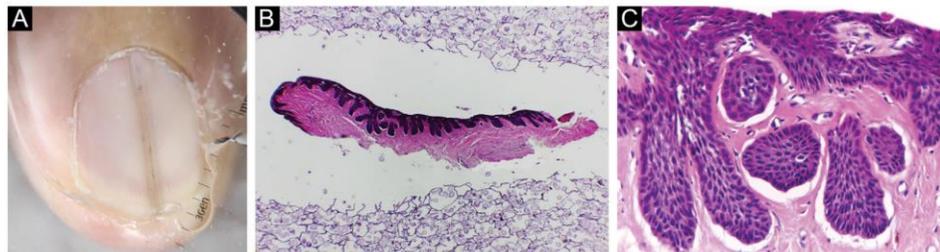


Figure 2 (A) Melanonychia - contact dermoscopy. (B-C) Pigmented onychomatricoma: The specimen adequately embedded in longitudinal section. Hematoxylin & eosin, original magnification $\times 40$, $\times 200$.

Nilton Di Chiacchio: Participated in generating data, writing the paper, reviewing the pertinent raw data on which the results and conclusions of this study are based and approved the final version of this paper.

Maria Leticia Cintra: Participated in designing, generating, and analyzing the data; Wrote the paper and reviewed the pertinent raw data on which the results and conclusions of this study are based and approved the final version of this paper

Conflicts of interest

None declared.

References

1. George R, Clarke S, Ioffreda M, Billingsley E. Marking of nail matrix biopsies with ink aids in proper specimen orientation for more accurate histologic evaluation. *Dermatol Surg*. 2008;34:1705-6.
2. Reing E, Rich P, Thompson CT. How to submit a nail specimen. *Dermatol Clin*. 2015;33:303-7.

3. Ocampo-Garza J, Di Chiacchio NG, Dominguez-Cherit J, Fonseca Noriega L, Di Chiacchio N. Submitting tangential nail-matrix specimens. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:133-4.
4. Richert B, Theunis A, Norrenberg S, André J. Tangential excision of pigmented nail matrix lesions responsible for longitudinal melanonychia: evaluation of the technique on a series of 30 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:96-104.
5. Kovich OI, Soldano AC. Clinical pathologic correlations for diagnosis and treatment of nail disorders. *Dermatol Ther*. 2007;20:11-6.

Laura Bertanha  ^{a,b,*},
Cristina Diniz Borges Figueira de Mello  ^a,
Ingrid Iara Damas  ^a, Rafael Fantelli Stelini  ^a,
Nilton Di Chiacchio  ^b, Maria Leticia Cintra  ^a

^a Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil

^b Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo, SP, Brazil

* Corresponding author.

E-mail: labertanha@yahoo.com (L. Bertanha).

Received 29 November 2022; accepted 1 January 2023

4.2- Artigo “submetido” e aceito para publicação no Anais Brasileiros de Dermatologia (fator de impacto: 1,7)

Título: Role of tangential biopsy in diagnosis of nail psoriasis

Os resultados apresentados nesse artigo foram:

- Das 13 amostras, uma apresentou alterações histológicas inequívocas de líquen plano ungueal;
- Excluída a amostra de líquen plano ungueal, os principais achados clínicos foram: onicólise (9/12), hemorragias em estilhaço (9/12), mancha de óleo (8/12), mancha salmão (7/12), *pittings* (7/12) e hiperqueratose subungueal (5/12).
- Cinco pacientes apresentavam lesões cutâneas de psoríase. Destes, três manifestavam alterações ungueais discretas e as alterações histológicas foram insuficientes para preencher os critérios diagnósticos de psoríase.
- As dimensões das amostras obtidas pela técnica de excisão tangencial variaram de 1,1cm a 0,3cm de largura, medidas estas iguais ou maiores do que as que seriam obtidas pelo uso do *punch* de 3mm. A espessura da amostra variou de 0,1 a 0,15cm, sendo que, em apenas um espécime, a papila dérmica não foi representada, em 4/13, a derme adventícia não foi obtida.
- Excluída a amostra de líquen plano ungueal, os achados histológicos foram: ausência de espongiose (12/12), presença de papilas hipervasculares (11/11), paraceratose (11/12), hiperplasia regular da epiderme (9/12), hipogranulose focal (5/12), adelgaçamento da epiderme na região suprapapilar (5/12), microabscesso de Munro (4/12), hipergranulose focal (3/12) e papilomatose (2/12).
- Na placa, foram pesquisados fungos e avaliados achados sugestivos de psoríase, como o topo das papilas superficializadas e exsudato seroso intracórneo suprapapilar, paraceratose e neutrófilos intracórneos. A avaliação da placa ungueal contribuiu para o diagnóstico final em 3/12 casos.
- Em um caso foi possível identificar, em um foco, pequeno número de filamentosos septados fúngicos na placa. Contudo, a presença de paraceratose sobre as papilas,

adelgaçamento da epiderme suprapapilar, e hipervascularização das papilas dérmicas permitiram a confirmação diagnóstica da psoríase.

- Em resumo, com a obtenção das 13 biópsias tangenciais foi possível definir o diagnóstico de líquen plano em uma e de psoríase em nove. Nos restantes três não foram preenchidos critérios suficientes para alcançar o diagnóstico.
- O tempo de recuperação para o retorno das atividades diárias foi de sete dias. Não foi observada distrofia ungueal em nenhum paciente após seis meses a um ano de seguimento.

4.2.1 TABELAS ADICIONAIS DOS RESULTADOS NÃO INCLUÍDAS NO ARTIGO

TABELA 1. Dados dos 13 pacientes do estudo

SEXO

HOMEM, *n* (%) 5 (38,46)

MULHER, *n* (%) 8 (61,53)

MEDIANA DE IDADE, em anos 43 (32 - 76)

MEDIANA DE DIGITOS ACOMETIDOS 8 (1-12)

MEDIANA DE TEMPO DE DOENÇA UNGUEAL, em anos 5 (1-20)

MEDIANA DA LARGURA DA PEÇA (LEITO/MATRIZ), em cm 0,7 (0,3-1,1)

MEDIANA DA ESPESSURA DA PEÇA (LEITO/MATRIZ), em cm 0,1 (0,1-0,15)

TABELA 2. Dados clínicos de 12 pacientes do estudo (excluído o caso de líquen plano ungueal)

Onicólise *n* (%) 9 (75,00)

Hemorragias em estilhaço *n* (%) 9 (75,00)

Mancha de óleo *n* (%) 8 (66,66)

Mancha salmão *n* (%) 7 (58,33)

Pittings *n* (%) 7 (58,33)

Hiperqueratose subungueal *n* (%) 5 (41,66)

TABELA 3. Dados histológicos da biópsia tangencial de 12 pacientes do estudo (excluído o caso de líquen plano ungueal)

Ausência de espongiose *n* (%) 12 (100)

Presença de papilas hipervascularizadas *n* (%) 11 (100)

Paraceratose *n* (%) 11 (91,66)

Hiperplasia regular da epiderme *n* (%) 9 (75,00)

Hipogranulose focal *n* (%) 5 (41,66)

Adelçamento da epiderme na região suprapapilar *n* (%) 5 (41,66)

Microabscesso de Munro *n* (%) 4 (33,33)

Hipergranulose focal *n* (%) 3 (25,00)

Papilomatose (%) 2 (16,66)

Anais Brasileiros de Dermatologia
Role of tangential biopsy in diagnosis of nail psoriasis
 --Manuscript Draft--

| | |
|--|--|
| Manuscript Number: | ABD-D-23-00574R2 |
| Full Title: | Role of tangential biopsy in diagnosis of nail psoriasis |
| Short Title: | Tangential biopsy in diagnosis of nail psoriasis |
| Article Type: | Original Article |
| Keywords: | Psoriasis, biopsy, histopathology, nail diseases. |
| Corresponding Author: | LAURA BERTANHA, MD State University of Campinas Campinas, São Paulo BRAZIL |
| Corresponding Author Secondary Information: | |
| Corresponding Author's Institution: | State University of Campinas |
| Corresponding Author's Secondary Institution: | |
| First Author: | LAURA BERTANHA, MD |
| First Author Secondary Information: | |
| Order of Authors: | LAURA BERTANHA, MD Ingrid Iara Damas, MSc Rafael Fantelli Stelini, MD MSc, Maria Letícia Cintra, MD PhD Nilton Di Chiacchio, MD PhD |
| Order of Authors Secondary Information: | |
| Abstract: | <p>BACKGROUND: Biopsy can be crucial for diagnosis in inflammatory nail diseases. Longitudinal excision and punch biopsies are the most used techniques. However, there is a low clinical-histological correlation, besides the risk of nail dystrophy. Tangential excision biopsy (TB) is a well-established technique for the investigation of longitudinal melanonychia. TB could also be used to evaluate diseases whose histological changes are superficial, as in psoriasis.</p> <p>OBJECTIVE: To study the value of TB in the histopathological diagnosis of nail psoriasis.</p> <p>METHODS: This is a prospective and descriptive study of the clinical-histopathological findings of samples from the nail bed or matrix and nail plate of 13 patients with clinical suspicion of nail psoriasis. Biopsies were obtained through partial nail avulsion and TB.</p> <p>RESULTS: In nine patients, the hypothesis of psoriasis was confirmed by histology; in one, the criteria for diagnosing nail lichen planus were fulfilled. The tissue sample of only one patient did not reach the dermal papilla, and, in four of 13 patients, the adventitial dermis was not achieved. No patient developed onychodystrophy after the procedure.</p> <p>LIMITATIONS: In three patients, the clinical and, consequently, histological nail changes were subtle. Also, in one patient TB sample, the dermal papilla was not taken.</p> <p>CONCLUSIONS: TB is a good option to assist in the diagnosis of nail psoriasis, especially when appropriate clinical elements are combined. Using this technique, larger and thinner samples, short postoperative recovery time, and low risk of onychodystrophy are obtained.</p> |
| Suggested Reviewers: | |
| Opposed Reviewers: | |
| Additional Information: | |

ROLE OF TANGENTIAL BIOPSY IN DIAGNOSIS OF NAIL PSORIASIS

SUMMARY

BACKGROUND: Biopsy can be crucial for diagnosis in inflammatory nail diseases. Longitudinal excision and punch biopsies are the most used techniques. However, there is a low clinical-histological correlation, besides the risk of nail dystrophy. Tangential excision biopsy (TB) is a well-established technique for the investigation of longitudinal melanonychia. TB could also be used to evaluate diseases whose histological changes are superficial, as in psoriasis.

OBJECTIVE: To study the value of TB in the histopathological diagnosis of nail psoriasis.

METHODS: This is a prospective and descriptive study of the clinical-histopathological findings of samples from the nail bed or matrix and nail plate of 13 patients with clinical suspicion of nail psoriasis. Biopsies were obtained through partial nail avulsion and TB.

RESULTS: In nine patients, the hypothesis of psoriasis was confirmed by histology; in one, the criteria for diagnosing nail lichen planus were fulfilled. The tissue sample of only one patient did not reach the dermal papilla, and, in four of 13 patients, the adventitial dermis was not achieved. No patient developed onychodystrophy after the procedure.

LIMITATIONS: In three patients, the clinical and, consequently, histological nail changes were subtle. Also, in one patient TB sample, the dermal papilla was not taken.

CONCLUSIONS: TB is a good option to assist in the diagnosis of nail psoriasis, especially when appropriate clinical elements are combined. Using this technique, larger and thinner samples, short postoperative recovery time, and low risk of onychodystrophy are obtained.

KEY WORDS: Psoriasis, biopsy, histopathology, nail diseases.

INTRODUCTION

Clinical changes in nail disorders are not only limited, but also are shared by different types of processes. Onycholysis, for example, can be a manifestation of different diseases such as lichen planus, onychomycosis or nail psoriasis.¹ In the case of suspected inflammatory diseases of the nails, without associated skin involvement, a nail biopsy is necessary to assist in accurate diagnosis and specific treatment.¹

Involvement of the nail matrix in psoriasis manifests as nail plate pitting, thinning, onychorrhexis, red dots on the lunula, and true leukonychia. In the nail bed, the 'oil spot' or 'salmon stain' changes, subungual hyperkeratosis, onycholysis and splinter hemorrhages can be identified.¹ Pittings, subungual hyperkeratosis and onycholysis are the most common findings.²

The clinical diagnosis can be corroborated using a dermatoscope, enabling clearer identification of the erythematous halo next to onycholysis. It also highlights dilated, elongated and tortuous capillaries in hyponychium and nail bed, in addition to compact subungual hyperkeratosis on the free edge.³

Histopathological changes in nail psoriasis are limited to the nail plate or horny layer, epidermis, papillary dermis, sparing the reticular dermis.¹ As in the skin, there is an influx of neutrophils (considered a major criterion for the diagnosis of nail psoriasis), psoriasiform hyperplasia of the epidermis, dilated and tortuous venules filling the dermal papillae, and perivascular lymphoid infiltrate in the underlying adventitial dermis.¹ Focal parakeratosis can form in the dorsal, intermediate or ventral portions of the nail plate, producing pitting, true leukonychia or onycholysis, respectively. When the entire matrix is affected, there may be marked dystrophy.⁴

However, certain characteristics are distinct in the nail unit: while in the hyponychium, there is loss of the granulosa layer normally present; in the matrix and nail bed there is hypergranulosis. Spongiosis may occur, forming prominent serum crusts on papillae top, due to hypervascularization, increased vascular permeability in the dermal papillae and blockage of exudate elimination caused by apposition of the nail. In addition, hemorrhage spots in the granulosa and corneal layer can be seen.^{4,5}

As onychomycosis and psoriasis share some histological features, Grover *et al.* recommended that negative periodic acid-Schiff immunohistochemical (PAS) reaction for fungi should be included as an additional diagnostic criterion.^{5,6}

Longitudinal and 3mm punch biopsy are currently the most used techniques for investigation of nail disorders. In the longitudinal technique, one incision is made through the nail bed, the entire matrix, and the proximal nail fold. The second incision parallel to the initial one, no more than 3mm from the first, is made in the lateral nail fold. The tissue between the two incisions is excised from the underlying bone and the defect is then sutured.^{1,5} Expected complications include reduction in nail width, malalignment of the axis of the regrowing nail, scarring of nail bed, onycholysis or growth of nail spicules.⁷

A punch biopsy can be performed in any area of the nail apparatus. Partial avulsion of the nail plate may or may not be necessary. The 3mm punch is used, rotating it down to the bone, and the base of the fragment is cut with a sharp iris scissors. The resulting defect does not require suturing. In the bed region, biopsy collection rarely generates dystrophy, but it can result in onycholysis. In the proximal matrix, there is a risk of onychodystrophy.^{1,7}

In both techniques, onycholysis and nail dystrophy may appear.^{1,7} Incidentally, low clinicopathological correlations may occur.^{5,6} The tangential excision (TB) biopsy technique is well-known for diagnosing longitudinal melanonychia. Former studies have demonstrated that the thickness obtained is sufficient for the differential diagnosis of the various processes that manifest with melanonychia and the morbidity is lower, compared to more invasive techniques.⁸⁻¹⁰ There are two advantages of using TB. First, with TB, it is possible to obtain a sample with a width greater than that of 3mm, allowing for an increased number of tissue sections. This could aid in the histopathological evaluation of inflammatory diseases characterized by superficial histopathological changes, such as psoriasis. Second, by using the TB technique, deep tissue is spared, reducing the risk of cicatricial onychodystrophies. We aimed to evaluate the results of nail tangential excision biopsy technique for the histopathological diagnosis of psoriasis.

METHODS

This is prospective descriptive work. The study proceeded after approval from the Institutional Research Ethics Committee (CAEE: 55474521.1.0000.5404). Between 2021 and 2022, 13 patients with diagnosis hypothesis of nail psoriasis were selected during the nail disease clinic care. The following nail changes were considered: onycholysis, splinter hemorrhages, subungual hyperkeratosis, salmon patches/ oil spots and pitting. Signed informed consent forms included the risk of onychodystrophy. Biopsies were obtained from the nail with the most prominent involvement, preferably from the nail bed. The same nail specialist dermatologist performed the procedures. Aseptic surgical technique with distal block anesthesia without vasoconstrictor and tourniquet were used. The nail plate was detached using a number 15 scalpel blade to maintain the integrity of the epithelium at the time of nail avulsion. Then, the nail was partially cut with pliers, and tangential excision was performed on the nail bed or matrix (Fig. 1). Finally, the tourniquet was removed, and the occlusive dressing was applied. A representative diagram of the nail complex was drawn on filter paper, on which the removed specimen was placed, in the location corresponding to its removal, with the epithelium facing upwards. This procedure

prevents the laminar sample from curling during fixation and improves histopathological analysis.¹¹

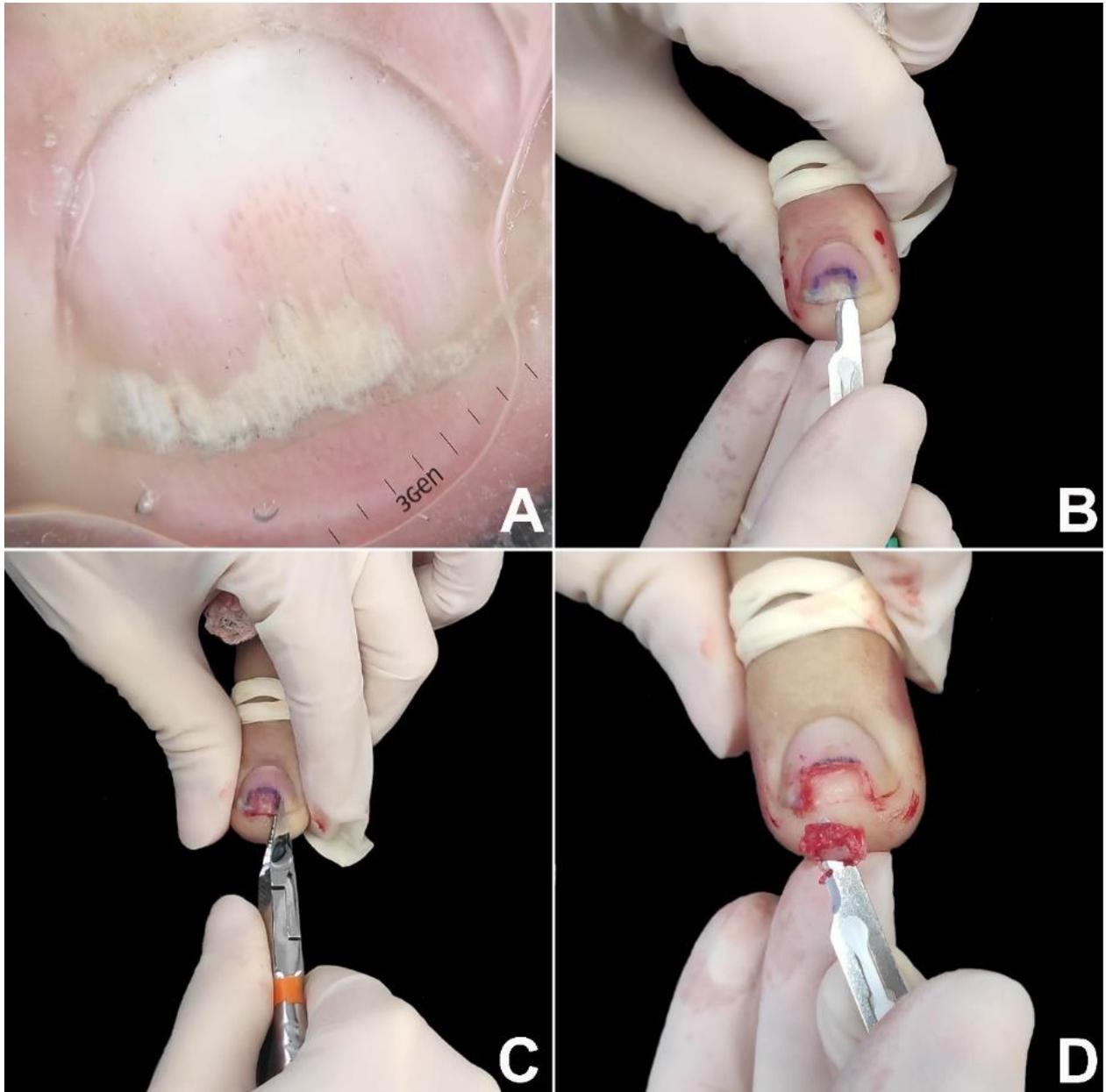


FIGURE 1. Longitudinal tangential biopsy technique - A. Onychoscopy: regular onycholysis with salmon patch and dilated linear vessels; B. Partial detachment of the nail plate with a number 15

scalpel blade, in the demarcated region; C. Partial cutting of the plate with pliers; D. Slightly thicker tangential biopsy of the nail bed (sample measuring 0.7 x 0.2 x 0.1 cm).

Then, the paper was folded to wrap the material, it was stapled, and immersed in 10% buffered formaldehyde. The removed nail plate was placed in a dry polypropylene tube (Eppendorf). Both samples were sent to histological processing at the Pathology Department. In the laboratory, the sample was removed from the filter paper and placed inside a groove produced in a thin slice of *Solanum tuberosum* (English potato), to assure proper histological inclusion. Both (potato and surgical material) were dehydrated, diaphanized and embedded in paraffin, as a single material, and were subsequently paraffin-embedded, cut at various levels and stained.¹² The nail plate was softened with potash, washed, cut, fixed and processed for histological analysis. The patients were instructed on how to perform local cleaning 48 hours after the procedure and to use analgesics and systemic antibiotics for seven days. There was clinical follow-up for a minimum period of 6 to 12 months, until complete nail growth.

The specimens were blindly analyzed by one dermatopathologist and one dermatologist. The following variables were evaluated: subungual hyperparakeratosis, serous and/or neutrophilic exudate and hemorrhage in the stratum corneum, hypo-/hypergranulosis, papillomatosis, spongiosis, hyperplasia of the epidermis, dilated dermal papillae vessels, type and location of the inflammatory infiltrate in the papillary or adventitial dermis. A search for fungi was carried out in all samples using PAS-stain.

RESULTS

Biopsies were obtained from twelve fingers and one toe of 13 different patients (five men and eight women). One of the samples presented unequivocal findings of nail lichen planus (lichenoid lymphoid infiltrate, with dermo epidermal cleft and absence of dilated dermal papillae vessels). Clinically, there was dystrophy of all hand nails, with onycholysis, subungual hyperkeratosis, splinter hemorrhages, red spots on the nail bed and lunula, and longitudinal striae (Fig. 2).

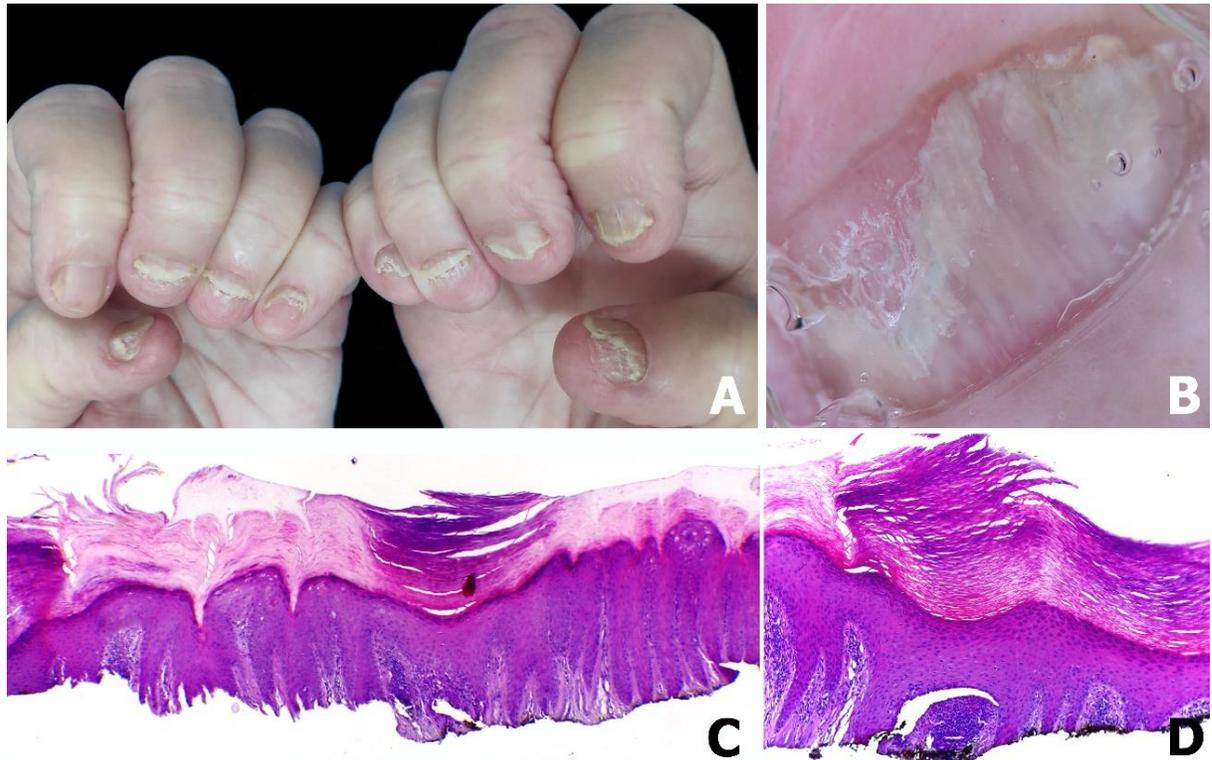


FIGURE 2. Lichen planus - A. All fingernails affected: regular onycholysis, subungual hyperkeratosis and onychodystrophy; B. Onychoscopy: red spots on the lunula, subungual hyperkeratosis and irregular striated leukonychia; C. Nail bed with significant lymphoid infiltrate within the dermal papillae; D. lichenoid lymphoid infiltrate fills the papilla, with a subepidermal cleft. H&E, original magnification x100 (C) and x 400 (D).

The main clinical features of the remaining 12 samples were onycholysis (9/12), splinter hemorrhages (9/12), oil spot (8/12), salmon patch (7/12), pitting (7/12) and subungual hyperkeratosis (5/12). Only one of the 12 patients had pitting as an isolated change, so that TB was obtained from the nail matrix. The others had nail changes predominantly related to nail bed (Figs. 3,4).



FIGURE 3. Nail psoriasis - A. Regular onycholysis with salmon patch on several digits; B. Onychoscopy: regular onycholysis with salmon patch; C. Coarse nail pittings.



FIGURE 4. Nail psoriasis - A. Regular onycholysis with salmon patch on several digits; B. Compact subungual hyperkeratosis, seen on the free nail edge; C. Onychoscopy: regular onycholysis with salmon patch and punctate leukonychia.

Nail matrix TB allowed identifying vascular ectasia within papillary dermis, although other histological features of psoriasis were missing.

Five patients concomitantly had psoriasis skin lesions. Of these, three showed discrete nail changes, only one presented a salmon patch with onycholysis, one presented subungual hyperkeratosis with splinter hemorrhages, and one presented isolated pitting. In these three, the histological changes of TB and nail plate were insufficient to meet the criteria for a diagnosis of psoriasis. The TB samples width ranged from 1.1 cm to 0.3 cm in width, that were equal to or greater than those that would be obtained using the 3mm punch or longitudinal biopsies. Still, their thickness ranged from 0.1 to 0.15cm.

In four out of 13 patients, the adventitial dermis was not taken and, in one patient, neither was the papilla. The histological findings in the 12 samples were (Fig. 5): absence of spongiosis (12/12), presence of dilated papillae vessels (11/11), parakeratosis (11/12), regular epidermal hyperplasia of the epidermis (9/12), hypogranulosis focal (5/12), thinning of the epidermis in the suprapapillary region (5/12), Munro's microabscess (4/12) and focal hypergranulosis (3/12). Sending the nail plate was important for fungal research. In one case, it was possible to identify, in one focus, a small number of septate filamentous fungi. Presence of septate filamentous fungi in nail plate could be attributed to a primary fungal infection or secondary fungal infection of psoriasis. Psoriasis and dermatophytosis has a lot of common histopathological findings. However, the presence of parakeratosis on the papillae, hypogranulosis, thinning of the suprapapillary

epidermis, and increased density of dermal vessels allowed diagnostic confirmation of concomitant psoriasis.

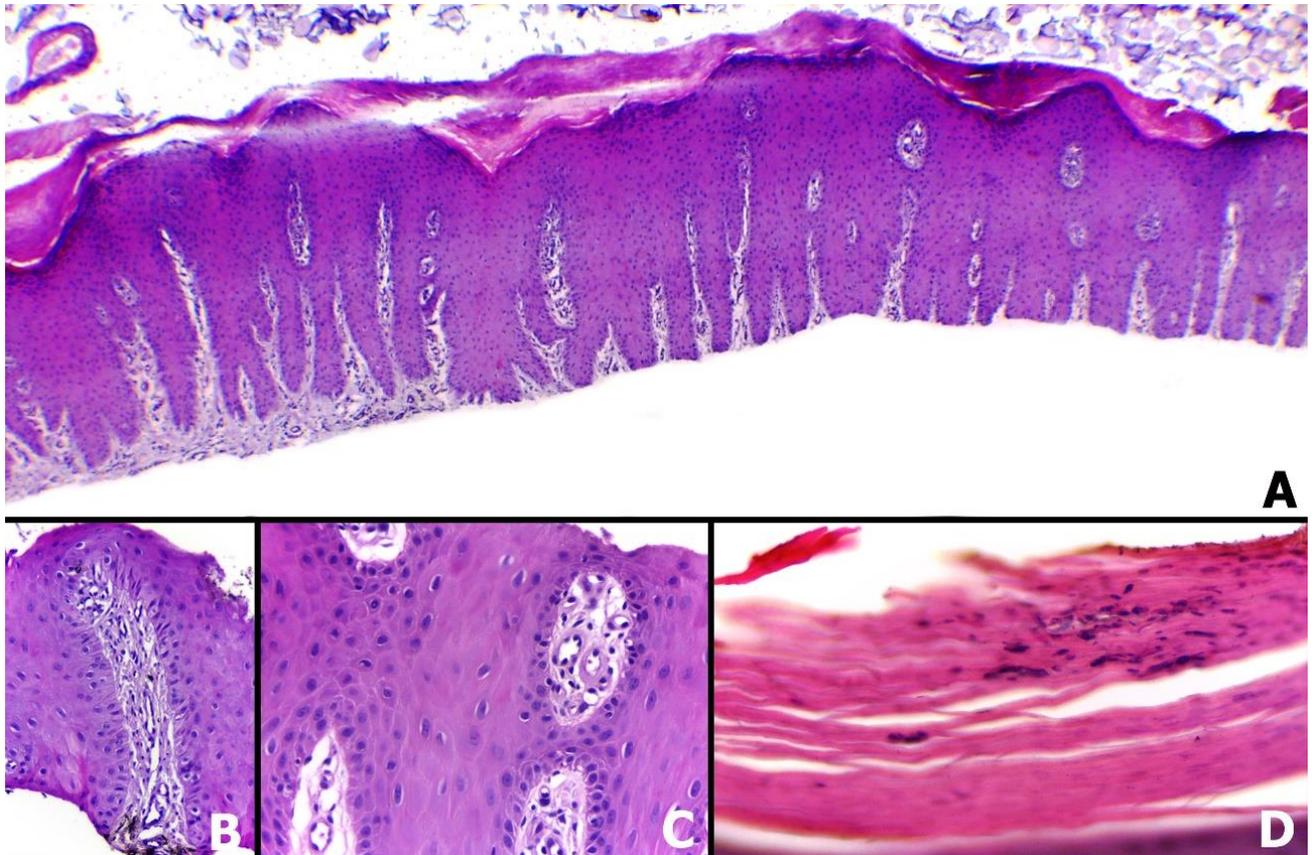


FIGURE 5. Psoriasis (nail bed) - A. Psoriasiform hyperplasia of the epidermis, hypervascularized papillary dermis and thinning of the suprapapillary stratum spinosum; B and C. Thinning of the suprapapillary stratum spinosum, highly vascularized papillae and absence of spongiosis; D. Parakeratosis and intracorneal neutrophils exudate. H&E, original magnification x40 (A) and x400 (B-D).

Through nail plate histopathological evaluation, additional findings suggestive of psoriasis were recorded, such as the top of the superficialized papillae, suprapapillary intracorneal serous exudate, parakeratosis and intracorneal neutrophils. Assessment of the nail plate contributed to the final diagnosis in three out of 12 cases (Fig. 6).

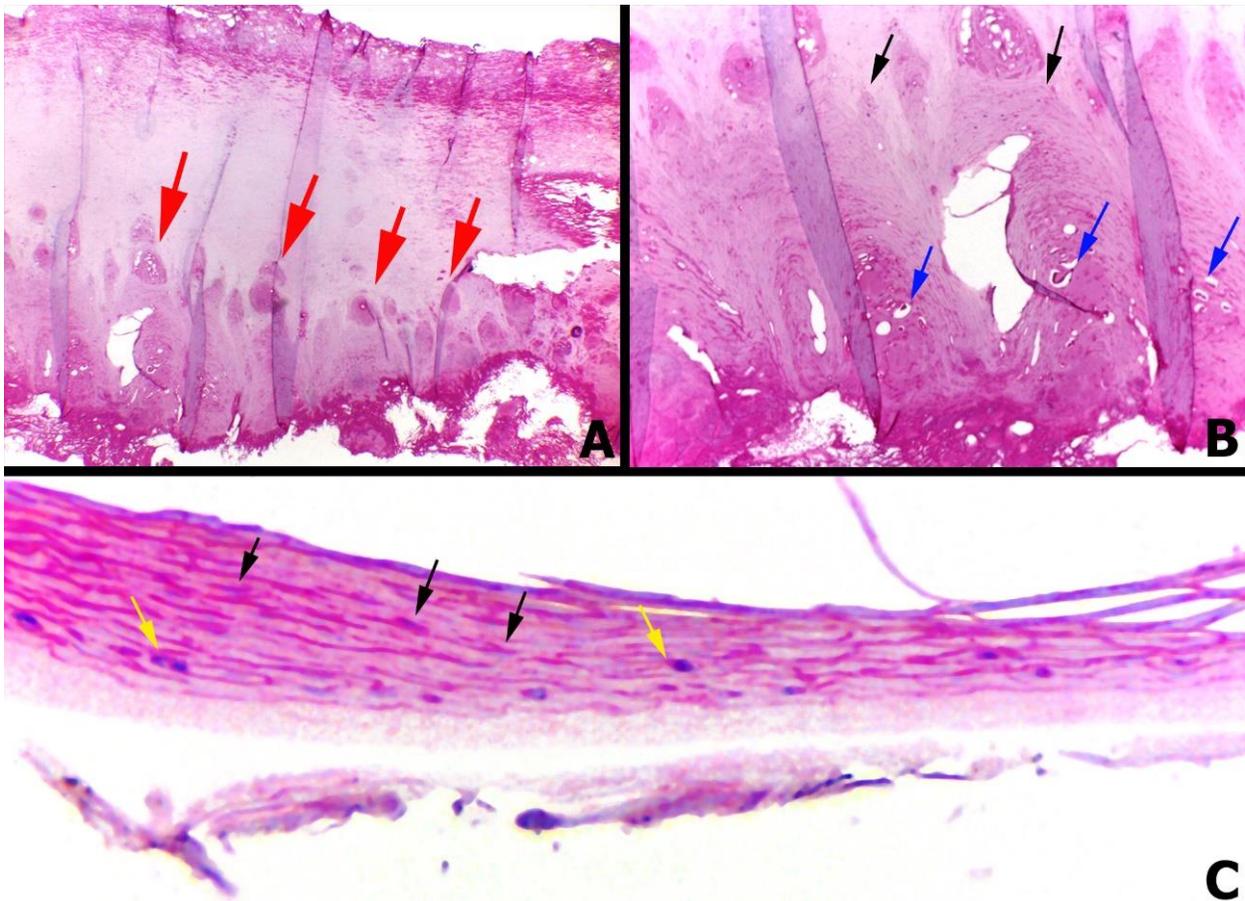


FIGURE 6. Psoriasis (nail plate) - A. Papillomatosis (the tops of the papillae superficialized from the bed – red arrows); B. Intracorneal serous exudate on the top of the papillae (blue arrows), with parakeratosis (black arrows); C. Keratinocyte nuclei (parakeratosis- black arrows) and rare neutrophils (yellow arrows). H&E, original magnification x100 (A, B) and x400 (C).

In summary, by obtaining the 13 TB cases, it was possible to define the diagnosis of lichen planus in one and psoriasis in 9. In the remaining 3, sufficient criteria were not met to achieve the diagnosis.

The time to resume daily activities was up to seven days. Nail dystrophy was not observed in any patient after six months to one year of follow-up (Figs. 7,8).

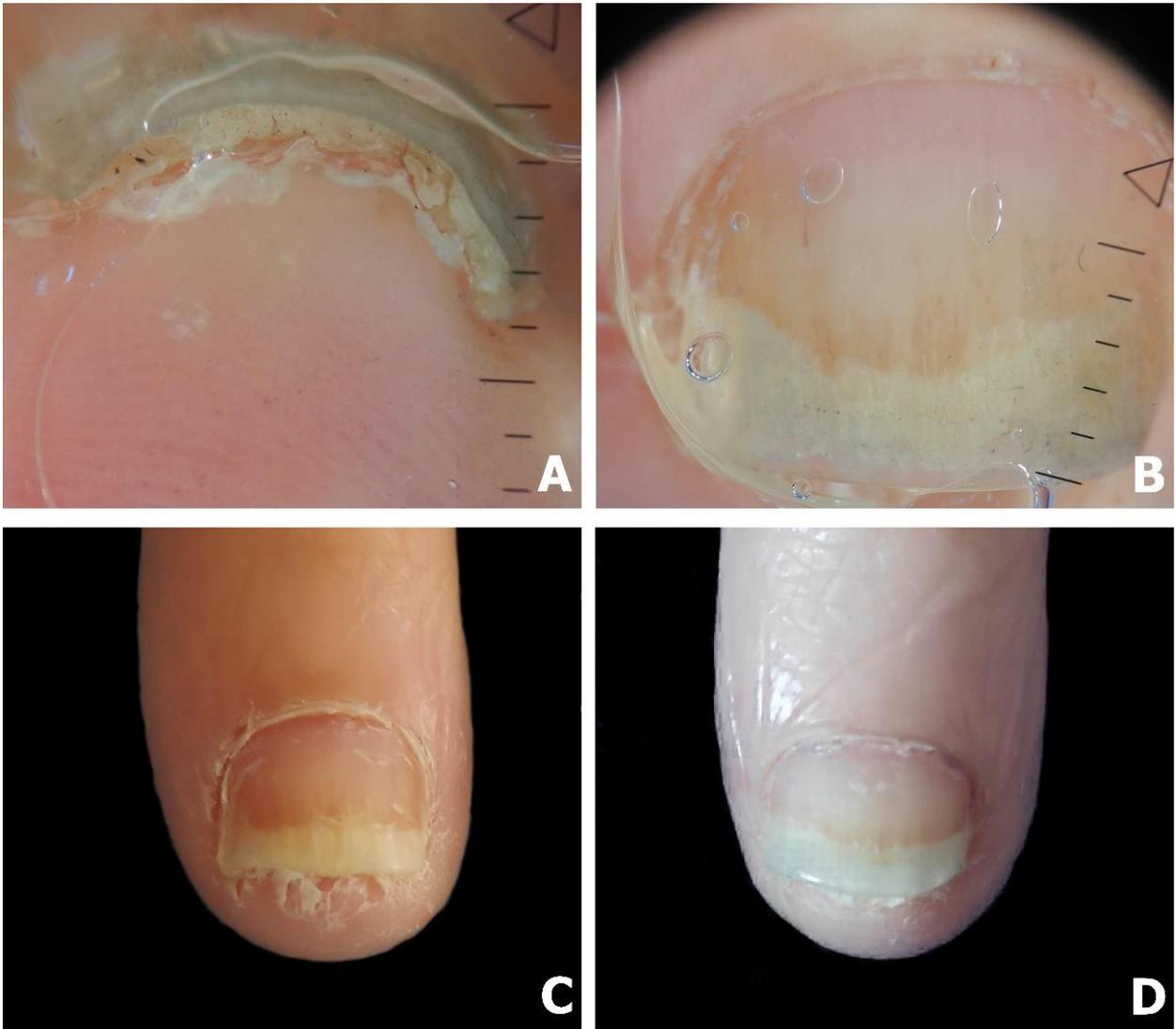


FIGURE 7. Nail psoriasis -before and after tangential biopsy- A. Onychoscopy of the area to be biopsied- regular onycholysis with salmon patches and splinter hemorrhages; B. 7-day postoperative period - excellent bed healing; C. 30 days post-operative period – complete nail recovery.



FIGURE 8. Nail psoriasis -before and after tangential biopsy- A and B. Onychoscopy of the area to be biopsied - regular onycholysis with oil spot, splinter hemorrhages and compact subungual hyperkeratosis; C. Immediate pre-operative period; D. 30 days post-operative – complete nail recovery.

DISCUSSION

In the approach to inflammatory nail diseases, obtaining a biopsy is extremely important for defining the diagnosis, planning treatment, and estimating the prognosis. However, dermatologists are reluctant to biopsy the nail, due to the risk of dystrophies, lack of prior training in nail surgery and, not rarely, inconclusive histopathological findings.^{5,6,13-15} In 1999, Haneke demonstrated the efficacy and safety of TB for the diagnosis and treatment of nail melanonychia, avoiding permanent onychodystrophies.⁸ Di Chiacchio *et al.* reported that with this technique it is possible to obtain specimens with sufficient thickness for differential diagnosis between hypermelanosis, lentigo, junctional or compound nevus, and *in situ* melanoma, as all the histopathological changes are restricted to the epidermis or upper part of the dermis. They also found that the procedure induced minimal damage to the matrix, with excellent aesthetic results.¹⁰ Since then, the use of this technique remained restricted to the elucidation of melanonychia diagnosis. In psoriasis and lichen planus, the main inflammatory nail diseases, histological changes are seen in the superficial layers of the nail bed/matrix. Therefore, the possibility of also using TB in the diagnosis of these diseases may encourage dermatologists to collect more biopsies and, consequently, define the diagnosis in a greater number of patients.

Punch biopsy, without prior avulsion of the plate, would be the ideal technique indicated for the investigation of inflammatory nail diseases, due to better preservation of the superficial tissue morphology. However, it is a difficult task to introduce the punch through the nail plate, maintaining the adhesion of the plate to the bed/matrix during the rotation of the instrument. Shearing often occurs. Furthermore, the ideal is to soften the nail plate by using alkali before fixation, to optimize the histological preparations. This procedure and the delay in fixing the specimen can damage elements of the nail bed/matrix, which would help to define the diagnosis.¹³⁻¹⁵ Careful detachment of the nail plate with a scalpel blade, in TB, proved to be effective in maintaining the integrity of the epithelium. In our study, sending the overlying plate separately allowed additional microscopic evaluation, without interfering with the histopathological processing. The most frequent histomorphological findings in our samples were: absence of spongiosis (12/12), dilated papillae vessels (11/11) and parakeratosis (11/12) (Figs. 5, 9,10). Grover *et al.* highlighted the findings of hyperkeratosis with parakeratotic areas (91%), and dilated vessels, in all patients with a confirmed clinical diagnosis of psoriasis.⁶

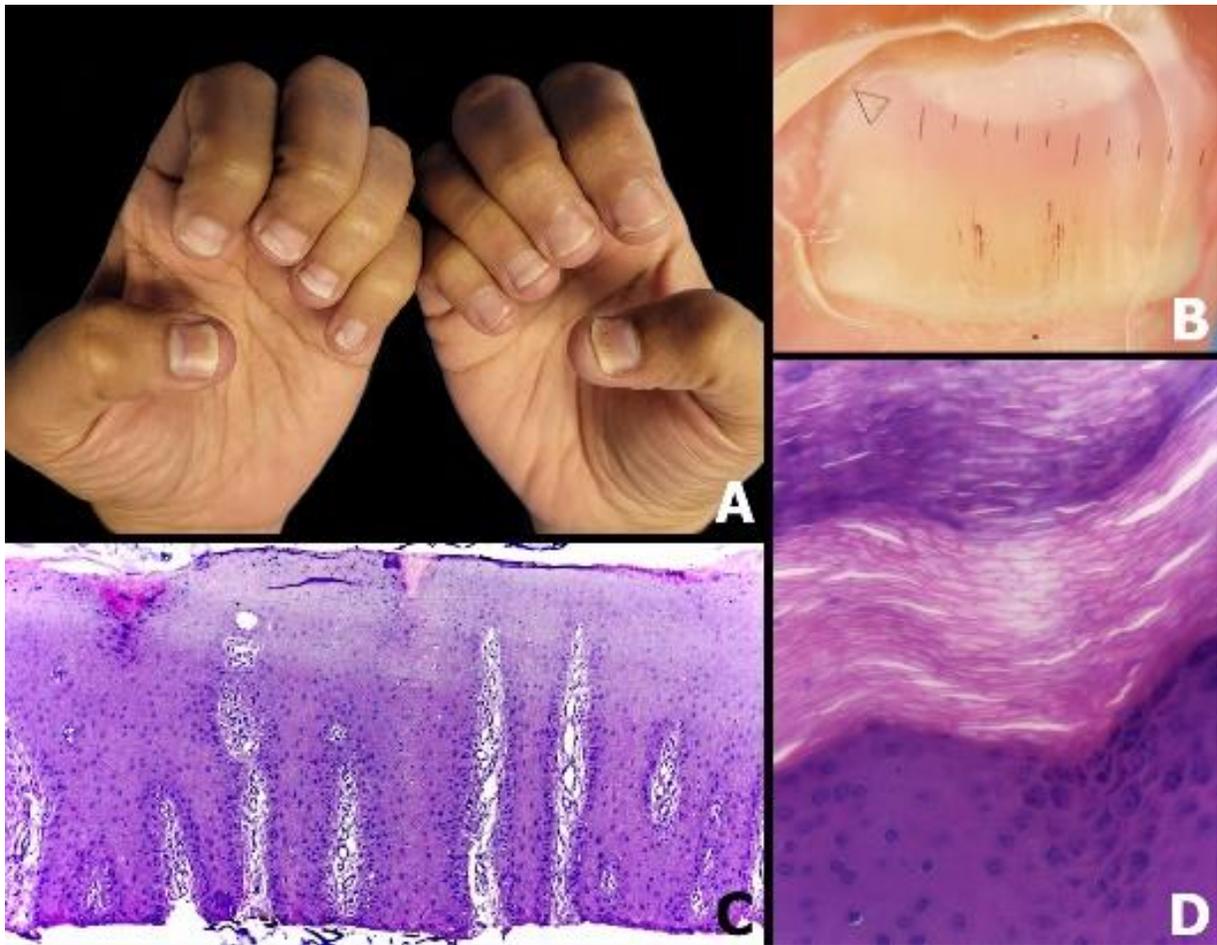


FIGURE 9. Nail psoriasis - A. All fingernails with regular onycholysis, salmon patch, some oil spots, subungual hyperkeratosis and splinter hemorrhages; B. Onychoscopy: distal leukonychia and splinter hemorrhages; C. High papillae vascular density; D. Area of hypogranulosis, on the left, and area of hypergranulosis, on the right. H&E x100 (C) and x400 (D).



FIGURE 10. Nail psoriasis - A. Regular onycholysis on all fingernails, some with oil spots, subungual hyperkeratosis, and total dystrophy; B. Neutrophilic exudate amidst superficial

keratinocytes (red arrow); neutrophils within parakeratotic scale (yellow arrows). H&E, original magnification x400.

We found full clinical-histological correlation in 75% (9/12) of patients, a higher rate than those already reported, whether in samples obtained by longitudinal or punch biopsies.^{5,6} Hanno *et al.* detected histomorphological findings that met the criteria for a specific nosological diagnosis in only 40% of the studied cases; of the six patients with clinical suspicion of psoriasis and the seven suggestive of lichen planus, in only four and three patients, respectively, the diagnoses were confirmed.⁵ Grover *et al.* studied 22 patients with a clinical diagnosis of nail psoriasis, collected samples through longitudinal and punch techniques, and achieved a clinicopathological correlation of 54%.⁶ Perhaps the highest rate of clinical-histological correlation in our patients was due to the greater sampling in the width of the excised tissue, made possible by TB, associated with the care used in the technique, from sample collection to histological reading, in addition to the inclusion of additional histological criteria.

Hanno *et al.* (1986) proposed the histological criteria to be considered for diagnosis of nail psoriasis.⁵ Hyperkeratosis, with parakeratosis, intracorneal serous exudate, a granular layer of irregular thickness and psoriasiform hyperplasia of the epidermis of the nail bed, with dilation of the papillary blood vessels were described as minor criteria. The finding of neutrophils on the bed epithelium surface, with parakeratotic scales adhered to the nail plate, was considered the major criterion. To confirm the diagnosis of nail psoriasis, the major criterion would be necessary, with or without an associated minor criterion.⁵ In 2005, Grover *et al.* proposed an additional criterion: negative PAS- stain for fungi.⁶ However, the concomitance of nail psoriasis and onychomycosis is possible and described.¹⁶ Indeed, neutrophil aggregates seem to be more common in onychomycosis and parakeratosis, more frequent in psoriasis.¹⁷ We postulate that value neutrophils exudate as a major and mandatory criterion for diagnosis, may be the main obstacle to the best clinicopathological correlation of former studies. In the samples we analyzed, a good clinical-histological correlation was obtained when using the following criteria: Mandatory criterion: dilatated dermal papillae vessels (Fig. 5); Secondary criteria (at least three): absence of spongiosis, presence of parakeratosis, psoriasiform epidermal hyperplasia, focal thinning of the granular layer and suprapapillary epidermis, and intra- or subcorneal neutrophils exudate (Figs. 5, 9,10).

Additional nail plate analysis supported diagnosis of psoriasis in three of 12 cases, and in six cases, the analysis of the subungual tissue was essential for the diagnosis. Thus, only a nail clipping specimen would be insufficient for diagnosis in the majority of patients. Even so, we emphasize that the nail plate must be analyzed, as it can provide additional information, in addition to allow fungal research (Fig. 6).

If the clinical findings are subtle, with discreet pitting, salmon patch, or isolated subungual hyperkeratosis, histological analysis may be inconclusive. In these cases, we suggest clinical follow-up and biopsy indication if there are other associated clinical signs.

In patients with subungual hyperkeratosis, the TB of the nail bed must be a little deeper, due to the risk of not reaching the dermis. In the matrix, superficial tangential biopsy is sufficient to obtain adequate sampling of the papillary dermis. Since many patients with nail psoriasis present with mixed clinical findings of nail bed and matrix involvement, it is preferable and sufficient to obtain a biopsy of the nail bed.

Limitations: In three of 12 included patients, the clinical and, consequently, histological nail changes were subtle (one of them only salmon patch with onycholysis, another subungual hyperkeratosis with splinter hemorrhages, and the last, isolated pitting). Also, in one patient TB sample, the dermal papilla was not taken, although sufficient histological changes were found in the epidermis and nail plate to reach psoriasis diagnosis.

CONCLUSION

The TB technique was found to be a good option for diagnosing the main inflammatory nail diseases because, through it, larger and thinner samples, short postoperative recovery time and low risk of onychodystrophy were achieved. TB allowed defining the diagnosis, especially when sufficient clinical elements were associated with histomorphological findings.

REFERENCES

1. Grover C, Chaturvedi KU, Reddy BS. Role of nail biopsy as a diagnostic tool. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(3):290-8.
2. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AC, Neumaier W, Monticielo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):312-7.

3. Farias DC, Tosti A, Chiacchio ND, Hirata SH. Dermoscopy in nail psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2010;85:101-3.
4. Tan ES, Chong WS, Tey HL. Nail Psoriasis: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:375-88.
5. Hanno R, Mathes BM, Krull EA. Longitudinal nail biopsy in evaluation of acquired nail dystrophies. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:803-9.
6. Grover C, Reddy BS, Uma Chaturvedi K. Diagnosis of nail psoriasis: Importance of biopsy and histopathology. *Br J Dermatol.* 2005;153:1153-8.
7. Jellinek NJ. Nail surgery: practical tips and treatment options. *Dermatol Ther.* 2007;20(1):68-74.
8. Haneke E. Surgical therapy of acral und subungual melanomas. In: Rompel R, Petres J, eds. *Surgical and Oncological Dermatology, Proc Surg Oncol Dermatol*; 1999: 210-4.
9. Haneke E, Baran R. "Longitudinal melanonychia". *Dermatologic Surgery.* 2001;27(6): 580-4.
10. Di Chiacchio N, Loureiro WR, Michalany NS, Kezam Gabriel FV. Tangential Biopsy Thickness versus Lesion Depth in Longitudinal Melanonychia: A Pilot Study. *Dermatol Res Pract.* 2012:353864.
11. Garza JO, Di Chiacchio NG, Cherit JD, Noriega LF, Di Chiacchio N. Submitting tangential nail-matrix specimens. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):133-4.
12. Bertanha L, de Mello CDBF, Damas II, Stelini RF, Di Chiacchio N, Cintra ML. A new technique of paraffin-embedding of formalin-fixed nail sample, obtained by tangential excision - potato as guide mold. *An Bras Dermatol.* 2023: S0365-0596(23)00189-7.
13. Grover C, Bansal S. Nail Biopsy: A User's Manual. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(1):3-15.
14. André J, Sass U, Richert B, Theunis A. Nail pathology. *Clin Dermatol.* 2013;31(5):526-39.
15. Wlodek C, Lecerf P, Andre J, Ruben BS, de Berker D. An international survey about nail histology processing techniques. *J Cutan Pathol.* 2017;44(9):749-56
16. Natarajan V, Nath AK, Thappa DM, Singh R, Verma SK. Coexistence of onychomycosis in psoriatic nails: a descriptive study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(6):723.

17. Neves JM, Cunha N, João A, Lencastre A. Neutrophils in Nail Clipping Histology: A Retrospective Review of 112 Cases. *Skin Appendage Disord.* 2019;5(6):350-4.

5. DISCUSSÃO GERAL

5.1 RELEVÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECISO NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS UNGUEAIS

A unha tem função de proteção da falange distal, ajuda na execução do movimento de pinça e na função discriminativa, além de influir na aparência estética. Suas alterações trazem sofrimento psicológico ao paciente. Desta forma, é importante insistir no tratamento das doenças ungueais, pautado no diagnóstico preciso.⁶

Na psoríase ungueal, além do incômodo estético, pode haver perda funcional e dor, com prejuízo das atividades diárias do paciente.^{57,98}

Adicionalmente a psoríase ungueal é um fator preditivo significativo para o desenvolvimento de artrite e pode se manifestar anos antes do início dos sintomas articulares.⁹⁹ A relação entre entesopatia subclínica e onicopatia é explicada pela proximidade anatômica entre o tendão extensor da falange distal e a matriz ungueal, com 87% de prevalência de acometimento ungueal em pacientes com artrite psoriásica. Portanto, diagnosticar e tratar o acometimento ungueal, é importante para retardar o potencial aparecimento de doença articular.⁹⁹⁻¹⁰³

Quando o indivíduo já apresenta lesões cutânea da psoríase, o diagnóstico do acometimento ungueal se torna mais fácil. Porém cerca de 5% dos pacientes têm acometimento unicamente ungueal.^{81,101}

Ao abordar as doenças inflamatórias das unhas sem lesões cutâneas associadas, a coleta da biópsia ungueal é de suma importância para o diagnóstico, planejamento terapêutico e estimativa do prognóstico.

No caso do líquen plano ungueal, o diagnóstico e o tratamento devem ser rápidos, na tentativa de prevenir a evolução para distrofia ungueal permanente.⁷³ Na psoríase ungueal, por sua vez, com o advento de terapias imunobiológicas eficazes, surgiu a necessidade de confirmação diagnóstica por biópsia ungueal, antes da introdução de terapia a longo prazo.^{81,101}

5.2 AS TÉCNICAS DE BIÓPSIA UNGUEAL NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

As técnicas de biópsia ungueal mais empregadas para o diagnóstico de doenças inflamatórias atualmente são a biópsia por *punch* e por excisão longitudinal lateral. Ambas alcançam o plano ósseo, com potencial de oncodistrofia, se limitam a três milímetros de largura e apresentam baixa correlação clínico-histológica.^{76,77}

A biópsia por *punch*, sem avulsão prévia da placa, é considerada técnica preferencial por preservar a arquitetura do tecido superficial. Porém, é tarefa difícil introduzir o *punch* através da placa ungueal, mantendo a adesão da placa ao leito/ matriz durante a rotação do instrumento. Além disso, o ideal é que se amacie a placa, antes da fixação, com o uso de álcalis, para otimização dos preparados histológicos. Este procedimento e a demora na fixação do espécime podem danificar elementos do leito/matriz ungueal, que auxiliariam a definir o diagnóstico.^{2,86,104}

No presente estudo foi possível observar a epiderme e resquílios da placa ungueal (camada córnea) íntegros no material obtido pela técnica tangencial, com avulsão da placa ungueal. Dos 12 casos de psoríase, 9 apresentavam onicólise, o que pode ter facilitado a preservação da arquitetura superficial da amostra. Aliado ao fato de o descolamento da placa ungueal ter sido feito com a lâmina de bisturi 15, evitando maiores traumas e preservando o tecido subungueal. Assim, concluiu-se que a não manutenção da placa ungueal na amostra não inviabilizou a avaliação histopatológica dos achados epidérmicos da psoríase ungueal.

Como as alterações histológicas do líquen plano e da psoríase não se aprofundam além da derme papilar, técnicas de biópsia que poupem tecido profundo e permitam a obtenção de amostras mais largas, geram maior número de secções histológicas, que podem corroborar para alcançar o diagnóstico nosológico.

Desde 1999, Haneke comprovou a eficácia e a segurança da biópsia tangencial para o diagnóstico e o tratamento das melanoníquias ungueais, evitando-se oncodistrofias permanentes.⁹⁰

Em estudo piloto, Di Chiacchio *et al.* realizaram a biópsia tangencial da matriz ungueal de 22 pacientes com melanoníquia longitudinal e obtiveram espécimes com espessura suficiente para o diagnóstico diferencial entre hipermelanose, lentigo e nevo, todas com alterações histopatológicas restritas à epiderme ou parte superior da derme.⁹²

O procedimento resultou em amostras com uma espessura média microscópica de 0,59 mm, enquanto, no histopatológico, a média da espessura das áreas afetadas era de 0,08 mm. Assim, a espessura da amostra era 7,35 vezes maior do que a da lesão. Os autores também verificaram que o procedimento gerava agressão mínima da matriz, com excelente resultado estético.⁹²

Desde então esta técnica permaneceu restrita à elucidação diagnóstica das melanoníquias. A possibilidade do uso da BT, mais segura quanto ao risco de onicodistrofias, também nas doenças inflamatórias ungueais, pode estimular os dermatologistas a coletarem mais biópsias, e, conseqüentemente, definirem o diagnóstico em maior número de pacientes.

As biópsias por *punch* e longitudinal lateral demandam maior tempo de cuidados pós-operatórios, seja pela cicatrização por segunda intenção ou pelo tempo para retirada dos pontos, respectivamente. Além disso, há risco de cicatrizes.

No presente estudo, pela BT, o tempo de recuperação para o retorno das atividades diárias foi de até sete dias, com ótima cicatrização. Não foi constatada distrofia ungueal em nenhum paciente após seis meses a um ano de seguimento (Figs. 35 e 36).

Além do não desenvolvimento de cicatrizes, foi possível observar, em alguns casos, a melhora dos sinais clínicos da psoríase. Principalmente da onicólise, na topografia da realização da BT, o que poderia ser considerado um fenômeno de Koebner “reverso” (Figs. 35 e 36).

O fenômeno de Koebner “reverso” (ou “Renbeok”) representa a melhora da doença após trauma induzido na placa de psoríase. A observação de que a lesão nas placas psoriáticas pode causar sua involução espontânea é antiga.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Há relatos de tratamentos bem-sucedidos de psoríase com dermoabrasão, *shaving*, crioterapia, entre outros.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Este fato corrobora o não malefício e o possível benefício da técnica, para o diagnóstico e melhora clínica de uma doença de difícil tratamento. Com esse argumento, facilita-se o convencimento do paciente em realizar o procedimento.



Figura. 35. Psoríase ungueal -antes e depois da biópsia tangencial- A e D. Pré-operatório; B e E. Pós-operatório de 7 dias - ótima cicatrização do leito; C e F. Pós-operatório de 30 dias - recuperação completa e melhora clínica da unha. Número único dos pacientes: 6(A-C) e 5(D-F). Crédito: autora.

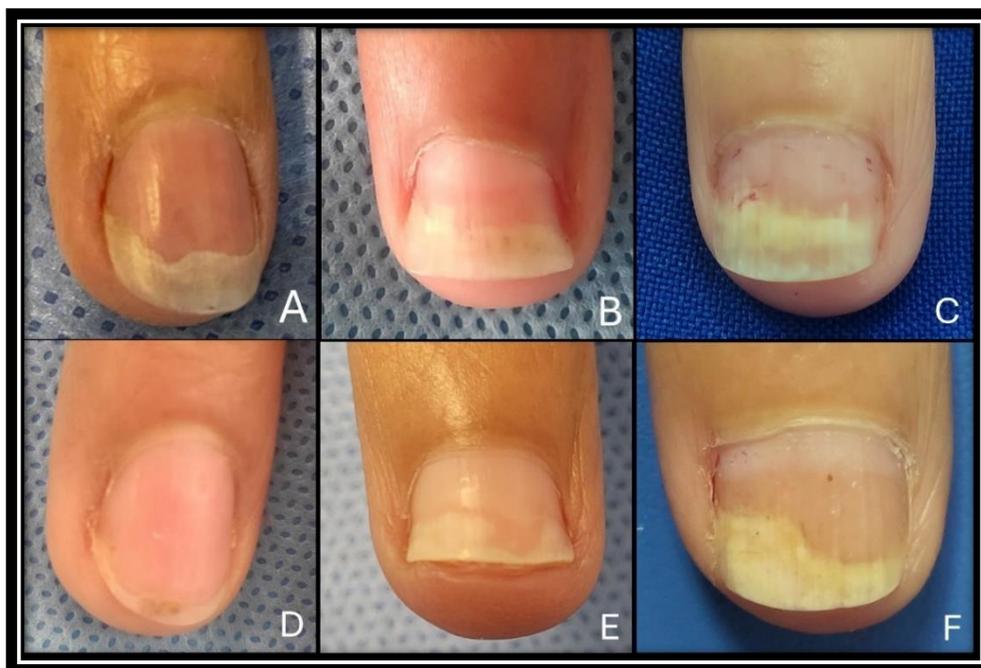


Figura 36. Psoríase ungueal – “Koebner reverso” - A-C. Pré-operatório; D-F. Pós-operatório de 30 dias - ótima cicatrização do leito com melhora clínica da onicólise no local da biópsia. Número único dos pacientes 1(A e D), 10(B e E), 3(C e F). Crédito: autora.

As dimensões das amostras obtidas pela técnica tangencial, pela macroscopia, variaram de 1,1cm a 0,3cm de largura, medidas estas iguais ou maiores do que as que seriam obtidas pelo uso do *punch* de três milímetros ou pela técnica longitudinal, possibilitando mais secções histológicas de tecido. A espessura da amostra variou de 0,1 a 0,15cm, sendo que, em apenas um espécime, a papila dérmica não foi representada, e, dos demais, em 4/13, a derme adventicial não foi obtida.

Nas biópsias da matriz ungueal, a técnica tangencial, tão superficial que permite a visualização da lâmina de bisturi sob o tecido, é capaz de atingir a derme adventicial, como já foi relatado na literatura.⁹² No leito ungueal, especialmente em se tratando de doença inflamatória ungueal, pode haver espessamento do epitélio e da camada córnea abaixo da placa ungueal, o que pode dificultar a representação da derme adventicial na amostra.

Nos pacientes com hiperqueratose subungueal, a BT do leito ungueal deve ser um pouco mais profunda, pelo risco de a amostra não alcançar a derme. Na matriz, a biópsia tangencial superficial parece suficiente para se obter amostragem adequada da derme papilar.

5.3 A IMPORTÂNCIA DOS CUIDADOS COM AS AMOSTRAS UNGUEAIS

No presente estudo houve uma preocupação com o manejo da peça cirúrgica desde o pós-operatório imediato até o seu processamento histológico.

Após ser obtida, a amostra foi imediatamente colocada sobre papel cartão, com o diagrama ungueal previamente desenhado, para apoio e proteção do espécime, orientação anatômica e identificação da face epitelial, além de evitar distorções, comuns quando a peça é colocada livre na formalina.^{93,96,97}

O uso da batata inglesa, como molde, no momento da inclusão em parafina, foi uma ferramenta adicional e prática no preparo histotécnico destas amostras frágeis, reduzindo os artefatos que poderiam atrapalhar a conclusão diagnóstica.

A padronização do cuidado com a amostra cirúrgica ungueal garante maior integridade do espécime e facilita a avaliação pelo patologista.^{2,86,104}

5.4 ACHADOS CLÍNICOS E HISTOMORFOLÓGICOS DOS PACIENTES DO ESTUDO

Das 13 amostras, uma apresentou achados histológicos inequívocos de líquen plano ungueal. Clinicamente indistinguível da psoríase, com distrofia de todas as unhas das mãos (Fig. 37). A coleta da biópsia tangencial possibilitou o diagnóstico diferencial e foi imprescindível para a correta condução do tratamento.

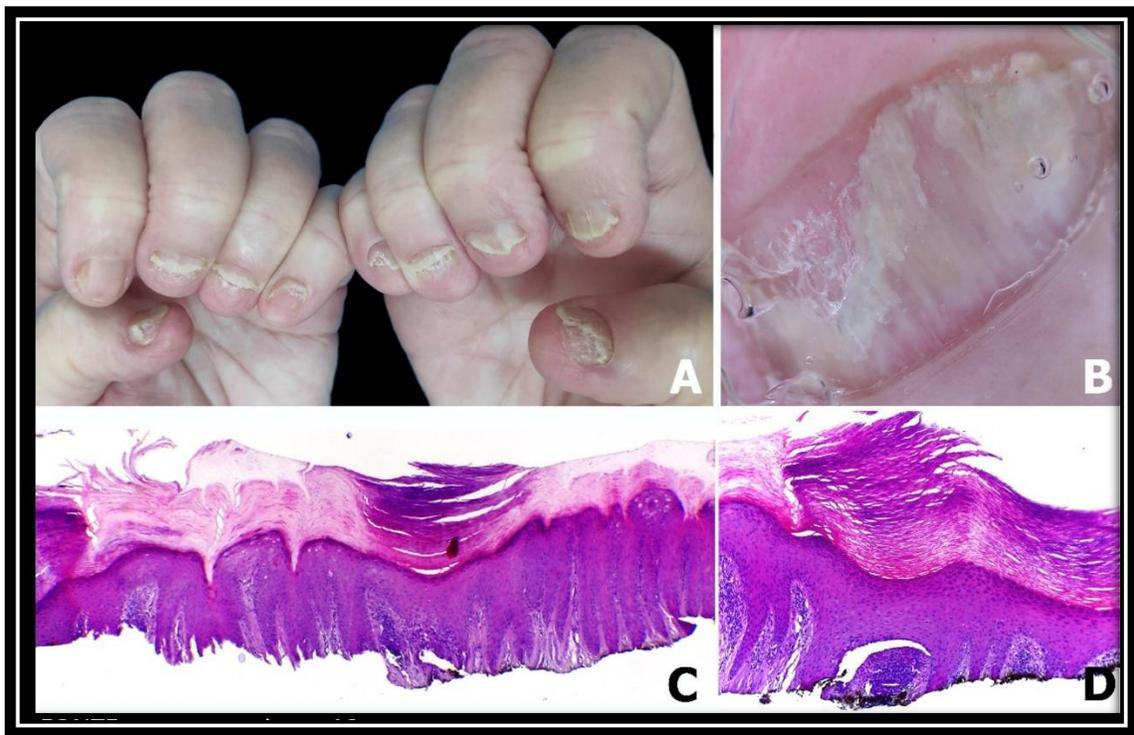


Figura. 37. Líquen plano ungueal. A. Aspecto clínico com distrofia de todas as unhas das mãos, onicólise, hiperqueratose subungueal, hemorragias em estilhaço e estrias longitudinais. B. Onicoscopia evidenciando as manchas vermelhas no leito e lúnula. C e D. Hiperplasia irregular da epiderme, infiltrado linfoide liquenoide nas papilas dérmicas, com fendas subepidérmicas e ausência de hipervascularização das papilas dérmicas. HE (100 e 400X) Número único do paciente: 12. Crédito: autora.

Excluída a amostra de líquen plano ungueal, os achados clínicos mais frequentes foram a onicólise e as hemorragias em estilhaço. Os *pittings*, considerados o achado mais comum⁴⁹, estavam presentes em apenas sete dos 12 pacientes.

Apenas um dos pacientes apresentava *pittings* como sinal isolado, de forma que a BT foi coletada da matriz ungueal. Todos os demais apresentavam alterações ungueais predominantemente relacionadas à psoríase do leito ungueal. Uma vez que muitos pacientes com psoríase ungueal apresentam achados clínicos mistos de acometimento do leito e matriz ungueal, é preferível e suficiente obter a biópsia do leito ungueal.

Os achados histomorfológicos mais frequentes foram: ausência de espongiase (12/12), presença de papilas hipervascularizadas (11/11) e paraceratose (11/12). Grover *et al.*, destacou os achados de hiperkeratose com áreas parakeratóticas (91%), além dos vasos dilatados, em todos os pacientes com diagnóstico confirmado de psoríase à clínica.⁷⁷

Estudo recente avaliou 60 pacientes com suspeita de psoríase ungueal, de quem foi coletada biópsia com *punch* três milímetros do leito ungueal. Foram encontradas hiperkeratose com paraceratose (78% das biópsias), infiltração neutrofilica do epitélio do leito ungueal (63%) e hipergranulose (58%).¹¹¹

Dos 12 pacientes do presente estudo foi possível confirmar o diagnóstico de psoríase em nove, obtendo-se perfeita correlação clínico-histológica em 75%, achado este superior ao da literatura, seja pela biópsia longitudinal lateral, seja por *punch*.^{76,77} Hanno *et al.* encontraram achados histomorfológicos que perfaziam os critérios para diagnóstico nosológico específico em apenas 40% dos casos estudados; dos seis pacientes com suspeita clínica de psoríase e dos sete sugestivos de líquen plano, em apenas quatro e três pacientes, respectivamente, os diagnósticos foram confirmados.⁷⁶

Grover *et al.* estudaram 22 pacientes com diagnóstico clínico de psoríase ungueal coletando as amostras pelas técnicas longitudinal lateral e por *punch*, e alcançando correlação clínico-patológica de 54%.⁷⁷

Talvez a maior taxa na correlação clínico-histológica, no presente estudo, se deva à maior amostragem na largura da peça, possibilitada pela BT, associada ao cuidado na técnica empregada, desde a coleta da amostra até a leitura dos preparados, além de valorização de critérios histológicos adicionais.

A formação técnica em doenças das unhas, de dermatologistas e dermatopatologistas, é limitada e gera inseguranças na atuação médica. O aperfeiçoamento nesta área de conhecimento pode

contribuir para aumentar o número de procedimentos e diagnósticos, agregando valor ao conhecimento das doenças inflamatórias ungueais.

Atualmente a literatura é escassa, tanto com relação ao procedimento de biópsia quanto com relação à análise histológica em si, com manutenção de critérios antigos e pouca população amostral.

5.5. DISCUSSÃO SOBRE OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS DA PSORÍASE UNGUEAL

Hanno *et al.* (1986) descreveram os critérios histológicos a serem obedecidos para o diagnóstico de psoríase ungueal.⁷⁶ A hiperqueratose, com paraceratose, exsudato seroso intracórneo, camada granulosa de espessura irregular e hiperplasia psoriasiforme da epiderme do leito ungueal, com proliferação/dilatação de vasos sanguíneos subepiteliais, são descritos como critérios menores. A presença de neutrófilos no epitélio do leito e nas escamas paraceratóticas aderidas à placa é o critério maior. Para o diagnóstico de psoríase ungueal, seria necessário um critério maior, com ou sem um critério menor associado (QUADRO 4).⁷⁶

Grover *et al.* (2005) propuseram um critério adicional, pela inclusão do PAS negativo, para afastar infecção fúngica, porém a concomitância de psoríase ungueal e onicomicose é possível e descrita, com prevalência estimada de 30%.^{77, 112, 113} Agregados de neutrófilos parecem ser mais comuns na onicomicose e, a paraceratose, mais frequente na psoríase.⁶⁶

Nós postulamos que o rigor na presença de neutrófilos, como critério maior e obrigatório para o diagnóstico, possa ser o obstáculo à melhor correlação clínico-patológica dos estudos publicados nesta área, desde então.

O achado mais constante, em todos os estágios de evolução das lesões de psoríase, é a proliferação/dilatação dos vasos na derme papilar.^{47, 48} A presença de neutrófilos dependerá da fase evolutiva da lesão.

Considerando os achados obtidos nas amostras analisadas, boa correlação clínico-histológica se obteve ao se utilizar as alterações vasculares das papilas dérmicas como um critério maior. A patogênese da psoríase está intimamente ligada à angiogênese. Capilares tortuosos e dilatados

dentro de papilas dérmicas alongadas são marca histológica bem conhecida da psoríase, que não se faz presente no líquen plano.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Os mediadores angiogênicos, incluindo o factor de crescimento endotelial vascular, estão aumentados nas lesões psoriáticas, determinando aumento da permeabilidade vascular e exsudação de células inflamatórias. A expansão da rede vascular é uma característica histopatológica bem estabelecida da psoríase, que ocorre antes das alterações epidérmicas e prevalece mesmo após a melhora das lesões psoriáticas.^{47,115}

No presente estudo foram consideramos os seguintes critérios diagnósticos:

- Critério maior: hipervascularização das papilas dérmicas;
- Critérios secundários (pelo menos três): ausência de espongiose, presença de paraceratose, hiperplasia regular da epiderme, adelgaçamentos focais da espessura da camada granulosa e da epiderme suprapapilar e exsudato neutrofílico intra- ou subcórneo.

A avaliação da placa ungueal contribuiu para o diagnóstico de psoríase em 3/12 casos, com os seguintes achados (Fig. 38):

- Ausência de fungos ou presença focal à reação histoquímica pelo PAS (se onicotização da psoríase);
- Papilas superficializadas e exsudato seroso intracórneo suprapapilar;
- Paraceratose;
- Neutrófilos intracórneos.

Em 6/12 casos, a análise no tecido subjacente foi primordial para o diagnóstico, indicando que a obtenção de um espécime apenas por um *clipping* ungueal não seria suficiente para o diagnóstico, na maioria dos pacientes. Porém a placa ungueal deve ser analisada, pois pode fornecer informações adicionais características da doença inflamatória, além de ser útil para a pesquisa de fungos.

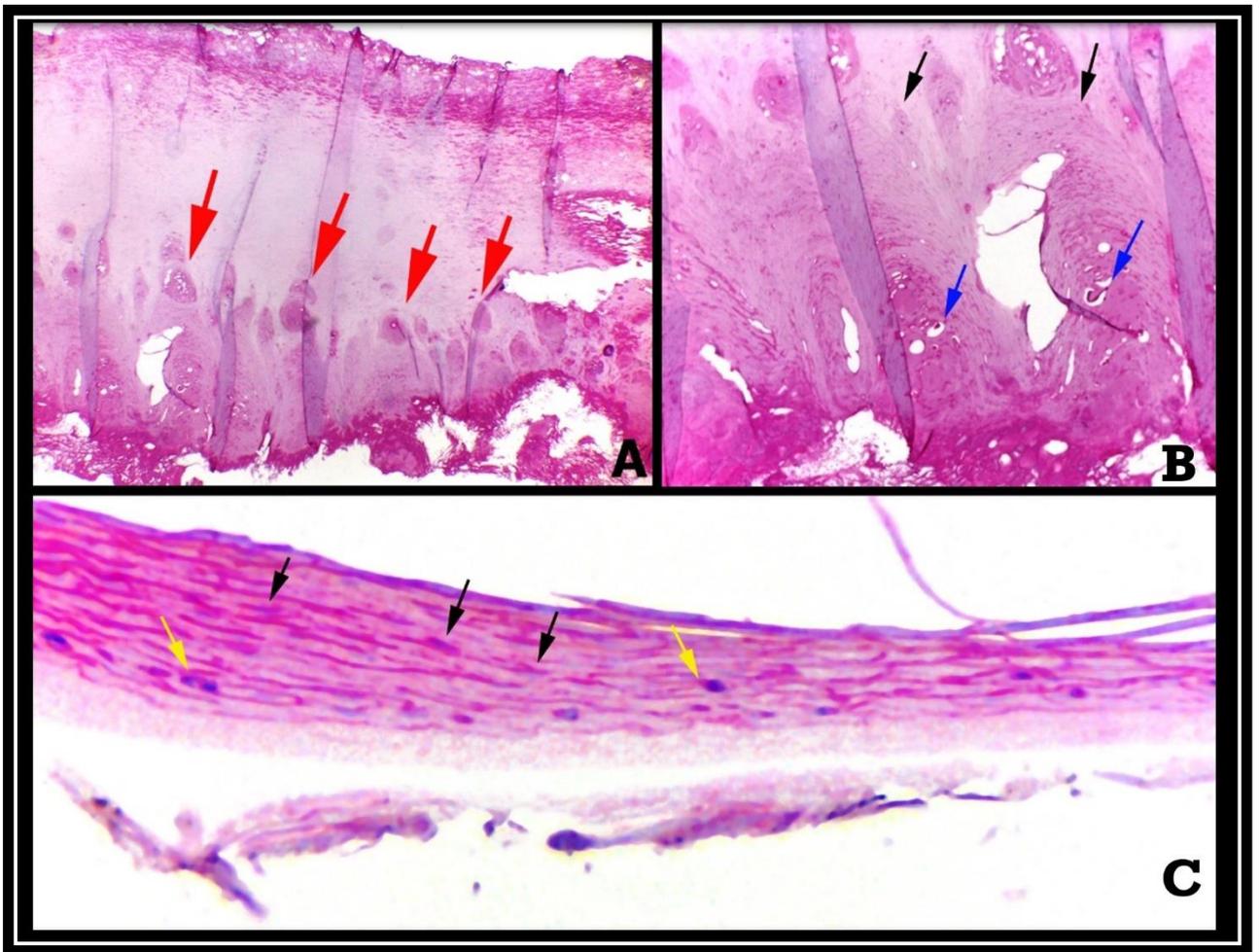


Figura. 38. Psoríase (placa ungueal) - A. Topos das papilas superficializadas (setas vermelhas); B. Exsudato seroso intracórneo no topo das papilas (setas azuis), com paraceratose (setas pretas); C. Núcleos de queratinócitos (setas pretas) e raros neutrófilos (setas amarelas). HE 100 (A, B) e 400X (C) Número único dos pacientes: 3(A e B) e 4(C). Crédito: autora.

Como limitações do estudo, em um dos pacientes, não foram representadas as papilas dérmicas, embora se encontrassem alterações histológicas suficientes na epiderme e placa ungueal, para o diagnóstico de psoríase.

A sensibilidade do método pode ter sido prejudicada pelo fato de que, em 3/12 pacientes, as alterações ungueais clínicas e, portanto, histológicas, serem discretas. Num deles identificava-se apenas mancha salmão e onicólise, outro hiperkeratose subungueal com hemorragias em estilhaço e, no último, *pittings* isolados, com NAPSIS de três, dois e três, respectivamente (Fig. 39).

Se os achados clínicos forem sutis, a análise histológica pode ser inconclusiva. Nestes casos sugerimos o seguimento e indicação de biópsia se houver sinais clínicos adicionais associados.

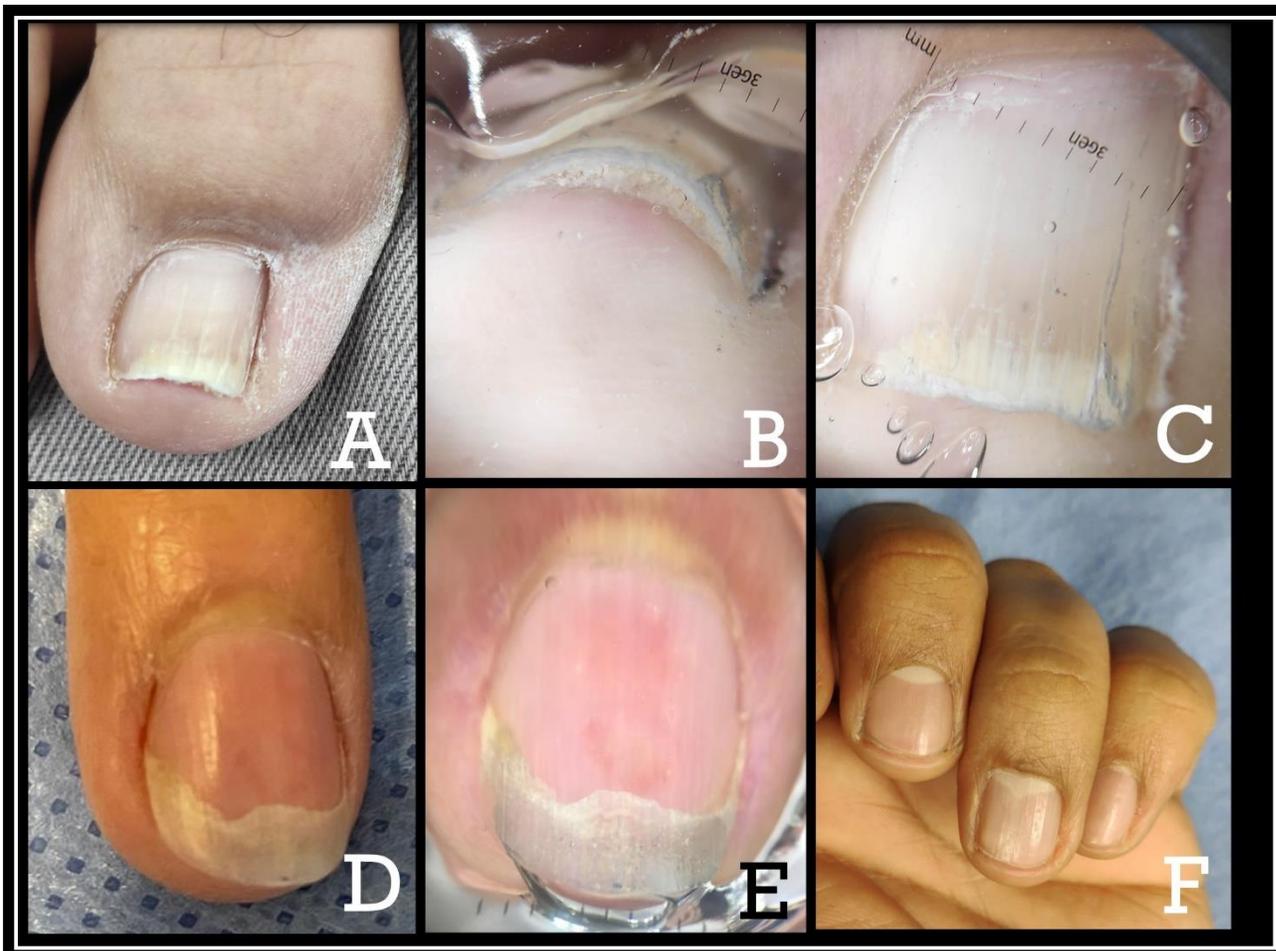


Figura. 39. Psoríase ungueal. Alterações discretas. A a C- hiperqueratose subungueal com hemorragias em estilhaço; D e E- mancha salmão e onicólise; F- *pittings* isolados. Número único dos pacientes: 8(A-C), 1(D e E) e 2(F). Crédito: autora.

6. CONCLUSÃO

A técnica da BT é uma boa opção para o diagnóstico das principais doenças inflamatórias ungueais porque, por ela, amostras mais largas e mais delgadas, curto tempo de recuperação pós-operatória e baixo risco de onicodistrofia são alcançados.

A BT permite definir o diagnóstico, principalmente quando há elementos clínicos suficientes para associação com os histomorfológicos.

Os critérios histológicos atuais podem não ter sensibilidade suficiente para confirmar casos de diagnóstico clínico inequívoco de psoríase ungueal. Sugerimos a associação de critérios e a valorização da hipervascularização dérmica para ampliar a confirmação diagnóstica da doença.

A escolha da técnica adequada da biópsia ungueal e o preparo pós-operatório e histotécnico da amostra, são essenciais para evitar artefatos e permitir análise histológica adequada.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Park JH, Lee DY, Kim N. Nail neoplasms. *J Dermatol*. 2017;44(3):279-87.
2. André J, Sass U, Richert B, Theunis A. Nail pathology. *Clin Dermatol*. 2013;31(5):526-39.
3. Fleckman P, Jaeger K, Silva KA, Sundberg JP. Comparative anatomy of mouse and human nail units. *Anat Rec (Hoboken)*. 2013;296(3):521-32.
4. Ditre CM, Howe NR. Surgical anatomy of the nail unit. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18(8):665-71.
5. Ruben BS. Pigmented lesions of the nail unit: clinical and histopathologic features. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(3):148-58.
6. Achten G, Parent D. The normal and pathologic nail. *Int J Dermatol*. 1983;22(10):556-65.
7. Martin B. Nail histopathology. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(7):564-78.
8. Haneke E. Surgical anatomy of the nail apparatus. *Dermatol Clin*. 2006;24(3):291-6.
9. Perrin C, Michiels JF, Pisani A, Ortonne JP. Anatomic distribution of melanocytes in normal nail unit: an immunohistochemical investigation, *Am J Dermatopathol*, 1997;19(5):462-7.
10. Fleckman P, Omura EF. Histopathology of the nail. *Adv Dermatol*. 2001;17:385-406.
11. Perrin C. The 2 clinical subbands of the distal nail unit and the nail isthmus. Anatomical explanation and new physiological observations in relation to the nail growth. *Am J Dermatopathol*. 2008;30(3):216-21.
12. Park JH, Lee DY, Ha SY, Jang KT, Kwon GY, Lee KH, *et al*. The Concept of Onychodermis (Specialized Nail Mesenchyme) Is Applicable in Normal Adult Nail Unit. *Ann Dermatol*. 2017;29(2):234-6
13. André J, Sass U, Theunis A. Diseases of the nails. In: Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. *McKee's pathology of the skin*. Philadelphia: Elsevier, 2012;1051-75.
14. Lee DY, Park JH, Shin HT, Yang JM, Jang KT, Kwon GY, *et al*. The presence and localization of onychodermis (specialized nail mesenchyme) containing onychofibroblasts in the nail unit: a morphological and immunohistochemical study. *Histopathology*. 2012;61(1):123-30.
15. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.

16. Romiti R, Arnone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017;56(8):167-8.
17. Iskandar IYK, Parisi R, Griffiths CEM, Ashcroft DM; Global Psoriasis Atlas. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):243-58.
18. Gordon KB, Strober BE. Understanding therapeutic pathways and comorbidities in psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(2):20-3.
19. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, *et al*. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130(7):1785-96.
20. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3):401-7.
21. López-Estebarez JL, Sánchez-Carazo JL, Sulleiro S. Effect of a family history of psoriasis and age on comorbidities and quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: Results from the ARIZONA study. *J Dermatol*. 2016;43(4):395-401.
22. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(3):428-34.
23. Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JW, Elder JT, Nair RP, Samuelsson L, *et al*. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *J Invest Dermatol*. 2004;122(6):1401-5.
24. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, *et al*. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet*. 1997;6(5):813-20.
25. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):30.
26. Dopytalska K, Ciechanowicz P, Wiszniewski K, Szymańska E, Walecka I. The Role of Epigenetic Factors in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9294.
27. Man AM, Orăsan MS, Hoteiuc OA, Olănescu-Vaida-Voevod MC, Mocan T. Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16095.

28. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7488.
29. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, *et al.* Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol.* 2012;132(1):135-43.
30. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475.
31. Zhu Z, Chen J, Lin Y, Zhang C, Li W, Qiao H, *et al.* Aryl Hydrocarbon Receptor in Cutaneous Vascular Endothelial Cells Restricts Psoriasis Development by Negatively Regulating Neutrophil Recruitment. *J Invest Dermatol.* 2020;140(6):1233-43.
32. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 2020;323(19):1945-60.
33. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *J Dermatol.* 2010;37(10):894-9.
34. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, *et al.* European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1792-9.
35. Gisondi P, Tinazzi I, Del Giglio M, Girolomoni G. The diagnostic and therapeutic challenge of early psoriatic arthritis. *Dermatology.* 2010;221(1):6-14.
36. Reich, K. Approach to Managing Patients with Nail Psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009;23(1):15-21.
37. Love TJ, Gudjonsson JE, Valdimarsson H, Gudbjornsson B. Small joint involvement in psoriatic arthritis is associated with onycholysis: the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Scand J Rheumatol.* 2010;39:299-302.
38. Balan R, Grigoraş A, Popovici D, Amălinei C. The histopathological landscape of the major psoriasiform dermatoses. *Arch Clin Cases.* 2021;27;6(3):59-68.
39. Johnson MAN, Armstrong AW. Clinical and Histologic Diagnostic Guidelines for Psoriasis: A Critical Review. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2013;44:166-72.
40. Wick MR. Psoriasiform dermatitides: A brief review. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(3):220-5.

41. Sankar L, Arumugam D, Boj S, Pradeep P. Expression of Angiogenic Factors in Psoriasis Vulgaris. *J Clin Diagn Res* 2017;11:23-7.
42. Cox AJ, Watson W. Histological variations in lesions of psoriasis *Arch Dermatol* 1972;106:503-6.
43. Chowaniec O, Jabłońska S, Beutner EH, Proniewska M, Jarzabek-Chorzelska M, Rzeska G. Earliest clinical and histological changes in psoriasis. *Dermatologica*. 1981;163:42-51.
44. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:524-8.
45. Ferreli C, Pinna AL, Pilloni L, Tomasini CF, Rongioletti F. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(2):173-84.
46. Kaddu S, Hodl S, Soyer P. Histopathologic spectrum of psoriasis. *Acta Dermatovenerologica* 1999;8:94-9.
47. Ragaz A, Ackerman AB. Evolution, maturation, and regression of lesions of psoriasis. New observations and correlation of clinical and histologic findings. *Am J Dermatopathol*. 1979;1(3):199-214.
48. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59(1):46-8.
49. Grover C, Chaturvedi KU, Reddy BS. Role of nail biopsy as a diagnostic tool. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(3):290-8.
50. Lavaroni G, Kokelj F, Pauluzzi P, Trevisan G. The nails in psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol*. 1994;186:113.
51. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AC, Neumaier W, Monticelo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):312-7.
52. Bloom R, Tosti A. The clinical features of nail psoriasis. In: Rigopoulos D, Tosti A. *Nail Psoriasis: From A to Z*. London: Springer; 2014:43-55.
53. Yesudian PD, de Berker DAR. Inflammatory nail conditions. Part 1: nail changes in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(1):9-15.
54. Haneke E. Non-infectious inflammatory disorders of the nail apparatus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7:787-97.
55. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(1):1-27.

56. Dehesa L, Tosti A. Treatment of inflammatory nail disorders. *Dermatol Ther.* 2012;25:525-34.
57. Tan ES, Chong WS, Tey HL. Nail Psoriasis: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:375-88.
58. Singh G. Nails in systemic disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77:646-51.
59. Farias DC, Tosti A, Chiacchio ND, Hirata SH. Dermoscopy in nail psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2010;85:101-3.
60. Grover C, Jakhar D. Onychoscopy: A practical guide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(5):536-49.
61. Iorizzo M, Dahdah M, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy of the hyponychium in nail bed psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:714-5.
62. Yorulmaz A, Aksoy GG. Dermoscopic Features of Nail Psoriasis: Revisited. *Skin Appendage Disord.* 2022;8(5):389-98.
63. Starace M, Alessandrini A, Piraccini BM. Dermoscopy of the Nail Unit. *Dermatol Clin.* 2021;39(2):293-304.
64. De Crignis G, Valgas N, Rezende P, Leverone A, Nakamura R. Dermatoscopy of onychomycosis. *Int J Dermatol.* 2014;53(2):97-9.
65. Fillus Neto J, Tchornobay AM. How the nail clipping helps the dermatologist. *An Bras Dermatol.* 2009;84(2):173-6.
66. Neves JM, Cunha N, João A, Lencastre A. Neutrophils in Nail Clipping Histology: A Retrospective Review of 112 Cases. *Skin Appendage Disord.* 2019;5(6):350-4.
67. Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):206-12.
68. Vidal D, Echeverria B, García-Gavín J, Comba Pérez-Pérez L. Ecografía aplicada al manejo de la patología de la una. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:60-6.
69. 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;20:21-4.
70. 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):1569-74.

71. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol.* 2009;48:682-94.
72. Zaias N. The nail in lichen planus. *Arch Dermatol.* 1970;101:264-71.
73. Peluso AM, Tosti A, Piraccini BM, Cameli N. Lichen planus limited to the nails in childhood: Case report and literature review. *Pediatr Dermatol.* 1993;10:36-9.
74. Nakamura RC, Costa MC. Dermatoscopic findings in the most frequent onychopathies: descriptive analysis of 500 cases. *Int J Dermatol.* 2012;51(4):483-5
75. Brauns B, Stahl M, Schön MP, Zutt M. Intralesional steroid injection alleviates nail lichen planus. *Int J Dermatol.* 2011;50(5):626-7.
76. Hanno R, Mathes BM, Krull EA. Longitudinal nail biopsy in evaluation of acquired nail dystrophies. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:803-9.
77. Grover C, Reddy BS, Uma Chaturvedi K. Diagnosis of nail psoriasis: Importance of biopsy and histopathology. *Br J Dermatol.* 2005;153:1153-8.
78. Kharghoria G, Grover C, Bhattacharya SN, Sharma S. Histopathological evaluation of nail lichen planus: A cross-sectional study. *J Cutan Pathol.* 2021;48(1):11-7.
79. Pasch MC. Nail psoriasis: a review of treatment options. *Drugs.* 2016; 76: 675–705.
80. Saner MV, Kulkarni AD, Pardeshi CV. Insights into drug delivery across the nail plate barrier. *J Drug Target.* 2014;22:769-89.
81. Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *Psoriasis.* 2017;16(7):51-63.
82. Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, Daniel CR 3rd, Di Chiacchio N, Gregoriou S, *et al.* Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin disease: a dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 81(1): 228–40
83. Lindqvist T, Salah LA, Gillstedt M, Wennberg AM, Osmancevic A. Methotrexate Management in Psoriasis: Are We Following the Guidelines? *Acta Derm Venereol.* 2018;98(4):449-51.
84. Brownstone ND, Hong J, Mosca M, Haderl E, Liao W, Bhutani T, *et al.* Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biologics.* 2021;15:39-51.
85. Stewart CL, Rubin AI. Update: nail unit dermatopathology. *Dermatol Ther.* 2012;25(6):551-68.

86. Grover C, Bansal S. Nail Biopsy: A User's Manual. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(1):3-15.
87. Grover C, Khandpur S, Reddy BS, Chaturvedi KU. Longitudinal nail biopsy: Utility in 20-nail dystrophy. *Dermatol Surg.* 2003;29:1125-9.
88. Richert B, Haneke E, Di Chiacchio N. Cirurgia do leito ungueal. In: Di Chiacchio N, Haneke E, Richert B. *Cirurgia da Unha.* Rio de Janeiro: Di livros; 2010:55-8.
89. Jellinek NJ. Nail surgery: practical tips and treatment options. *Dermatol Ther.* 2007;20(1):68-74.
90. Haneke E. Surgical therapy of acral und subungual melanomas. In: Rompel R, Petres J. *Surgical and Oncological Dermatology, Proc Surg Oncol Dermatol.* Berlin: Springer; 1999:210-4.
91. Haneke E, Baran R. "Longitudinal melanonychia". *Dermatologic Surgery.* 2001;27(6):580-4.
92. Di Chiacchio N, Loureiro WR, Michalany NS, Kezam Gabriel FV. Tangential Biopsy Thickness versus Lesion Depth in Longitudinal Melanonychia: A Pilot Study. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:353864.
93. Reinig E, Rich P, Thompson CT. How to submit a nail specimen. *Dermatol Clin.* 2015;33(2):303-7.
94. George R, Clarke S, Ioffreda M, Billingsley, E. Marking of nail matrix biopsies with ink aids in proper specimen orientation for more accurate histologic evaluation. *Dermatol Surg.* 2008;34(12):1705-6.
95. Kovich OI, Soldano AC. Clinical pathologic correlations for diagnosis and treatment of nail disorders. *Dermatol Ther.* 2007;20(1):11-6.
96. Richert B, Theunis A, Norrenberg S, André J. Tangential excision of pigmented nail matrix lesions responsible for longitudinal melanonychia: evaluation of the technique on a series of 30 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):96-104.
97. Ocampo-Garza J, Di Chiacchio NG, Dominguez-Cherit J, Fonseca Noriega L, Di Chiacchio N. Submitting tangential nail-matrix specimens. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):133-4.
98. Alam M, Moossavi M, Ginsburg I, Scher RK. A psychometric study of patients with nail dystrophies. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(6):851-6.

99. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Reumatologia*. 2017;55:131–5.
100. Belasco J, Wei N. Psoriatic arthritis: what is happening at the joint? *Rheumatol Ther*. 2019;6:305–15.
101. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Rich P, Bakewell CJ. Nail Psoriasis: Diagnosis, Assessment Treatment Options, and Unmet Clinical Needs. *J Rheumatol*. 2021;48:1208-20.
102. Armesto S, Esteve A, Coto-Segura P, Drake M, Galache C, Martínez-Borra J, *et al*. Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:365-72.
103. Canal-García E, Bosch-Amate X, Belinchón I, Puig L. Nail Psoriasis. Psoriasis ungueal. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(5):481-90.
104. Wlodek C, Lecerf P, Andre J, Ruben BS, de Berker D. An international survey about nail histology processing techniques. *J Cutan Pathol*. 2017;44(9):749-56.
105. Audry C, Laurentier C. Generalized psoriasis not affecting an old scar. *Bulletin de la Societe frangaise de dermatologie et de syphiligraphie*.1924;31:453.
106. Grekin DA, Van Scott EJ. Dermal role and controls in psoriasis. *Arch Dermatol*. 1973;108(3):425.
107. Eyre RW, Krueger GG. Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis, and its relation to disease activity: Koebner and 'reverse' Koebner reactions. *Br J Dermatol*. 1982;106(2):153-9.
108. Olson ES. Abrasive treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 1972;105(2):2-293.
109. Gold MH, Roenigk HH Jr. Surgical treatment of psoriasis: a review including a case report of dermabrasion of hypertrophic psoriatic plaques. *J Dermatol Surg Oncol*. 1987;13(12):1326-31.
110. Shamsadini S, Varesvazirian M, Shamsadini A. Cryotherapy as a treatment for psoriasis. *Dermatol Online J*. 2005;11(2):21.
111. Kaul S, Singal A, Grover C, Sharma S. Clinical and histological spectrum of nail psoriasis: A cross-sectional study. *J Cutan Pathol*. 2018;45(11):824-30.

112. Natarajan V, Nath AK, Thappa DM, Singh R, Verma SK. Coexistence of onychomycosis in psoriatic nails: a descriptive study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(6):723.
113. Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E, Gospodinov D, Mateev G. Onychomycosis in patients with psoriasis—a multicentre study. *Mycoses.* 2012;55:143-7.
114. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Pathol.* 2009;90:232–48.
115. Li J, Hou H, Zhou L, Wang J, Liang J, Li J, *et al.* Increased angiogenesis and migration of dermal microvascular endothelial cells from patients with psoriasis. *Exp Dermatol.* 2021;30:973–81.
116. Meier TO, Kovacicova L, Huggenberger R, Navarini AA, Gitzelmann G, Amann-Vesti BR. Increased permeability of cutaneous lymphatic capillaries and enhanced blood flow in psoriatic plaques. *Dermatology.* 2013;227:118–25.

8. APÊNDICE

Autorização da Editora da revista Anais Brasileiros de Dermatologia para inclusão do artigo publicado na presente tese.

| | | | |
|------------------------------|---|--|--|
| DIRETORIA 2023 - 2024 | |  <p>SOCIETATE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA Afiliada à Associação Médica Brasileira</p> |  /SociedadeBrasileiradeDermatologia/  /dermatologiasbd/  /SBDONLINE |
| Presidente | Heitor de Sá Gonçalves CE | | |
| Vice-Presidente | Carlos Baptista Barcai RJ | | |
| Secretária Geral | Francisca Regina Oliveira Carneiro PA | | |
| Tesoureiro | Márcio Soares Serra RJ | | |
| 1ª Secretária | Rosana Lazzarini SP | | |
| 2ª Secretária | Fabiane Andrade Mulinari Brenner PR | | |

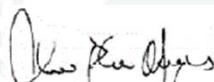
COMPROMISSO E AÇÃO!

Rio de Janeiro, 30 de abril, 2024.

Prezada Dra. Laura Bertanha,

Quanto a solicitação de autorização para utilização do artigo que foi publicado nos Anais Brasileiros de Dermatologia Vol. 99(1) 139-141, janeiro de 2024 por Laura Bertanha, Cristina Diniz Borges Figueira de Mello, Ingrid Iara Damas, Rafael Fantelli Stelini, Maria Letícia Cintra, Nilton Gioia Di Chiacchio., gostaríamos de informar que a permissão é concedida, no entanto deve apenas constar no documento uma linha visível de crédito cedido para reuso.

Att.,



Dr. Silvio Alencar Marques

Editor Científico dos Anais Brasileiros de Dermatologia



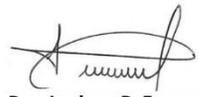
Dra. Ana Maria Roselino

Editora Associado



Dr. Hiram Laranjeira de Almeida Jr

Editor Associado



Dra. Luciana P. Fernandes Abbade

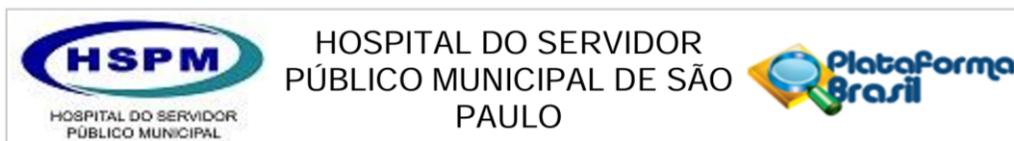
Editora Associado

+ 55 21 2253 6747

sbd@sbd.org.br
www.sbd.org.br

Av. Rio Branco, 39 /17ª e 18ª andares - Centro
CEP 20090-003
Rio de Janeiro - RJ - Brasil

9. ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da unidade ungueal nas onicopatias: proposta de inclusão em *Solanum tuberosum* de amostra obtida por excisão tangencial- estudo prospectivo

Pesquisador: Maria Leticia Cintra

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48711821.0.3001.5442

Instituição Proponente: Hospital do Servidor Público Municipal

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.106.344

Apresentação do Projeto:

Conforme referido em PB_ INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO "Estudo da unidade ungueal nas onicopatias: proposta de inclusão em *Solanum tuberosum* de amostra obtida por excisão tangencial- estudo prospectivo" serão utilizados espécimes cirúrgicos obtidos em biópsias por excisão tangencial ungueal realizadas no Hospital Servidor Público Municipal de São Paulo, com indicação precisa do procedimento e com consentimento do paciente. Estima-se um n de cinco pacientes. O material coletado será processado e examinado no laboratório de anatomia patológica localizado no 2º andar do HC da Unicamp. Será utilizado *Solanum tuberosum* (batata inglesa) previamente fatiada e embebida em formalina a 10%. A batata deve estar em formalina no máximo por 30 dias, pois após este período ela pode amolecer e não mais conter de maneira firme o material. Será cortada uma fatia de 0,3 cm de espessura, que caiba no cassete histológico. Os pesquisadores utilizarão um corte com navalha na superfície da batata, sem alcançar a sua profundidade. Será encaixado, então, neste sulco o espécime cirúrgico obtido por excisão longitudinal. Será colocado, então, a batata envolvendo o espécime cirúrgico no papel filtro, e, em seguida no cassete histológico e na formalina 10%. Após serão incluídos na parafina o conjunto batata e material cirúrgico. Desta forma, o histotecnologista não experimentará qualquer dificuldade sobre como orientar a amostra, porque tanto o espécime como o tubérculo serão incluídos, cortados e corados em conjunto. Serão avaliados qualitativamente e de forma descritiva as seguintes variáveis: se esta técnica facilitou a orientação do material, se o corte foi adequado,

Endereço: Rua Castro Alves, 60 - Espaço Cultural

Bairro: Aclimação

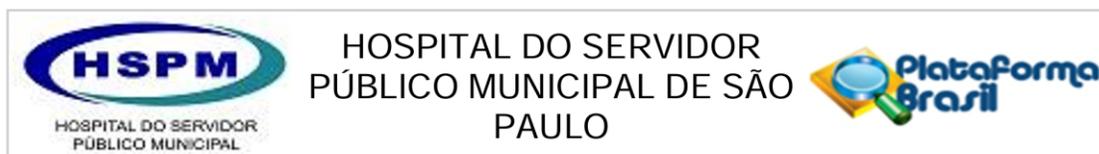
CEP: 01.532-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3397-7725

E-mail: hspm.cep@gmail.com



Continuação do Parecer: 5.106.344

se foi possível avaliar as características histológicas do material e realizar o diagnóstico histopatológico. Os dados serão encaminhados para análise estatística.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar uma nova técnica de preparo do material proveniente de biópsia ungueal tangencial desde o pós-operatório imediato até a sua análise no laboratório de anatomia patológica, com os seguintes objetivos: 1. Manter a peça fina e delicada de forma plana e fixa, durante o transporte da sala cirúrgica ao laboratório, para que ela não se desloque ou se dobre no frasco de formalina; 2. Processar o conjunto batata-peça unido durante a fixação, inclusão em parafina e seccionamento; 3. Facilitar a análise histopatológica do material proveniente de biópsia tangencial ungueal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores informam que os riscos são os inerentes ao procedimento cirúrgico, tais como sangramento, dor, infecção local e formação de cicatrizes. Porém o estudo não mudará a técnica ou a indicação cirúrgica. O desconforto gerado será pelo procedimento cirúrgico, que não é objeto deste estudo, e inclui a dor no momento da anestesia local e no pós-operatório. Serão prescritas medicações e orientações para minimizá-los. Os riscos envolvidos são de infecções e cicatrizes no pós-operatório.

Os autores relatam que os benefícios indiretos do acondicionamento na batata permitirá um manejo mais cuidadoso do material obtido na biópsia e a análise de vários cortes aumenta a expectativa de um resultado histológico mais preciso, superando o risco de ter um volume menor de tecido para reserva. Além disso, relatam poder ajudar outros pacientes a terem suas biópsias melhor analisadas com menor risco de dano ao material coletado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A investigação proposta não modifica a indicação ou técnica cirúrgica realizada, mas sugere uma nova forma de acondicionar o tecido íntegro para sua melhor análise histopatológica. Serão utilizados espécimes cirúrgicos obtidos em biópsias por excisão tangencial ungueais realizada no Hospital Servidor Público Municipal de São Paulo. O material coletado será processado e examinado no laboratório de anatomia patológica, localizado no 2º andar do HC da Unicamp. Desta forma, as prerrogativas quanto ao cumprimento da Portaria nº 2.201, 14 de setembro de 2011, que estabelece as Diretrizes Nacionais para Biorrepositório e Biobanco de material Biológico Humano com Finalidade de Pesquisa, foram avaliadas em Parecer Consubstanciado do CEP

Endereço: Rua Castro Alves, 60 - Espaço Cultural

Bairro: Aclimação

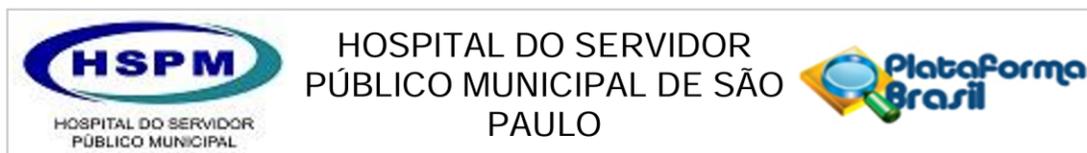
UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 01.532-000

Telefone: (11)3397-7725

E-mail: hspm.cep@gmail.com



Continuação do Parecer: 5.106.344

UNICAMP- Campus Campinas, sob o CAAE: 48 711821.0.0000.5404.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está em forma de convite, constam os objetivos, justificativa da pesquisa, os riscos, os benefícios, o contato do CEP da UNICAMP e do HSPM, bem como o contato particular do pesquisador responsável. Recomenda-se retirar nos desconfortos e riscos " o risco associado ao estudo será o de analisar mais pedaços (cortes) do material , restando menos volume tecidual reserva" uma vez que não se trata de risco ao participante da pesquisa.

Termo de anuência institucional e formulário de cadastro de pesquisa adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com as seguintes recomendações:

- 1- Atualização do cronograma de pesquisa.
- 2- Adequar os desconfortos e riscos.
- 3- Cumprir a Portaria nº 2.201, de 14 de setembro de 2011, que estabelece as Diretrizes Nacionais para Biorrepositório e Biobanco de material Biológico Humano com Finalidade de Pesquisa, Parecer Consubstanciado do CEP UNICAMP- Campus Campinas, sob o CAAE: 48 711821.0.0000.5404. Lembramos que:
 - o participante da pesquisa deve receber uma via do TCLE, na íntegra, por ele assinado.
 - o participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização e sem prejuízo ao seu cuidado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|----------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1816547.pdf | 27/10/2021 17:36:41 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEbatataok.pdf | 06/10/2021 10:09:19 | Maria Leticia Cintra | Aceito |
| Outros | CADASTRODEPROJETOhspm.pdf | 06/10/2021 10:07:23 | Maria Leticia Cintra | Aceito |
| Outros | cartadeanuenciaHSPM.pdf | 06/10/2021 10:04:27 | Maria Leticia Cintra | Aceito |

Endereço: Rua Castro Alves, 60 - Espaço Cultural

Bairro: Aclimação

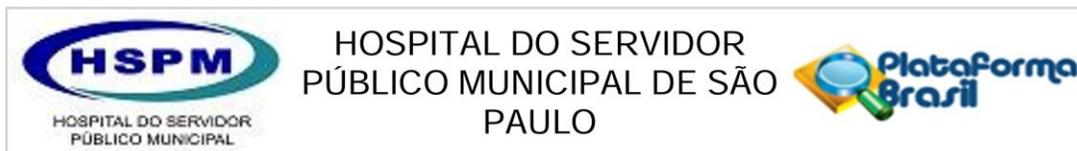
UF: SP

Telefone: (11)3397-7725

Município: SAO PAULO

CEP: 01.532-000

E-mail: hspm.cep@gmail.com



Continuação do Parecer: 5.106.344

| | | | | |
|---|---|------------------------|----------------------|--------|
| Outros | CARTARESPOSTACEP.pdf | 13/08/2021 10:11:23 | Maria Letícia Cintra | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEBATATAcorrigidofinal.pdf | 13/08/2021 10:10:35 | Maria Letícia Cintra | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | tecnicanovadeinclusaofinal.pdf | 16/06/2021 13:18:20 | Maria Letícia Cintra | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | regulamentodebiorrepositoriofinalLe.pdf | 15/06/2021 14:49:13 | Maria Letícia Cintra | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 16 de Novembro de 2021

Assinado por:
Fernanda Julio Barbosa Campos
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Castro Alves, 60 - Espaço Cultural
Bairro: Aclimação **CEP:** 01.532-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3397-7725 **E-mail:** hspm.cep@gmail.com



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BIÓPSIA POR EXCISÃO TANGENCIAL PARA DIAGNÓSTICO DE PSORÍASE

Pesquisador: Maria Letícia Cintra

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55474521.1.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.286.003

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

INTRODUÇÃO

A unha produz sinais clínicos limitados para diferentes tipos de agressão. A onicólise e a hiperqueratose subungueal por exemplo, podem ser manifestações de diferentes doenças como o Líquen plano, onicomucose ou psoríase ungueal.1A psoríase é uma dermatose inflamatória crônica associada a fatores genéticos e ambientais, que afeta 1-2% da população mundial. O acometimento das unhas ocorre em 10–50% dos pacientes com psoríase, particularmente naqueles com artrite, e cerca de 1–5% dos pacientes tem acometimento ungueal isolado.6Desordens da matriz ungueal se manifestam como defeitos da lâmina ungueal, como pittings, afinamento, onicorrexe, pontos vermelhos na lúnula e leuconíquia verdadeira. O acometimento do leito ungueal, por sua vez, produz o sinal da 'mancha de óleo' ou 'mancha salmão', hiperqueratose subungueal, onicólise e hemorragias em estilhaços. Pittings, onicólise e hiperqueratose subungueal são os achados mais comuns.7 (Tabela 1)O diagnóstico diferencial do pitting ungueal inclui sarcoidose, pênfigo, alopecia areata, eczema e síndrome de Reiter.8 A leuconíquia longitudinal é vista também na doença de Darier. As hemorragias em estilhaço em várias unhas podem indicar outras desordens sistêmicas como endocardite bacteriana, artrite reumatoide,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

malignidades, lúpus eritematoso e síndrome antifosfolípide.⁹ A onicólise pode ocorrer por anemia, hipertireoidismo e infartos periféricos. A hiperqueratose subungueal também ocorre na onicomiose, traumas e ictioses congênitas.⁹ O diagnóstico clínico pode ser corroborado pelo uso do dermatoscópio, possibilitando melhor visualização do halo eritematoso junto à onicólise. Além disso pode evidenciar capilares dilatados, alongados e tortuosos, com distribuição irregular, na topografia do hiponíquio, em pacientes com onicólise isolada ou leve hiperqueratose do leito ungueal.¹⁰ No caso de dificuldade diagnóstica clínico- dermatoscópica, se faz necessária a biópsia ungueal, com estudo anatomopatológico. As características histopatológicas diagnósticas da psoríase se limitam às camadas mais superficiais da pele e unha, sendo evidentes na camada córnea ou placa ungueal, camada espinhosa e derme papilar.¹ (Tabela 2) Há semelhanças histopatológicas entre a psoríase ungueal e a cutânea, como a inflamação neutrofílica, hiperplasia psoriasiforme da epiderme e capilares dilatados, tortuosos e inflamados na derme papilar.¹ No entanto, a psoríase manifesta certas características distintas na unidade ungueal. O hiponíquio perde sua camada granular normalmente presente, e a matriz ungueal e o leito ungueal desenvolvem uma camada granular (hipergranulose). A presença desta camada granular pode ser explicada com base na metaplasia do epitélio do leito ungueal. Devido à inflamação, o padrão de queratinização onicolemal se reverte para um padrão epidérmico de diferenciação, com a formação da camada granular. Esta mudança histopatológica pode ser apreciada em uma série de doenças das unhas, incluindo a psoríase, onicomiose e o líquen plano. A hiperqueratose é leve a moderada, com crostas séricas proeminentes e hemorragias na camada granulosa. A espongirose é uma característica comum da psoríase ungueal porque, em havendo dificuldade para a eliminação do material exsudado dos vasos dilatados presentes no topo das papilas, dada a presença das unhas, o "soro" se acumula. Papilomatose e hiperplasia epidérmica são evidentes. Os focos da paraqueratose podem estar presentes na lâmina ungueal dorsal, intermediária ou ventral, produzindo pitting, leuconíquia verdadeira ou onicólise, respectivamente. Quando ocorre acometimento de toda a matriz pode haver distrofia acentuada. A mancha de óleo é a manifestação clínica da paraqueratose compacta com serosidade e acantose sob a placa ungueal, enquanto a mancha salmão é devida à presença de placa psoriásica no leito ungueal.⁸ A alteração histológica mais comum observada por Grover et al foi hiperqueratose com áreas paraqueratóticas, principalmente confinadas à parte distal do leito ungueal e hiponíquio (91%).³ Hanno et al. propôs critérios diagnósticos histológicos de psoríase ungueal. A presença de neutrófilos no epitélio do leito ungueal e nas escamas paraqueratóticas aderidas à placa ungueal são os critérios maiores.⁴

Existem quatro critérios menores: a presença de hiperqueratose com paraqueratose, serosidade na

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

camada córnea, mudanças focais na camada granular e hiperplasia psoriasiforme do epitélio do leito ungueal, com dilatação de vasos sanguíneos subepiteliais. O diagnóstico de psoríase requer a presença de um critério maior com ou sem critério menor (Tabela 3).⁴ Como a onicomicose pode mostrar características semelhantes, Grover et al. sugeriu que a ausência de fungos, à reação histoquímica pelo PAS deve ser incluída como um critério principal para o diagnóstico de psoríase ungueal.³ Como a psoríase ungueal pode afetar a qualidade de vida do paciente e levar a um prejuízo funcional significativo, o seu reconhecimento e tratamento são primordiais. Os tratamentos tópicos podem ser tentados, mas são geralmente pouco eficientes. As terapias intralesionais com corticoide e metotrexato têm boa resposta, porém são dolorosas e difíceis de realização se múltiplas unhas são acometidas.¹¹ Terapias sistêmicas, incluindo agentes biológicos, demonstraram o melhor resultado em comparação com outras modalidades terapêuticas. Contudo, pelo custo alto e maiores riscos de efeitos colaterais, devem ser reservados para pacientes com doença ungueal acentuada e generalizada, que não melhoraram com outras terapias.⁸

A BIÓPSIA UNGUEAL Atualmente as técnicas mais utilizadas para a obtenção de biópsias da unha são por punch 3mm ou biópsia longitudinal, com amostras que se aprofundam até o plano ósseo.¹ A técnica longitudinal é realizada quando se deseja obter uma amostra de toda a unidade ungueal: prega proximal, matriz, leito e hiponíquio. Uma incisão na extremidade lateral da unha é feita através da lâmina ungueal, leito, matriz e prega ungueal proximal até o plano ósseo (Fig. 1). A segunda incisão paralela à inicial, distando no máximo 3mm da primeira, é feita na prega ungueal lateral. O tecido entre as duas incisões é removido e então sutura-se o defeito resultante.⁴ As complicações esperadas incluem sangramento, infecção secundária, cicatriz do leito ungueal, onicólise, redução na largura da unha, desalinhamento do eixo da unha e crescimento de espículas.² A técnica por punch pode ser realizada em qualquer área do aparelho ungueal. Realiza-se ou não a avulsão parcial da placa. Expõe-se então a área a ser biopsiada e se utiliza o punch 3mm rodando até o plano ósseo, corta-se a base do fragmento com tesoura íris afiada. O defeito resultante não requer sutura. Na região do leito a biópsia raramente gera distrofia, porém pode resultar em onicólise. Na região da matriz proximal existe risco de onicodistrofia mesmo com punch 3mm, principalmente em crianças nas quais os dedos são pequenos.¹² Mesmo obtendo-se o espécime com a técnica longitudinal, há dificuldade no diagnóstico das doenças inflamatórias. Hanno et al encontrou achados histológicos que permitiam diagnóstico nosológico específico em apenas 40% dos casos estudados. Dos 6 pacientes com suspeita clínica de psoríase e dos 7 sugestivos de líquen plano, em apenas 4 e 3 pacientes, respectivamente, os diagnósticos foram confirmados. Nos demais foram encontradas apenas alterações eczematosas.⁴ Grover et al estudou

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

42 pacientes com diagnóstico clínico de psoríase ungueal, coletando as amostras pelas técnicas longitudinal e por punch, e alcançou uma correlação clínico- patológica em 54%.³ Como a clínica e a histopatologia podem não ser específicas para o diagnóstico do líquen plano e psoríase ungueais não podemos afirmar se os casos não diagnosticados eram outros processos nosológicos ou se foi uma questão de amostragem. Neste caso se houvesse representação de maior extensão de tecido o diagnóstico poderia ser obtido em um número maior de pacientes. Relata-se como causas da dificuldade do diagnóstico histológico das doenças inflamatórias ungueais a técnica cirúrgica, o processamento do material e a falta de familiaridade dos dermatopatologistas com a interpretação de amostras de unhas.^{3,4} Não há, até o momento, descrição na literatura de biópsia por excisão tangencial para o diagnóstico de doenças inflamatórias ungueais. A biópsia tangencial, descrita por Haneke em 1999, permite completa remoção da área afetada pela melanoníquia, sem causar distrofia permanente.^{13,14} Em estudo piloto, Di Chiacchio et al realizou biópsia tangencial da matriz ungueal de 22 pacientes com melanoníquia longitudinal e obteve espécimes com espessura suficiente para o diagnóstico diferencial entre hipermelanose, lentigo, nevo e melanoma in situ, todas com alterações histopatológicas restritas à epiderme ou parte superior da derme.⁵ O procedimento resultou em amostras com uma espessura média de 0,59 mm, enquanto, no histopatológico, a média da espessura das áreas afetadas era de 0,08 mm. Assim, a espessura da amostra era 7,35 vezes maior do que a da lesão. Os autores também verificaram que o procedimento gerava agressão mínima da matriz, com excelente resultado estético.⁵ Com esta técnica pode-se obter uma amostra de largura maior que a do punch de 3mm e de menor profundidade. Isto poderia facilitar a avaliação dos achados diagnósticos de doenças com alterações histopatológicas superficiais (aqueles que afetam a epiderme e a derme superficial), como a psoríase, poupando tecido profundo e reduzindo o risco de oncodistrofias cicatríciais. Desta forma propomos um estudo para avaliar se a biópsia por excisão tangencial seria capaz de determinar o diagnóstico da psoríase ungueal. Nos ambulatórios de unha dos Hospital do Servidor Público Municipal e do HC-Unicamp são atendidos pacientes com distrofia ungueal sugestiva de etiologia inflamatória do grupo da psoríase comportando diagnóstico diferencial com outros processos dos quais precisam ser distinguidos para tratamento específico. A principal limitação de um trabalho prospectivo é a obtenção de um número de sujeitos que possibilite significância estatística. Por outro lado, a padronização das variáveis permite a obtenção de resultados mais fidedignos. Coletando-se material destes dois serviços, acreditamos que num prazo oportuno, será possível obter amostra adequada para análise.

Hipótese:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

A biópsia de excisão tangencial nas doenças inflamatórias ungueais permitiria a obtenção de um espécime mais representativo na lateralidade, poupando-se o tecido profundo. Desta forma pretende-se aumentar a chance diagnóstica, visto que as alterações histopatológicas da psoríase se encontram na epiderme e derme superficial, com menor morbidade.

Metodologia Proposta:

Trata-se de trabalho prospectivo descritivo. Antes do seu início, o projeto será encaminhado para o comitê de ética em pesquisa de ambos os hospitais (HSPM e Unicamp). Serão selecionados pacientes do ambulatório de Dermatologia do HSPM e do HC- Unicamp com diagnóstico de psoríase vulgar e suspeita clínica de psoríase ungueal, sem tratamento sistêmico. Os pacientes serão informados sobre o risco de onicodistrofias e deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Haverá documentação fotográfica dos achados clínicos e dermatoscópicos ungueais. A unha selecionada será a de acometimento mais proeminente, dando-se preferência para a realização do procedimento no leito se houver sinais clínicos de acometimento misto matriz e leito (Tabela 1). Será realizada a técnica cirúrgica asséptica, com bloqueio anestésico distal sem vasoconstritor e uso de garrote. Procederemos à avulsão ungueal, com descolamento por lâmina de bisturi número 15, para não ocorrer desgarramento do epitélio na placa ungueal, e excisão tangencial na região do leito ou matriz ungueal, de acordo com o quadro clínico do paciente (Tabela 1). Por fim, a placa será recolocada e suturada como curativo biológico, retirando-se o garrote e realizando-se o curativo oclusivo. Utilizaremos um papel cartão com diagrama ungueal desenhado para orientação correta do material e posterior imersão do conjunto em frasco com formalina a 10%.^{15,16} Será indicada a melhor maneira de secção pela dermatopatologista responsável. O paciente será orientado a realizar limpeza local a partir de 48 horas do procedimento, usar analgésicos e antibiótico pelo período de 7 dias, e os pontos serão removidos em 14 dias. O paciente será acompanhado por um período de 6 a 12 meses até o crescimento ungueal completo. Será avaliada a presença de complicações como sangramento, infecção secundária, cicatriz do leito ungueal, onicólise na área biopsiada e alterações da formação da placa ungueal. Serão comparados os diagnósticos clínicos e histopatológicos para avaliar a sua correlação.

Critério de Inclusão:

- Pacientes com diagnóstico clínico de psoríase vulgar sem tratamento sistêmico;
- Suspeita clínica de psoríase da unidade ungueal com negatividade para fungos ao método de clipping ungueal associado à coloração pelo PAS;

Critério de Exclusão:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

- Pacientes que se recusem a realizar a biópsia ou a participar do estudo;
- Pacientes com distúrbios psiquiátricos que inviabilizassem a realização do procedimento;
- Pacientes com história de doença vascular periférica ou discrasia sanguínea importante;
- Processo infeccioso agudo do aparelho ungueal.

Metodologia de Análise de Dados:

Avaliaremos qualitativamente e de forma descritiva as seguintes variáveis: se foi possível avaliar as características histológicas do material e realizar o diagnóstico histopatológico, descrever os achados histológicos segmentados por região anatômica e avaliar a morbidade da cirurgia. Os dados serão encaminhados para análise estatística. **Desfecho Primário:**

Espera-se que a biópsia tangencial possibilite avaliação de espécime mais representativo facilitando o diagnóstico histológico de psoríase ungueal.

Desfecho Secundário:

Espera-se que haja menor morbidade pós operatória do que as técnicas atuais de biópsia por punch e excisão longitudinal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar se a técnica de excisão tangencial é suficiente para a obtenção do diagnóstico histopatológico da psoríase.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar a aplicação prática do procedimento na psoríase ungueal;
2. Avaliar a morbidade associada à técnica;
3. Descrever os achados histológicos segmentados por região anatômica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos inerentes ao procedimento cirúrgico serão sangramento, dor, infecção local e formação de cicatrizes. O procedimento será feito de forma asséptica, por cirurgião ungueal especializado, com garantia de analgesia e profilaxia de infecções para dirimir possíveis complicações.

Benefícios: O benefício do participante será o de poder ter o diagnóstico definitivo da sua alteração ungueal. E principalmente o benefício indireto de aumentar a expectativa de um resultado histológico mais preciso nas biópsias de doenças inflamatórias ungueais, já que propomos um novo método padrão de biópsia de um espécime de maior tamanho e menor profundidade, permitindo a análise de vários cortes com menor morbidade.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa intitulado "BIÓPSIA POR EXCISÃO TANGENCIAL PARA DIAGNÓSTICO DE PSORÍASE UNGUEAL", cuja Pesquisadora responsável é Maria Letícia Cintra com as colaborações dos pesquisadores participantes Nilton Di Chiacchio, Cristina Diniz Borges Figueira de Mello e Laura Bertanha. A pesquisa foi enquadrada na Área Ciências da Saúde e embasará a dissertação de mestrado do pesquisadora Laura Bertanha. A Instituição Proponente é o Hospital de Clínicas da UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 200,00 (duzentos reais) e o cronograma apresentado contempla início do estudo para 08/02/2022, com término em 20/12/2022. A pesquisa contempla a participação da instituição coparticipante Hospital do Servidor Público Municipal. Serão selecionados 15 pacientes do ambulatório de Dermatologia do HSPM e do HC- Unicamp com diagnóstico de psoríase vulgar e suspeita clínica de psoríase ungueal, sem tratamento sistêmico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo abaixo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Recomendações:

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

De acordo com carta circular da CONEP intitulada "ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)" publicada em 09/05/2020, referente ao item II. "Orientações para Pesquisadores":

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.
- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID-19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep.
- Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1- Quanto ao documento anexado "TCLEbiopsiatangencialpso.pdf 27/10/2021 16:30:38":

1.1. No item "DESCONFORTOS E RISCOS" complementar com as seguinte informações que foram descritas no projeto detalhado: "Os riscos inerentes ao procedimento cirúrgico serão sangramento, dor, infecção local e formação de cicatrizes. O procedimento será feito de forma asséptica, por cirurgião ungueal especializado, com garantia de analgesia e profilaxia de infecções para dirimir possíveis complicações.".

Resposta:: No item "DESCONFORTOS E RISCOS" complementamos com as informações sugeridas: "Os riscos inerentes ao procedimento cirúrgico serão sangramento, dor, infecção local e formação de cicatrizes. O procedimento será feito de forma asséptica, por cirurgião ungueal especializado, com garantia de analgesia e profilaxia de infecções para dirimir possíveis complicações." (vide documento anexo)

Análise:PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. Item "Benefícios": Os pesquisadores devem descrever os benefícios diretos para os participantes da pesquisa. Seja claro, simples e direto. Evite exagerar benefícios e vantagens potenciais. Não tente "convencer" o potencial participante da pesquisa. O que se espera é o esclarecimento, não o "convencimento". Não cite como benefícios os possíveis resultados da pesquisa (que podem não vir a ocorrer) nem tratamentos que independem da participação na pesquisa. Lembramos que a única maneira de amenizar o fato do participante não ter benefícios

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

diretos com o estudo é informar diretamente e adequadamente isto a ele e relatando os benefícios indiretos, para que possa decidir livremente se participará ou não.

Resposta:No Item "Benefícios" ajustamos na seguinte maneira: A sua participação neste estudo não decorrerá em benefícios diretos a você. Porém, como benefício indireto, ao coletarmos uma amostra maior e mais superficial para exame do que as técnicas cirúrgicas atuais, existe a expectativa de um diagnóstico mais preciso com menos cicatrizes. Além disso, poderemos ajudar outros pacientes a terem novas alternativas de investigação das suas alterações ungueais. (vide documento anexo)

Análise:PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.3. No item "ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA" lê-se: "Você tem o direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário. Seu acompanhamento será mantido no ambulatório de unhas do HSPM, com acesso garantido ao resultado do seu exame e tratamento, mesmo que retire voluntariamente o seu consentimento.". Os participantes recrutados na Unicamp não têm esse direito? Solicitamos adequações.

Resposta:Decidimos entre os pesquisadores que os participantes da pesquisa serão exclusivamente de pacientes do ambulatório de unhas do HSPM e a análise histológica será na Unicamp, assim corrigimos o texto de métodos do estudo e mantivemos este ítem inalterado.

Análise:PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.4. No projeto detalhado consta que haverá documentação fotográfica dos achados clínicos e dermatoscópicos ungueais, mas no TCLE não é mencionada esta etapa. Além disso, caso os pesquisadores tenham a intenção de publicar as fotos, deverá inserir o documento de Autorização de uso de imagem e respectiva cessão de direitos (LEI N. 9.610/98)para que os participantes possam assinar para que suas fotos sejam disponibilizadas. Esta autorização podem ser contemplada no TCLE ou em documento a parte.

Resposta:Incluimos no texto do TCLE o seguinte trecho: (vide documento anexo) AUTORIZAÇÃO DO USO DE IMAGEM: Serão fotografadas as unhas doentes com e sem lente de aumento (dermatoscópio) para posterior correspondência dos achados clínicos e do exame no microscópio (histologia). Tais imagens poderão ser mostradas em aulas e revistas do meio acadêmico, garantindo-se a preservação do anonimato e a privacidade do participante de pesquisa ou de partes que o identifiquem. () AUTORIZO o(a) pesquisador(a) responsável, de forma gratuita e sem qualquer ônus, a utilização de minha imagem em meios acadêmicos e pedagógicos, quer em mídia

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

impressa (livros, catálogos, revista, jornal, entre outros) ou digital (periódicos acadêmicos divulgados nas mídias digitais). () AUTORIZO o registro de minha imagem para uso restrito nesta pesquisa, mas não autorizo a divulgação em meio público.

Análise:PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.5.De forma a garantir a integridade dos TCLE, os documentos devem apresentar a numeração das páginas. Solicita-se inserir a numeração das páginas, de forma a indicar, também, o número total de páginas, por exemplo: 1 de 2; 2 de 2. Solicita-se adequação.

Resposta:Realizada correção de acordo com o orientado (vide documento anexo)

Análise:PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.6. No item "ARMAZENAMENTO DE MATERIAL" adequar a frase "Favor assinalar se você permite o armazenamento do material coletado na sua biópsia da unha:" para "Favor assinalar se você permite ou não o armazenamento do material coletado na sua biópsia da unha:". Além disso, substituir o termo "paciente" por "participante da pesquisa" na frase: "Caso o paciente não consinta (...)".

Resposta:Realizada correção de acordo com o orientado (vide documento anexo)

Análise:PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.7. Inserir também o contato do CEP Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo .

Resposta:Realizada correção de acordo com o orientado (vide documento anexo), incluímos os dados a seguir: No CEP- HSPM na Rua castro Alves, 60. Aclimação; CEP 01532-000. São Paulo- SP. Telefone (11) 3397-7725 ou pelo e-mail: hspm.cep@gmail.com.

Análise:PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.8. Considerando a emergência sanitária decorrente da pandemia COVID-19, é condição para a condução dos projetos de pesquisa a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa. Considerando essa situação, solicita-se informar os cuidados que serão adotados para garantir a segurança dos participantes da pesquisa.

Resposta:Incluímos no texto do TCLE o seguinte trecho: (vide documento anexo) PANDEMIA POR COVID-19: Estou ciente de que nesse momento estamos vivendo uma situação de pandemia por

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

COVID- 19 e que há risco de contaminação durante o meu tratamento. Me comprometo a não comparecer ao hospital em caso de sintomas gripais ou contato com pessoa sabidamente contaminada nos últimos 14 dias. Serão tomados os seguintes cuidados pelo hospital para minimizar possíveis infecções: higienização do ambiente com disponibilização de álcool em gel, agendamento fracionado de consultas para evitar aglomerações, exigência do uso de máscara e busca ativa de casos sintomáticos, os quais serão encaminhados para o setor responsável.

Análise:PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao documento anexado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1849853.pdf 10/12/2021 14:04:02":

2.1. Uniformizar as informações referentes aos itens riscos , desconforto se benefícios conforme as adequações que foram solicitadas no TCLE.

Resposta:. Realizamos as correções sugeridas.

Análise:PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. O cronograma não está adequado conforme compromisso do pesquisador com a resolução 466/12 do CNS/MS, com a data de início da pesquisa posterior a aprovação do projeto pelo CEP. Neste caso, interessa o momento da coleta de dados ou seleção dos participantes. Revisão de literatura e outros itens relativos ao planejamento da pesquisa podem ser conduzidos antes da emissão do parecer do CEP.

Resposta:. Realizamos as correções sugeridas.

Análise:PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Quanto ao documento "biopsiatangencialpsoriaseungueal.pdf 28/10/2021 20:49:52": 3.1.Uniformizar as informações referentes aos itens riscos , desconforto se benefícios conforme as adequações que foram solicitadas no TCLE.

Resposta:. Realizamos as correções sugeridas.

Análise:PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|----------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1849853.pdf | 04/03/2022 18:49:42 | | Aceito |
| Outros | CARTARESPOSTAAOCEP.pdf | 04/03/2022 18:47:37 | Maria Leticia Cintra | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | biopsiatangencialparapso2.pdf | 04/03/2022 18:45:08 | Maria Leticia Cintra | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEshavepsoULTIMO.pdf | 04/03/2022 18:42:34 | Maria Leticia Cintra | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaderostopso.pdf | 10/12/2021 14:03:36 | Maria Leticia Cintra | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | termodainstituicaobiopsiapso.pdf | 15/11/2021 12:38:32 | Maria Leticia Cintra | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | biopsiatangencialpsoriaseungueal.pdf | 28/10/2021 20:49:52 | Maria Leticia Cintra | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | regulamentodebiorrepositorioshavepso.pdf | 28/10/2021 20:39:09 | Maria Leticia Cintra | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | carteirinhaUnicampLe.jpg | 27/10/2021 17:38:44 | Maria Leticia Cintra | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEbiopsiatangencialpso.pdf | 27/10/2021 16:30:38 | Maria Leticia Cintra | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.286.003

CAMPINAS, 11 de Março de 2022

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br