

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

**TRATAMENTO DE PSORÍASE UNGUEAL COM LASER DE CORANTE  
PULSADO**

JULIANO PERUZZO

Orientadora: Profª Tania F. Cestari

Dissertação de Mestrado

2015



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

**TRATAMENTO DE PSORÍASE UNGUEAL COM LASER DE CORANTE  
PULSADO**

JULIANO PERUZZO

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Tania F. Cestari

Co-orientadora:  
Dra Gabriela Maldonado

Colaborador:  
Dra Gabriela Czarnobay Garbin

Dissertação de Mestrado

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Peruzzo, Juliano

Tratamento de psoríase ungueal com laser de corante pulsado / Juliano Peruzzo. -- 2015. 69 f.

Orientadora: Tania Ferreira Cestari.  
Coorientadora: Gabriela Maldonado.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. psoríase. 2. psoríase ungueal. 3. psoríase das unhas. 4. laser de corante pulsado. 5. laser. I. Ferreira Cestari, Tania, orient. II. Maldonado, Gabriela, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho à minha mãe, Marilene, pelo amor e carinho incondicionais e por sempre ter deixado muito claro a importância do estudo. E que, apesar das dificuldades, com muita determinação e esforço, forneceu as bases para que eu conquistasse aquilo que quisesse.

Dedico também aos meus irmãos, Gauben e Alexandre, tão diferentes e tão iguais, por serem meus irmãos mais velhos, sempre me aconselhando, conversando e apoiando as minhas decisões.

Ao meu pai, Mario, pelo bom coração, cujos ensinamentos me fizeram e me fazem ser mais forte e mais humano.

Aos meus tios-avós, Rosalina e Genuino, por todo carinho que sempre tiveram comigo. Levarei-os sempre no coração.



## **Agradecimento**

À minha orientadora, chefe e amiga, Professora Tania Cestari, por ter sido minha inspiração profissional em muitos momentos, por me transmitir o entusiasmo da vida acadêmica e pelas oportunidades que me deu.

À minha amiga, colega e co-orientadora Dra Gabriela Maldonado, que possui minha gratidão por todo o conhecimento que me foi passado e minha admiração pela pessoa que é.

À minha colega e amiga Dra Juliana Catucci Boza, pelas oportunidades, pelo contagiante amor à dermatologia e pelo carinho que sempre teve comigo. Sem dúvidas não teria trilhado este caminho sem o seu apoio.

Às minhas preceptoras Dra Ane Simões Pires e Dra Isabel Palma Kuhl pelos ensinamentos em laser que me foram indispensáveis para a realização deste trabalho.

Aos meus colegas de residência e estimados amigos Renata Heck, Letícia Peres, Monike Vieira, Tatiana Berger, Fernanda Nazar, Thaís Cachafeiro, Clarissa Reinehr, Georgia Padulla, Timotio Dorn, Flavia Boff, Taiane Sawada, Mariana Tubone, Gabriela Escobar e, especialmente, Kelli Gomes pela amizade e pelo agradável convívio diário.

Ao meu amigo Dr Vitor Boschi pelo apoio nas horas mais difíceis, pelos conselhos e pelo auxílio fundamental na elaboração deste projeto.





## Resumo

**Introdução:** A psoríase é uma doença inflamatória crônica com prevalência estimada em 2% da população mundial. As alterações ungueais estão presentes em cerca de 50% dos casos e chegam a acometer até 80% dos pacientes em algum momento da vida. Elas costumam ser resistentes aos tratamentos convencionais e possuir caráter recidivante. O laser de corante pulsado (LCP) tem surgido como alternativa terapêutica.

**Objetivos:** Avaliar a eficácia do LCP na psoríase ungueal e o impacto do tratamento na qualidade de vida.

**Métodos:** Para este estudo foram selecionados quatorze pacientes com diagnóstico de psoríase das unhas provenientes do ambulatório de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou de clínicas privadas, tratados com aplicação do LCP com fluência de  $6\text{J}/\text{cm}^2$  e duração de pulso de 0,45ms nas unhas acometidas em sessões mensais por três meses e uma nova visita, para seguimento, após 90 dias era realizada. A avaliação objetiva dos resultados foi realizada pelo índice de gravidade da psoríase ungueal (NAPSI) e avaliação subjetiva através de registro fotográfico das unhas acometidas na primeira e na terceira sessões e 90 dias após a última sessão. O índice de qualidade de vida para dermatologia (DLQI) foi respondido na primeira e 90 dias após a última sessão.

**Resultados:** A mediana de melhora nas contagens do NAPSI total, do NAPSI do leito e do NAPSI da matiz ungueais foram, respectivamente, de 44,15% ( $P=0,002$ ), 50% ( $P=0,033$ ) e 65,1% ( $P=0,024$ ). Os pacientes apresentaram também melhora significativa no DLQI após o tratamento, com mediana de 40%.

**Conclusões:** O LCP pode ser considerado uma alternativa de tratamento para psoríase ungueal.

## Abstract

**Introduction:** Psoriasis is a chronic inflammatory disease with an estimated prevalence of 2% of the world population. The nail changes are present in about 50% of cases and affect up to 80% of patients at some point in life. Nail psoriasis is often refractory to conventional treatments. Pulsed dye laser (PDL) has emerged as an alternative therapy.

**Objectives:** To evaluate the efficacy of PDL in nail psoriasis and the impact of treatment on quality of life.

**Methods:** For this study, were selected eleven patients diagnosed with nail psoriasis from the Dermatology clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre or private clinics. PDL was applied in affected nails with fluency of  $6\text{J}/\text{cm}^2$  and pulse duration of 0,45ms in monthly sessions for three months. A follow-up visit after 90 days was done. The outcome assesment was made by the Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) and photographic records in the basement, in the third session and in the follow-up. The Dermatology Life Quality Index (DLQI) was answered in the baseline and in the follow-up.

**Results:** The median improvement in the scores of the overall NAPSI, nail bed NAPSI and nail matrix NAPSI were respectively 44.15% ( $P = 0.002$ ), 50% ( $P = 0.033$ ) and 65.1% ( $P = 0.024$ ). The patients also had significant improvement in DLQI after treatment with a median of 40%.

**Conclusions:** PDL can be considered an alternative treatment for nail psoriasis.

## Lista de Figuras

### Revisão Bibliográfica

- Figura 1. Alterações secundárias ao acometimento da matriz ungueal: leuconíquia (seta preta) e *pittings* em ambas unhas
- Figura 2. Alterações secundárias ao acometimento do leito ungueal: mancha salmão (seta preta), hemorragias em estilha (seta azul), hiperkeratose subungueal (seta verde) e onicólise distal vista em todas as unhas

### Artigo em Português

- Figura 1. Alterações secundárias ao acometimento da matriz ungueal: leuconíquia (seta preta) e *pittings* em ambas unhas
- Figura 2. Alterações secundárias ao acometimento do leito ungueal: mancha salmão (seta preta), hemorragias em estilha (seta azul), hiperkeratose subungueal (seta verde) e onicólise distal vista em todas as unhas
- Figura 3. Melhora quase completa das alterações ungueais (onicólise, leuconíquia e hiperkeratose subungueal), restando apenas pequena área com hemorragia em estilha
- Figura 4. Comparação global entre o basal e o seguimento, demonstrando melhora no aspecto global das unhas
- Figura 5. Gráfico *boxplot* da pontuação do NAPSI ao longo do tratamento
- Figura 6. Gráfico *boxplot* da pontuação do NAPSI do leito ao longo do tratamento
- Figura 7. Gráfico *boxplot* da pontuação do NAPSI da matriz ao longo do tratamento
- Figura 8. Avaliação subjetiva da evolução das alterações ungueais através do registo fotográfico pré e pós-tratamento

- Figura 9. Gráfico *boxplot* do DLQI antes e após o tratamento

### **Artigo em Inglês**

- Figure 1. Changes secondary to the involvement of the nail matrix: leukonychia (black arrow) and pittings in both nails

- Figure 2. Changes secondary to the involvement of the nail bed: salmon spot (black arrow), splinter hemorrhages (blue arrow), subungual hyperkeratosis (green arrow) and distal onycholysis seen in all nails

- Figure 3. Improvement of nail changes (onycholysis, subungual hyperkeratosis and leukonychia), leaving only a small area of splinter hemorrhage

- Figure 4. Comparison between baseline and follow-up, showing improvement in the overall appearance of the nails

- Figure 5. Boxplot of the NAPSI score during treatment

- Figure 6. Boxplot of the nail bed NAPSI score during treatment

- Figure 7. Boxplot of the nail matrix NAPSI score during treatment

- Figure 8. Subjective assessment of the evolution of nail changes through the photographic record pre and post treatment

- Figure 9. Boxplot showing DLQI before and after treatment

## **Lista de Tabelas**

### **Artigo em Português**

- Tabela 1. Tabela comparativa do NAPSI ao longo do tempo

### **Artigo em Inglês**

- Table 1. Comparative table NAPSI over time

## Lista de Abreviaturas

DLQI – Índice de Qualidade de Vida para Dermatologia (*Dermatology Life Quality Index*)

HIV – Vírus da imunodeficiência adquirida (*Human Immunodeficiency Virus*)

HLA – Antígeno Leucocitário Humano (*Human Leukocyte Antigen*)

IMC – Índice de Massa Corporal

LCP– Laser (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) de corante pulsado

NAPSI – Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (*Nail Psoriasis Severity Index*)

PUVA – Psoraleno + Ultravioleta A

R-UVA – Radiação Ultravioleta A

UVA – Ultravioleta A

UVB – Ultravioleta B

8-MOP – 8-metoxipsoraleno

## Sumário

<b>1. Introdução</b> .....	<b>16</b>
<b>2. Revisão Bibliográfica</b> .....	<b>16</b>
2.1 Psoríase .....	16
2.2 Psoríase ungueal .....	19
2.2.1 Quadro clínico .....	20
2.2.2 Avaliação da gravidade do acometimento ungueal .....	21
2.2.3 Diagnóstico diferencial .....	22
2.2.4 Tratamento .....	22
2.2.4.1 Terapêuticas tópicas .....	22
2.2.4.2 Procedimentos .....	23
2.2.4.3 Terapêuticas sistêmicas .....	24
2.3 Laser de corante pulsado .....	25
2.3.1 Laser de corante pulsado e psoríase .....	25
2.4 Referências bibliográficas .....	27
<b>3. Objetivos</b> .....	<b>31</b>
3.1 Objetivos primários .....	31
3.2 Objetivos secundários .....	31
<b>4. Artigo em Português</b> .....	<b>32</b>
<b>5. Artigo em Inglês</b> .....	<b>49</b>
<b>6. Anexos</b> .....	<b>64</b>
Anexo 1. Termo de consentimento livre e esclarecido .....	64

Anexo 2. Ficha de anamnese .....	66
Anexo 3. Tabela do cálculo do NAPSI .....	67
Anexo 4. Índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI) .....	68
Anexo 5. Questionário de satisfação do paciente .....	69



## **1. INTRODUÇÃO**

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica que afeta cerca de 2% da população mundial. O acometimento ungueal é comum nos pacientes com psoríase. Estima-se que 80 a 90% destes pacientes apresentarão alteração das unhas em algum momento de suas vidas(1). O tratamento é desafiador. Muitas vezes, a melhora apresentada é apenas parcial e os resultados demoram a aparecer.

Devido à dificuldade terapêutica, novos métodos têm sido buscados para o controle das alterações ungueais na psoríase. O laser de corante pulsado (LCP) tem se tornado uma alternativa, embora ainda pouco estudado. Ele atua através da fototermólise seletiva e da alteração da ativação imunológica na pele, diminuindo a angiogênese(1), mecanismo envolvido na patogenia das lesões de psoríase.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:**

### **2.1. Psoríase**

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que afeta a pele, as unhas e, ocasionalmente, as articulações. Ela costuma ter um curso recidivante e apresentação clínica variável, afetando cerca de 2% da população mundial(2,3), e com dois picos de incidência: dos 20 aos 30 anos e dos 50 aos 60 anos. No Brasil, os dados disponíveis são do censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia realizado em 2009. Neste censo, o diagnóstico de psoríase foi verificado em 1.349 pacientes de um total de 54.519 pessoas que consultaram dermatologistas em centros público e privados, totalizando 2,5% da amostra.

A psoríase é considerada uma doença imunomediada. O papel de mecanismos imunes é documentado pela presença de linfócitos T ativados e macrófagos e pela boa resposta a terapias imunossupressoras. A presença de mediadores inflamatórios também foi observada na doença, incluindo: interleucinas 1, 2, 6, 12, 15, 17, 22, 23, fator de necrose tumoral alfa, interferon gama, endotelina-1 e eicosanóides(4).

A predisposição genética é um fator importante na psoríase. A interação entre vários genes, fatores ambientais e distúrbios psíquicos gera desregulação do sistema imunológico(5,6). A herança é poligênica com risco cerca de 10 vezes maior para familiares de primeiro grau. Enquanto algumas doenças estão associadas com um antígeno leucocitário humano, a psoríase é associada com diversos, como HLA B13, B17, B37, Bw16, Cw6 e outros. No entanto, muitos outros genes e polimorfismos têm sido estudados(7,8). A dermatose pode estar associada ou ser desencadeada por infecção estreptocócica e ao vírus do HIV, bem como ao estresse, álcool, tabagismo, obesidade e síndrome metabólica(9,10). Além disso, também é influenciada por diversos medicamentos. O consenso é, portanto, considerar a psoríase como uma doença de herança poligênica e multifatorial, isto é, com participação de fatores ambientais modificadores da expressão de vários genes(11).

A forma clássica e mais comum da psoríase se apresenta com lesões eritematodescamativas em placas no couro cabeludo, cotovelos e joelhos ou até disseminadas. Contudo, ela pode ocorrer em outras apresentações como: gotada, variantes pustulosas, eritrodérmica, invertida ou ungueal.

A artrite psoriásica afeta entre 5 e 30% dos pacientes com psoríase e, em 15% dos casos, surge antes das manifestações cutâneas(7). Pode ser incapacitante tanto pelas lesões cutâneas - fator importante de dificuldade de inserção social – quanto pela presença da forma articular que configura a artrite psoriásica(12,13).

## **2.2. Psoríase ungueal**

Alterações ungueais estão presentes em cerca de 50% dos pacientes com psoríase e podem chegar a acometer até 80% destes em algum momento da vida(14). A psoríase das unhas pode ser, excepcionalmente, a única manifestação da doença. O comprometimento ungueal é mais prevalente no sexo masculino, em pacientes com mais tempo de doença e com doença mais grave, naqueles com artrite psoriásica associada e nos com índice de massa corporal (IMC) acima de 30(12,15).

Mesmo nas formas brandas da doença, o acometimento das unhas possui um impacto negativo na qualidade de vida, sendo considerado um problema cosmético por 93% dos pacientes, afetando o trabalho em 58% e causando dor em 52% deles(16). Juntamente com lesões presentes no couro cabeludo e na região sacra, as alterações ungueais são um indicativo da presença de artrite psoriásica.

### **2.2.1. Quadro clínico**

As manifestações ungueais da psoríase podem ser secundárias ao envolvimento da matriz ungueal, do leito ungueal ou de ambos. As modificações secundárias ao acometimento da matriz são: *pittings* (pequenas depressões sobre a lâmina ungueal), leuconíquia, linhas de Beau (depressões transversais da lâmina ungueal) e traquioníquia (figura 1). Já onicólise, mancha de óleo (ou mancha salmão), hiperqueratose subungueal e hemorragias em estilha são alterações secundárias ao acometimento do leito (figura 2)(17).

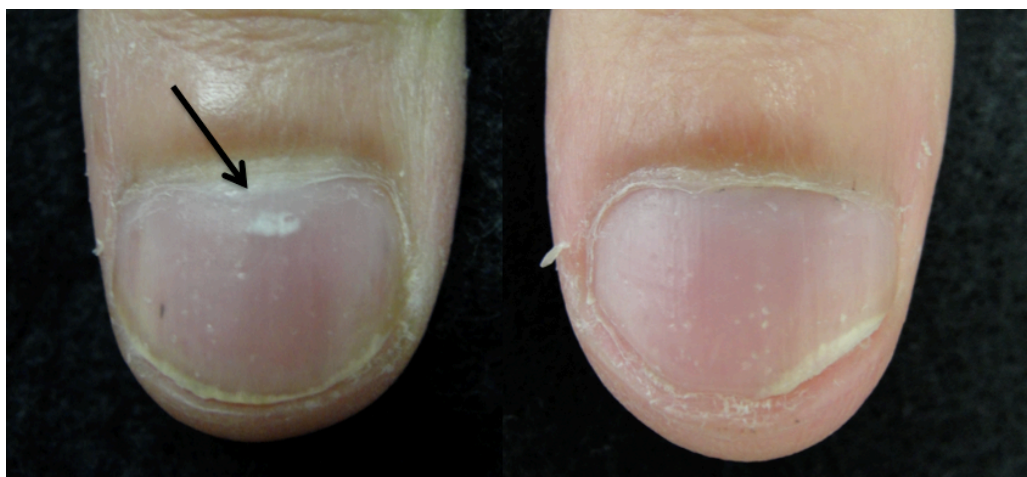


Figura 1. Alterações secundárias ao acometimento da matriz ungueal: leuconíquia (seta branca) e *pittings* em ambas unhas



Figura 2. Alterações secundárias ao acometimento do leito ungueal: mancha salmão (seta preta), hemorragias em estilha (seta azul), hiperqueratose subungueal (seta verde) e onicólise distal vista em todas as unhas

### 2.2.2. Avaliação da gravidade do acometimento ungueal

Em 2003 foi criado um escore que mede a gravidade de acometimento da matriz e do leito ungueal pela psoríase. Foi chamado de *Nail Psoriasis Severity Index* ou Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI) e tem sido considerado uma ferramenta confiável para a avaliação objetiva das alterações ungueais pela psoríase(18). O NAPSI é quantificado por parâmetros numéricos, avaliando

objetivamente a intensidade do acometimento ungueal. O cálculo é realizado após dividirmos cada lâmina ungueal em quatro quadrantes e atribuindo uma pontuação de 0 a 4 de acordo com o acometimento, ou não, destes quadrantes. São realizadas duas avaliações: uma para as alterações da matriz e outra para as do leito ungueal. Assim, cada unha obtém uma pontuação de 0 a 8. No total da avaliação, tem-se um escore de 0 a 160 considerando as unhas das mãos e dos pés.

### **2.2.3. Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial da psoríase ungueal é amplo e inclui principalmente as onicomicoses, em especial quando acometem as unhas dos pododáctilos. Até que a onicomiose seja descartada, não é possível determinar o diagnóstico de psoríase ungueal. Porém, a presença de fungos evidenciado pelo exame micológico não descarta psoríase, já que esta é um fator de risco para infecção ungueal e as duas podem coexistir. Nos casos de achados clínicos inconclusivos, a avaliação anatomopatológica da lâmina e/ou da unidade ungueal pode ser útil(19).

Outras dermatoses que podem simular o quadro clínico da psoríase ungueal e que fazem parte do diagnóstico diferencial incluem as alterações ungueais traumáticas e idiopáticas, a alopecia areata, o líquen plano ungueal e os eczemas crônicos.

### **2.2.4. Tratamento**

O tratamento da psoríase ungueal é desafiador. Em geral é refratário às terapêuticas tópicas e pouco respondedor às intervenções sistêmicas. Em um estudo, apenas 19,3% dos pacientes mostraram uma melhora significativa com uso de qualquer tratamento tópico e 77% deles gostariam de receber um tratamento mais eficaz(16).

#### **2.2.4.1 Tratamentos tópicos**

As medidas convencionais tópicas são a opção inicial para pacientes com

envolvimento ungueal leve, sem comprometimento funcional significativo. As opções mais utilizadas incluem a aplicação de corticosteroides e análogos da vitamina D3 (como o calcipotriol), apresentando resultados pouco satisfatórios(20), na maioria das vezes baseado em estudos não controlados e pouco confiáveis. Um estudo aberto não-controlado testou a associação de calcipotriol com valerato de betametasona em 25 pacientes com melhora significativa do NAPSI ao final de 12 semanas(21). Outro estudo comparou o uso de calcipotriol 0,005% duas vezes ao dia com a associação de calcipotriol 0,005% com dipropionato de betametasona 0,05% uma vez ao dia. Ambos os grupos apresentaram cerca de 50% de melhora moderada nas alterações das unhas, mas sem diferença entre os métodos(22).

Um estudo comparou o uso da associação de betametasona e ácido salicílico com pomada de calcipotriol, com melhora de 50% da hiperqueratose subungueal em 5 meses(23).

O uso de pomada de tacrolimus 0,1% foi avaliado em 21 pacientes e demonstrou melhora do NAPSI em relação ao uso de placebo ao final de 12 semanas(24).

O uso de tazaroteno sob oclusão em 6 pacientes não demonstrou melhora ao final de 3 meses, mas apresentou resposta após 6 meses de aplicação(25). Já o 5-fluoracil 1% não apresentou diferença quando comparado a placebo, ao final de 12 semanas(26).

#### **2.2.4.2 Procedimentos**

A utilização de corticosteróides intralesionais é uma modalidade terapêutica eficaz e tem sido descrita como a melhor opção para a melhora dos *pittings* ungueais. Eles penetram diretamente na matriz da unha, embora a melhora seja observada em apenas cerca de 50% dos pacientes(27). Além disso, é um método extremamente doloroso, limitando a sua utilização.

Poucos estudos avaliaram a fototerapia no tratamento da psoríase ungueal.

Dois estudos prospectivos utilizaram a associação de radiação ultravioleta A (R-UVA) com psoraleno (PUVA), 2 – 3 vezes por semana, para o tratamento da psoríase das unhas. No primeiro estudo, foi utilizado 8-metoxipsoraleno (8-MOP) via oral e os pacientes apresentaram melhora de 70% das alterações ungueais em relação ao basal. Em outro estudo, com apenas 5 pacientes, foi aplicada a fototerapia com R-UVA após aplicação de solução de 8-MOP a 1% junto ao leito ungueal proximal, com melhora das alterações em 4 dos 5 pacientes(27). O uso da luz monocromática excimer (comprimento de onda de 308nm) foi avaliado em 4 pacientes com psoríase ungueal, não sendo observado nenhum benefício com a sua utilização(28). Estes resultados podem ser explicados pela dificuldade de penetração da luz através da lâmina ungueal. Um trabalho recém publicado demonstrou que a lâmina ungueal bloqueia completamente os raios ultravioleta B (UVB) e permite apenas que uma pequena porção dos raios UVA penetrem(29).

A terapia fotodinâmica também já foi utilizada como alternativa terapêutica em um estudo, demonstrando melhora de cerca de 50% do escore NAPSI(14).

#### **2.2.4.3 Tratamentos sistêmicos**

As terapêuticas sistêmicas incluem acitretina, metotrexato, ciclosporina e imunobiológicos. Em geral não se justifica o uso de terapêutica sistêmica para o tratamento da psoríase ungueal isolada(14), sendo indicada apenas quando o paciente possui doença sistêmica refratária às terapias tópicas ou em casos selecionados.

A acitretina se mostrou eficaz especialmente nos pacientes com paquioníquia e hiperqueratose subungueal(27). Houve uma redução de 41% do NAPSI em 36 pacientes ao fim de 6 meses de tratamento, sendo que 25% dos pacientes apresentaram melhora completa das alterações(30).

Um estudo comparou o metotrexato com a ciclosporina, demonstrando que o primeiro apresentou melhora principalmente nas alterações oriundas da matriz

ungueal, enquanto o segundo nas do leito ungueal. Ambos apresentaram eficácia semelhante medida pela redução do NAPSI ao final de 24 semanas(31).

A ciclosporina foi testada como monoterapia em 16 pacientes em um estudo aberto não-controlado. Cerca de 75% dos pacientes apresentou melhora importante ou resolução dos sintomas(32).

Entre os imunobiológicos, os mais estudados são: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe. Eles são altamente eficazes no tratamento da psoríase ungueal em estudos controlados(33). Adalimumabe em associação com ciclosporina já foi comparado com ciclosporina e com adalimumabe em monoterapia. O primeiro grupo apresentou melhora de 100% no NAPSI, contra 44% no da ciclosporina e 56% no do adalimumabe isoladamente(33,34).

### **2.3 Laser de corante pulsado (*pulsed dye laser*)**

O laser de corante pulsado é amplamente utilizado na Dermatologia para o tratamento de lesões vasculares, que incluem hemangiomas, telangiectasias e manchas vinho do Porto(35). O meio ativo é o corante rodamina que emite uma luz amarela com comprimento de onda de 595nm. O uso de laser de corante pulsado é baseado no conceito da fototermólise seletiva, que destrói as estruturas alvo através dos cromóforos sem agredir o tecido adjacente, e da alteração da ativação imunológica na pele, diminuindo a angiogênese(1).

#### **2.3.1 Laser de corante pulsado e psoríase**

O mecanismo patogênico envolvido na psoríase é a proliferação epidérmica a qual está intimamente associada com angiogênese, ectasia vascular e expansão de células T na derme papilar. Os tratamentos tradicionais da psoríase geralmente focam na inibição da proliferação epidérmica e na supressão da inflamação(36).



Embora uma das primeiras alterações observadas nas lesões iniciais de psoríase seja o aumento na vasculatura da derme papilar, este achado tem sido pouco valorizado como alvo terapêutico(36). A remoção seletiva da vasculatura anormal, portanto, poderia ser benéfica para o tratamento(31).

O laser de corante pulsado começou a ser utilizado para psoríase justamente devido à característica vascular das lesões. Ele é bem absorvido pela oxiemoglobina, levando ao dano e à destruição dos microvasos, especialmente os vasos dilatados da derme papilar, poupando os de calibre normal e os da epiderme. Além disso, o LCP também diminui o número de linfócitos T citotóxicos na epiderme e dos linfócitos T *helper* na derme, auxiliando no controle da inflamação(35).

Com este intuito, o LCP pode se apresentar como uma boa opção terapêutica. Alguns estudos recentes têm relatado a utilização desse laser como uma alternativa ao tratamento da psoríase ungueal com resultados satisfatórios e promissores(1,14,17). Há melhora importante das alterações já após a primeira sessão de tratamento, com pico de resposta entre o 3º e 4º mês(14,17).

O primeiro estudo foi publicado em 2009 e comparou 121 unhas de 14 pacientes tratados com LCP nas unhas de uma das mãos e terapia fotodinâmica na outra. Os pacientes não deveriam estar em uso de terapêutica sistêmica ou de fototerapia, bem como deveriam ficar 3 meses sem utilizar medicamentos tópicos para a psoríase ungueal. O cálculo do escore NAPSI e fotografias foram realizados antes da primeira, da terceira e da sexta sessões. Sessões de terapia fotodinâmica com ácido metilaminolevulínico e de laser de corante pulsado foram realizadas mensalmente por 6 meses. Os resultados não evidenciaram diferença entre as duas terapêuticas, mas demonstraram que ambas foram altamente eficazes para o tratamento da psoríase ungueal, de acordo com o NAPSI, com redução de mais de 50% do escore ao final do tratamento(14).

Outro estudo mais recente comparou o antes e o depois do tratamento com

laser de corante pulsado em 5 pacientes. O cálculo do NAPSI e fotografias foram realizadas para cada paciente antes e 1 mês após a última sessão de laser. Foram realizadas três aplicações de laser com 1 mês de diferença entre cada uma delas e o período de seguimento foi de três meses após o término da última sessão. A média do NAPSI antes do tratamento era de 21,2 e, após o mesmo, foi de 3,0, também demonstrando uma melhora importante das alterações com o tratamento(1).

Um terceiro estudo comparou diferentes parâmetros do laser de corante pulsado em 20 pacientes, num total de 79 unhas. Foram realizadas sessões mensais por 6 meses. Nas unhas de uma das mãos foi aplicado fluência de  $6\text{J}/\text{cm}^2$  e duração de pulso de 0,45ms, enquanto na outra mão os parâmetros foram  $9\text{J}/\text{cm}^2$  de fluência e 6ms de duração de pulso. Corroborando os achados prévios de melhora do NAPSI, foi observada redução significativa em relação ao comprometimento basal logo no 3º mês após o tratamento, mantendo-se até o 6º mês. Além disso, o artigo demonstrou não haver diferença entre os dois parâmetros utilizados no que diz respeito à eficácia, apenas com um nível maior de dor no grupo com duração de pulso maior(17).

Um relato de caso com um paciente com acometimento das 10 unhas das mãos tratado com 3 sessões com intervalos mensais (ponteira 7mm, duração de pulso 1,5ms, fluência 8 –  $10\text{J}/\text{cm}^2$ ) apresentou melhora importante do NAPSI após 1 mês de seguimento(37). No entanto, a publicação é detentora de críticas, já que o período de seguimento foi curto demais e pelas fotografias pré e pós-tratamento a melhora parece ter sido leve(38).

Huang e cols em estudo aberto controlado avaliaram a eficácia da combinação de creme de tazaroteno 0,1% diariamente e laser de corante pulsado em sessões mensais (ponteira 7mm, duração de pulso 1,5ms,  $9\text{J}/\text{cm}^2$ ) em uma mão com creme de tazaroteno 0,1% isolado na mão contralateral, aplicados por 6 meses. Na

amostra, 19 pacientes completaram o protocolo. Foi observada uma melhora estatisticamente significativa no NAPSI da matriz no grupo da intervenção com o laser de corante pulsado, mas não houve diferença significativa no NAPSI das alterações do leito ungueal. Apenas nove entre os 19 pacientes perceberam melhora no aspecto das unhas(35,39).

Outra avaliação foi realizada com 42 pacientes entre o laser de corante pulsado e o excimer laser. O primeiro foi aplicado em sessões mensais por 3 meses, enquanto o segundo era aplicado duas vezes na semana pelo mesmo período de tempo. A comparação era intra-paciente, isto é, controlado pela mão contralateral. Ambos os grupos apresentaram melhora em relação ao NAPSI inicial na última sessão e no seguimento (12 semanas após a última sessão). A melhora, no entanto, foi significativamente maior no grupo tratado com o laser de corante pulsado(40).

## **2.4 Referências Bibliográficas**

1. Oram Y, Karıncaoğlu Y, Koyuncu E, Kaharaman F. Pulsed dye laser in the treatment of nail psoriasis. *Dermatol Surg*. 2010;36:377–81.
2. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatol Basel Switz*. 2008;217:169–72.
3. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:394–401.
4. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2007;16:779–98.
5. Rahman P, Elder JT. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol*. 2012;39:431–3.
6. De Mozzi P, Johnston GA, Alexandroff AB. Psoriasis: an evidence-based update. Report of the 9th evidenced based update meeting. *Br J Dermatol*. 2012;166:252–60.
7. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:563–7.
8. Schön MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352:1899–912.
9. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:347–54.

10. Bérard F, Nicolas JF. Physiopathology of psoriasis. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2003;130:837–42.
11. Elder JT, Nair RP, Voorhees JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1994;102:24S – 27S.
12. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatol Basel Switz*. 2008;216:366–72.
13. Silva JDT da, Muller MC, Bonamigo RR. Estratégias de coping e níveis de estresse em pacientes portadores de psoríase. *An Bras Dermatol*. 2006;81:143–9.
14. Fernández-Guarino M, Harto A, Sánchez-Ronco M, García-Morales I, Jaén P. Pulsed dye laser vs. photodynamic therapy in the treatment of refractory nail psoriasis: a comparative pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:891–5.
15. 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 Dermo-Sifiliográficas*. 2011;102:365–72.
16. de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatol Basel Switz*. 1996;193:300–3.
17. Treewittayapoom C, Singvahanont P, Chanprapaph K, Haneke E. The effect of different pulse durations in the treatment of nail psoriasis with 595-nm pulsed dye laser: a randomized, double-blind, inpatient left-to-right study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:807–12.
18. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:206–12.
19. Arruda LHF de, Pontes LT, Arruda ACBB. Psoríase Ungueal. In: Romiti R. *Compêndio de Psoríase*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013:87-97.
20. 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;57:1–27.
21. Rigopoulos D, Gregoriou S, Daniel Iii CR, Belyayeva H, Larios G, Verra P, et al. Treatment of nail psoriasis with a two-compound formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment. *Dermatol Basel Switz*. 2009;218:338–41.
22. Tzung T-Y, Chen C-Y, Yang C-Y, Lo P-Y, Chen Y-H. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:279–80.
23. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, Kokely F, Plozzer C, Cannata GE, et al. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol*. 1998;139:655–9.
24. De Simone C, Maiorino A, Tassone F, D'Agostino M, Caldarola G. Tacrolimus

- 0.1% ointment in nail psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1003–6.
25. Fischer-Levancini C, Sánchez-Regaña M, Llambí F, Collgros H, Expósito-Serrano V, Umbert-Millet P. Nail psoriasis: treatment with tazarotene 0.1% hydrophilic ointment. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2012;103:725–8.
  26. Cassel SL, Janczy JR, Bing X, Wilson SP, Olivier AK, Otero JE, et al. Inflammasome-independent IL-1 $\beta$  mediates autoinflammatory disease in *Pstpip2*-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:1072–7.
  27. Tan EST, Chong W-S, Tey HL. Nail psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:375–88.
  28. Aubin F, Vigan M, Puzenat E, Blanc D, Drobacheff C, Deprez P, et al. Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses. *Br J Dermatol*. 2005;152:99–103.
  29. Stern DK, Creasey AA, Quijije J, Lebwohl MG. UV-A and UV-B penetration of normal human cadaveric fingernail plate. *Arch Dermatol*. 2011;147:439–41.
  30. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P, Cameli N, Piraccini BM. Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol*. 2009;145:269–71.
  31. Gümüşel M, Özdemir M, Mevlitoğlu I, Bodur S. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1080–4.
  32. Syuto T, Abe M, Ishibuchi H, Ishikawa O. Successful treatment of psoriatic nails with low-dose cyclosporine administration. *Eur J Dermatol*. 2007;17:248–9.
  33. Armstrong AW, Tuong W, Love TJ, Carneiro S, Grynszpan R, Lee SS, et al. Treatments for nail psoriasis: a systematic review by the GRAPPA Nail Psoriasis Work Group. *J Rheumatol*. 2014;41:2306–14.
  34. Karanikolas GN, Koukli E-M, Katsalira A, Arida A, Petrou D, Komninou E, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol*. 2011;38:2466–74.
  35. Yin N, Choudhary S, Nouri K. Pulsed dye laser for the treatment of nail psoriasis. *Cutis*. 2013;92:129–35.
  36. De Leeuw J, Van Lingen RG, Both H, Tank B, Nijsten T, Martino Neumann HA. A Comparative Study on the Efficacy of Treatment with 585 nm Pulsed Dye Laser and Ultraviolet B-TL01 in Plaque Type Psoriasis. *Dermatol Surg*. 2009;35:80–91.
  37. Al-Mutairi A, Elkashlan M. Nail psoriasis treated with pulse dye laser. *Indian J Dermatol*. 2013;58:243.
  38. Sonthalia S, Arora R, Sarkar R. Pulsed dye laser for nail psoriasis: not the first time and apparently not that efficacious! *Indian J Dermatol*. 2014;59:204.
  39. Huang Y-C, Chou C-L, Chiang Y-Y. Efficacy of pulsed dye laser plus topical tazarotene versus topical tazarotene alone in psoriatic nail disease: a single-

blind, inpatient left-to-right controlled study. *Lasers Surg Med.* 2013;45:102–7.

40. Al-Mutairi N, Noor T, Al-Haddad A. Single Blinded Left-to-Right Comparison Study of Excimer Laser Versus Pulsed Dye Laser for the Treatment of Nail Psoriasis. *Dermatol Ther.* 2014;4:197–205.

### **3. OBJETIVOS:**

#### **3.1 Objetivo primário:**

Avaliar a eficácia do tratamento da psoríase ungueal com laser de corante pulsado através do escore NAPSI.

#### **3.2. Objetivos secundários:**

Avaliar as características dos pacientes com boa resposta ao tratamento.

Avaliar a melhora da qualidade de vida, considerando a doença dermatológica, após o tratamento, através do questionário DLQI.

## 4. ARTIGO EM PORTUGUÊS

### INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica de etiologia multifatorial e que interfere na qualidade de vida. Sua prevalência é de aproximadamente 2% na população mundial, mas sua incidência varia de acordo com a população estudada.

Alterações ungueais estão presentes em cerca de 50% dos pacientes com psoríase e podem acometer até 80% destes em algum momento da vida(1). Em 1 a 5% dos pacientes são as únicas manifestações da doença(2,3). Mesmo nas formas brandas da doença, o comprometimento das unhas possui um impacto negativo na qualidade de vida(4).

As manifestações da psoríase ungueal podem estar relacionadas ao acometimento da matriz da unha, evidenciado por *pittings*, leuconíquia e linhas de Beau (figura 1), ou do leito ungueal, com onicólise, mancha de óleo (ou mancha salmão), hiperqueratose subungueal e hemorragias em estilha (figura 2).

A psoríase ungueal é notória por ser persistente e refratária ao tratamento(5). A melhora clínica pode demorar alguns meses para se tornar visível e a cura completa é difícil de ser atingida. As terapêuticas locais e tópicos devem ser utilizadas inicialmente, mas sua eficácia é limitada, especialmente devido à dificuldade de penetração no leito e na matriz ungueais(6). Apenas 19,3% dos pacientes mostraram uma melhora significativa com uso de qualquer tratamento tópico e 77% deles gostariam de receber um tratamento mais eficaz(4). Já os tratamentos sistêmicos não são recomendados de rotina para a psoríase ungueal quando não há acometimento cutâneo concomitante, já que os riscos não se justificariam(7).



O laser de corante pulsado (LCP) tem surgido como uma alternativa para os casos de psoríase ungueal localizada ou resistente à terapêutica convencional. Ele é amplamente utilizado no tratamento das lesões vasculares e uma alternativa de tratamento já estabelecida para lesões de psoríase em placas(8).

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia do uso do LCP como uma alternativa ao tratamento da psoríase ungueal, considerando melhora clínica, tolerabilidade e qualidade de vida destes pacientes.

## MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico aberto não controlado. Foram selecionados pacientes de ambos os sexos no ambulatório de dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou em clínicas privadas com alterações compatíveis com psoríase ungueal em pelo menos uma unha dos dedos das mãos e que tivessem capacidade de ler e assinar o termo de consentimento informado. Os critérios de exclusão foram: utilização de tratamento sistêmico para psoríase ou realização de fototerapia há menos de 8 semanas, uso de tratamentos tópicos há menos de 2 semanas, presença de onicomicose concomitante, confirmada por exame micológico, presença de outras doenças ungueais, gestação e contraindicações para a aplicação do laser. Para que fosse possível detectar uma diferença entre as médias de 80% do desvio padrão, considerando um nível de significância de 0,05, um poder de 90% e uma correlação entre as medidas de 0,7, a amostra foi calculada em 12 pacientes.

O estudo foi realizado após aprovação do comitê de ética local. Todos foram informados sobre o caráter experimental do estudo e os participantes elegíveis assinaram o termo de consentimento informado.

Na visita inicial, foi realizada anamnese dirigida para avaliação de comorbidades, uso de tratamentos prévios e atuais. Nos pacientes que não possuísem exame micológico das unhas acometidas, foi realizada coleta do exame para excluir a existência de onicomicose. Os que já possuísem exame micológico direto e cultura com resultados negativos para fungos foram alocados para a intervenção.

O LCP (Candela Vbeam Perfecta®, 595nm *pulsed dye laser*) foi aplicado em três sessões com intervalos de 4 semanas entre elas. Os parâmetros utilizados foram os mesmos para todos os participantes e para todas as unhas acometidas - *spot size* 7 mm, tempo de pulso 0,45 ms, fluência 6 J/cm<sup>2</sup>, com sobreposição de 10 – 20% do *spot size*, de maneira a cobrir toda a superfície da unha.

Foram feitas três avaliações clínicas: antes da primeira sessão, na terceira sessão e 90 dias após o término do tratamento. Em cada avaliação foi realizado o registro fotográfico das unhas dos pacientes e o cálculo do NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*), escore que avalia objetivamente a intensidade do acometimento ungueal.

O cálculo do NAPSI foi realizado por um único avaliador nos três momentos. O escore mais alto possível para cada unha é de 8, 4 para as alterações da matriz e 4 para as do leito ungueal, totalizando um escore máximo de 80 para cada paciente. Os valores do NAPSI foram posteriormente comparados entre si.

Uma avaliação subjetiva também foi realizada: três dermatologistas que não participaram do trabalho avaliaram a melhora das unhas através do registro fotográfico atribuindo uma nota de 0 a 10 de acordo com a melhora percebida – 0 se não houvesse melhora e 10 se as unhas não estivessem mais apresentando

alterações.

Além disso, na primeira e na última avaliação os pacientes responderam ao questionário DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), validado para o Português, que estima a interferência da doença dermatológica na qualidade de vida do paciente(9).

Na última visita, os pacientes deram uma nota de 0 a 10 de acordo com a percepção de melhora das unhas – 0 se não houvesse melhora e 10 se as unhas estivessem sem alterações. Além disso, responderam a um breve questionário para avaliar o tratamento.

Os dados foram digitados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 18.0 para análise estatística. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais e as quantitativas pela mediana, o mínimo e o máximo. Foram comparadas as variáveis entre os tempos pelo teste de Friedman e realizadas as comparações dois a dois pelo teste de Wilcoxon. Os valores de P foram corrigidos pela técnica de Bonferroni. Foram avaliadas de forma subjetiva as unhas por três avaliadores e a mediana das três observações foi utilizada para avaliar a unha do paciente. Foi considerado um nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Quatorze pacientes, 7 homens e 7 mulheres, participaram do estudo. O LCP foi aplicado em todas as unhas acometidas de cada paciente, totalizando 113 unhas. A média  $\pm$  desvio padrão de idade foi de  $44,1 \pm 16,4$  anos e os pacientes possuíam as alterações há  $7,2 \pm 6,49$  anos.

Houve redução significativa do NAPSÍ no seguimento (3 meses após a última

sessão) comparado ao basal ( $P = 0,002$ ) (figuras 3 e 4). A mediana (percentil 25 e percentil 75) de melhora foi de 44,16% (7,08 e 65,63%) (tabela 1). Esta melhora também foi observada na comparação do NAPSI da terceira sessão com o do seguimento ( $P = 0,005$ ). O escore basal comparativamente ao da terceira sessão, no entanto, embora tenha apresentado redução, não demonstrou significância estatística ( $P = 0,278$ ) (figura 5).

Padrão semelhante foi observado ao analisarmos isoladamente o NAPSI do leito ungueal. Houve uma melhora no índice basal quando comparamos com o seguimento ( $P = 0,033$ ). A mediana (p25 e p75) de melhora foi de 50% (1,67 e 73,86%) (tabela 1). Esta melhora também foi observada entre as avaliações da terceira sessão e do seguimento ( $P = 0,033$ ). No entanto, não foi observada diminuição do NAPSI do leito pré-tratamento para a terceira sessão ( $P = 0,916$ ) (figura 6).

Dez dos 14 pacientes apresentavam alterações da matriz ungueal. O NAPSI referente à matriz ungueal também apresentou diferença significativa no seguimento quando comparado ao escore basal ( $P = 0,024$ ). A mediana (p25 e p75) de melhora no valor do NAPSI da matriz ungueal comparando o basal com o período de seguimento foi de 65,13% (24,36 e 89,29%) (tabela 1). Esta melhora foi observada entre as avaliações da terceira sessão e do seguimento ( $P = 0,024$ ). No entanto, assim como nas análises anteriores, não observamos diminuição do NAPSI da matriz entre o pré-tratamento e a terceira sessão ( $P = 0,075$ ) (figura 7). Destes dez pacientes com alterações da matriz, quatro apresentaram NAPSI 75 (melhora de pelo menos 75% no escore), sendo que dois apresentaram resolução dos sintomas.

Na avaliação subjetiva do registro fotográfico, a mediana (p25 e p75) do escore de melhora das unhas foi de 2 (0 e 7) (figura 8).

A mediana (p25 e p75) do DLQI pré-tratamento foi de 2,5 (1,0 e 11,5). No pós-tratamento, a mediana (p25 e p75) foi de 1 (0,8 e 3,5). A mediana de melhora do índice foi de 40% (tabela 1). A melhora do índice pré-tratamento com o pós-tratamento foi estatisticamente significativa ( $P = 0,007$ ) (figura 9).

Todos os pacientes referiram dor leve durante a aplicação do laser. Apenas um deles apresentou sensibilidade aumentada em uma unha que permaneceu por mais de 24 horas.

Em relação ao nível de satisfação dos pacientes com o tratamento, a mediana (p25 e p75) foi de 4 pontos (1,5 e 8,3). Destes, oito (57,1%) consideraram ter apresentado melhora com o tratamento e para sete deles (50%) a expectativa de melhora foi alcançada. Treze pacientes (92,9%) realizariam o tratamento novamente.

## DISCUSSÃO

O uso do laser de corante pulsado (LCP) para o tratamento de psoríase foi relatado pela primeira vez em 1992, baseado no princípio da fototermólise seletiva sobre as lesões(10). Uma das primeiras alterações observadas na psoríase, que começa antes mesmo do surgimento da própria lesão e é necessária para a sua manutenção, é o aumento na vasculatura da derme papilar(8,11). A remoção seletiva da vasculatura anormal poderia ser benéfica para o tratamento(12). Além disso, o LCP diminui o número de linfócitos T citotóxicos na epiderme e de linfócitos T *helper* na derme, auxiliando no controle da inflamação(6,13). Desde então, vários estudos surgiram corroborando a sua eficácia. Devido à falta de praticidade, ao custo e ao desconforto da aplicação, este método tem sido sugerido apenas como alternativa nas lesões crônicas, localizadas e resistentes aos tratamentos

habituais(14).

A melhora observada nas lesões de psoríase em placas fez com que o LCP fosse utilizado também nas lesões de psoríase ungueal(15). Por ser a psoríase ungueal de difícil tratamento e geralmente pouco respondedora às terapias usuais, o uso do LCP seria uma boa alternativa nos casos refratários ou naqueles em que não se justificasse o uso de tratamentos sistêmicos.

O primeiro estudo que fez uso do LCP na psoríase ungueal, comparou-o com a terapia fotodinâmica em 14 pacientes, apresentando redução de mais de 50% do NAPSI ao final do tratamento, sem diferença entre as duas intervenções(1). Melhora do NAPSI também foi descrita apenas com 3 sessões em intervalos mensais em estudo com 5 pacientes, demonstrando que as alterações do leito responderam melhor quando comparadas às da matriz(15).

Reforçando os achados anteriores, Al-Mutairi e cols(16) compararam o LCP com excimer laser, com pouco mais de 80% dos pacientes apresentando melhora de pelo menos 50% e 14% apresentando resolução das alterações ungueais no grupo tratado com LCP. A melhora mais pronunciada também foi observada nas alterações do leito ungueal, especialmente a hiperkeratose subungueal e a onicólise. Os resultados foram superiores aos apresentados com a aplicação do excimer laser.

Nossos resultados corroboram os resultados da literatura, porém foram mais discretos: 7 (50%) pacientes alcançaram NAPSI 50 (melhora de 50%) e apenas 3 deles (21,4%) atingiram NAPSI 75 ao final do tratamento. Nenhum paciente apresentou resolução das alterações em todas as unhas acometidas, exceto se considerarmos apenas as alterações da matriz.

No entanto, nem todos os resultados são positivos. A aplicação do LCP associado ao uso de creme de tazaroteno foi comparada com o uso do creme de

tazaroteno apenas. Os pacientes tratados com LCP apresentaram melhora ao final de 6 meses no NAPSI da matriz ungueal, mas não houve diferença nas alterações do leito quando comparadas ao basal e também ao grupo controle(17).

Nossos achados foram consistentes com o de Treewittayapoom e col(5), demonstrando uma tendência de resposta mais precoce nas alterações da matriz em comparação com as do leito ungueal. Tal resposta havia sido relacionada ao método de aplicação do LCP, que não incluía o leito ungueal. No entanto, realizamos aplicação tanto sobre a matriz como sobre o leito ungueal, obtendo resultados semelhantes.

Em relação aos parâmetros a serem utilizados nas aplicações, também não há consenso. Diferentes durações de pulso foram comparados em 20 pacientes com psoríase ungueal, observando melhora no NAPSI em ambos os grupos, não evidenciando diferença em relação à eficácia. No entanto, nas unhas em que foi aplicada energia com duração de pulso maior foi relatado um nível maior de dor(5). Optamos pelo uso de energia média com duração de pulso menor com o intuito de causar um pico de energia, aumentando a chance de trombose imediata do vaso, além de de testar a eficácia nestes parâmetros.

Além da dor durante a aplicação, petéquias, hiperpigmentação e formação de vesículas foram efeitos adversos relatados no decorrer do tratamento(1,5,15,17). No nosso caso, apenas dor foi evidenciada.

Embora tenha havido redução significativa no NAPSI, a melhora no aspecto das unhas foi percebida por apenas pouco mais da metade dos pacientes (57,1%). Achado semelhante ao observado em outro estudo, no qual ela foi referida por 47% dos pacientes, podendo significar que a mudança não foi tão óbvia ou foi aquém às suas expectativas(17). Este achado também explica o fato de não ter havido uma grande mudança no resultado do questionário DLQI antes e após o tratamento:

apesar da melhora observada pelo parâmetro objetivo, apenas metade dos pacientes apresentou melhora acima de 40% na qualidade de vida. Embora tenha sido estatisticamente significativa, consideramos a melhora discreta, mas compatível com a percepção avaliada pelos pacientes.

Nosso estudo possui algumas limitações e a maior delas é a falta de um grupo controle. Além disso, o tempo de seguimento poderia ter sido maior para avaliarmos se a resposta observada nos valores do NAPSÍ é sustentada. Observamos que a melhora nas alterações do leito ungueal tendem a aparecer mais tardiamente, quando comparadas às da matriz. Tempo maior de seguimento poderia evidenciar uma resposta continuada. Outro ponto é o número de pacientes participantes: embora a amostra tenha sido calculada, um número maior aumentaria o poder estatístico dos achados encontrados. Contudo, fica claro que o tratamento com LCP é promissor para os pacientes com psoríase ungueal.

Como não há consenso, mais estudos são necessários para podermos definir os melhores parâmetros a serem utilizados. Além disso, por se tratar de doença crônica e o tempo necessário para se verificar resposta nas unhas, especialmente devido ao seu ritmo de crescimento, ser maior, tempo de seguimento e também de tratamento mais longos poderiam evidenciar resultados mais contundentes e permitir acrescentar outra modalidade terapêutica a oferecer aos pacientes psoriásicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández-Guarino M, Harto A, Sánchez-Ronco M, García-Morales I, Jaén P. Pulsed dye laser vs. photodynamic therapy in the treatment of refractory nail psoriasis: a comparative pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009;23:891–5.
2. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AAC, Neumaier W, Monticielo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol*. 2014;89:312–7.
3. Tan EST, Chong W-S, Tey HL. Nail psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*.



2012;13:375–88.

4. de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatol Basel Switz.* 1996;193:300–3.
5. Treewittayapoom C, Singvahanont P, Chanprapaph K, Haneke E. The effect of different pulse durations in the treatment of nail psoriasis with 595-nm pulsed dye laser: a randomized, double-blind, inpatient left-to-right study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:807–12.
6. Yin N, Choudhary S, Nouri K. Pulsed dye laser for the treatment of nail psoriasis. *Cutis.* 2013;92:129–35.
7. 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;57:1–27.
8. De Leeuw J, Van Lingen RG, Both H, Tank B, Nijsten T, Martino Neumann HA. A Comparative Study on the Efficacy of Treatment with 585 nm Pulsed Dye Laser and Ultraviolet B-TL01 in Plaque Type Psoriasis. *Dermatol Surg.* 2009;35:80–91.
9. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *An Bras Dermatol.* 2004;79:521–35.
10. Hacker SM, Rasmussen JE. The effect of flash lamp-pulsed dye laser on psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992;128:853–5.
11. Hern S, Stanton AWB, Mellor RH, Harland CC, Levick JR, Mortimer PS. In vivo quantification of the structural abnormalities in psoriatic microvessels before and after pulsed dye laser treatment. *Br J Dermatol.* 2005;152:505–11.
12. Gümüşel M, Özdemir M, Mevlitoğlu I, Bodur S. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2011;25:1080–4.
13. Bovenschen HJ, Erceg A, Van Vlijmen-Willems I, Van De Kerkhof PCM, Seyger MMB. Pulsed dye laser versus treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate for localized refractory plaque psoriasis: effects on T-cell infiltration, epidermal proliferation and keratinization. *J Dermatol Treat.* 2007;18:32–9.
14. Erceg A, Bovenschen HJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Efficacy of the pulsed dye laser in the treatment of localized recalcitrant plaque psoriasis: a comparative study. *Br J Dermatol.* 2006;155:110–4.
15. Oram Y, Karıncaoğlu Y, Koyuncu E, Kaharaman F. Pulsed dye laser in the treatment of nail psoriasis. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2010;36:377–81.
16. Al-Mutairi N, Noor T, Al-Haddad A. Single Blinded Left-to-Right Comparison Study of Excimer Laser Versus Pulsed Dye Laser for the Treatment of Nail Psoriasis. *Dermatol Ther.* 2014;4:197–205.

17. Huang Y-C, Chou C-L, Chiang Y-Y. Efficacy of pulsed dye laser plus topical tazarotene versus topical tazarotene alone in psoriatic nail disease: a single-blind, inpatient left-to-right controlled study. *Lasers Surg Med.* 2013;45:102–7.



Figura 1. Alterações secundárias ao acometimento da matriz ungueal: leuconíquia (seta preta) e *pittings* em ambas unhas



Figura 2. Alterações secundárias ao acometimento do leito ungueal: mancha salmão (seta preta), hemorragias em estilha (seta azul), hiperqueratose subungueal (seta verde) e onicólise distal vista em todas as unhas

Tabela 1. Tabela comparativa do NAPSI ao longo do tempo

	<b>Basal</b>	<b>3ª Sessão</b>	<b>Seguimento</b>	<b>P</b>
<b>Geral</b>	30 (8-61)	23 (7-62)	16 (2-38)	0,001
<b>Matriz</b>	10 (0-39)	5 (0-40)	2 (0-37)	0,001
<b>Leito</b>	11 (6-30)	13 (1-33)	3 (0-29)	0,001

Dados apresentados pela mediana (mínimo e máximo) e comparados pelo teste de Friedman



Figura 3. Melhora quase completa das alterações ungueais (onicólise, leuconiquia e hiperqueratose subungueal), restando apenas pequena área com hemorragia em estilha



Figura 4. Comparação global entre o basal e o seguimento, demonstrando melhora no aspecto global das unhas

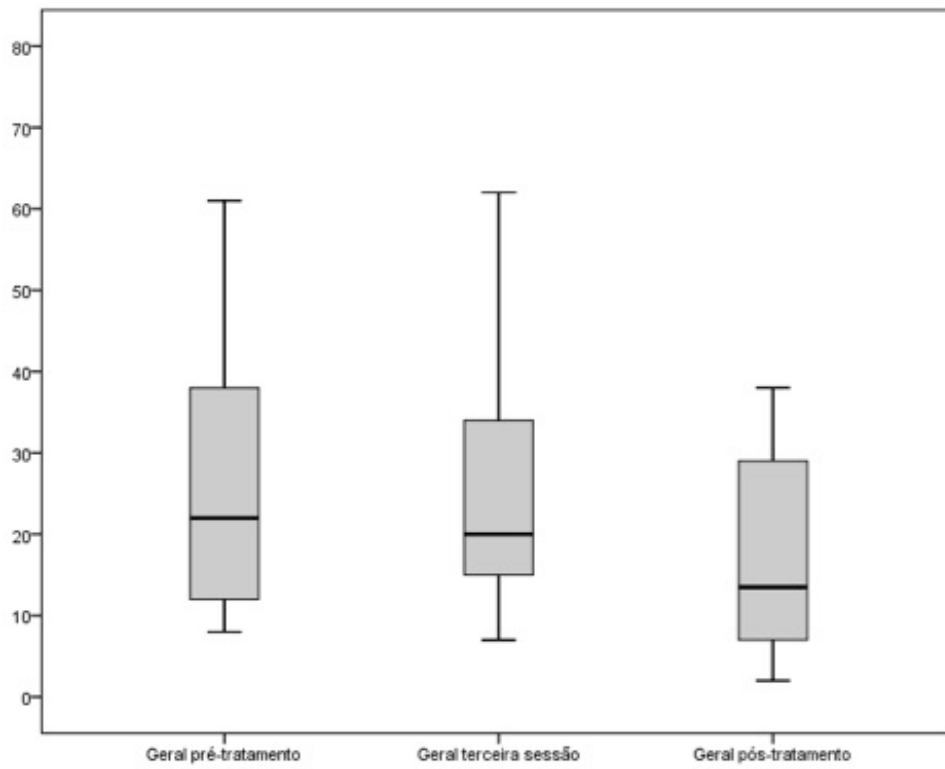


Figura 5. Gráfico *boxplot* da pontuação do NPSI ao longo do tratamento

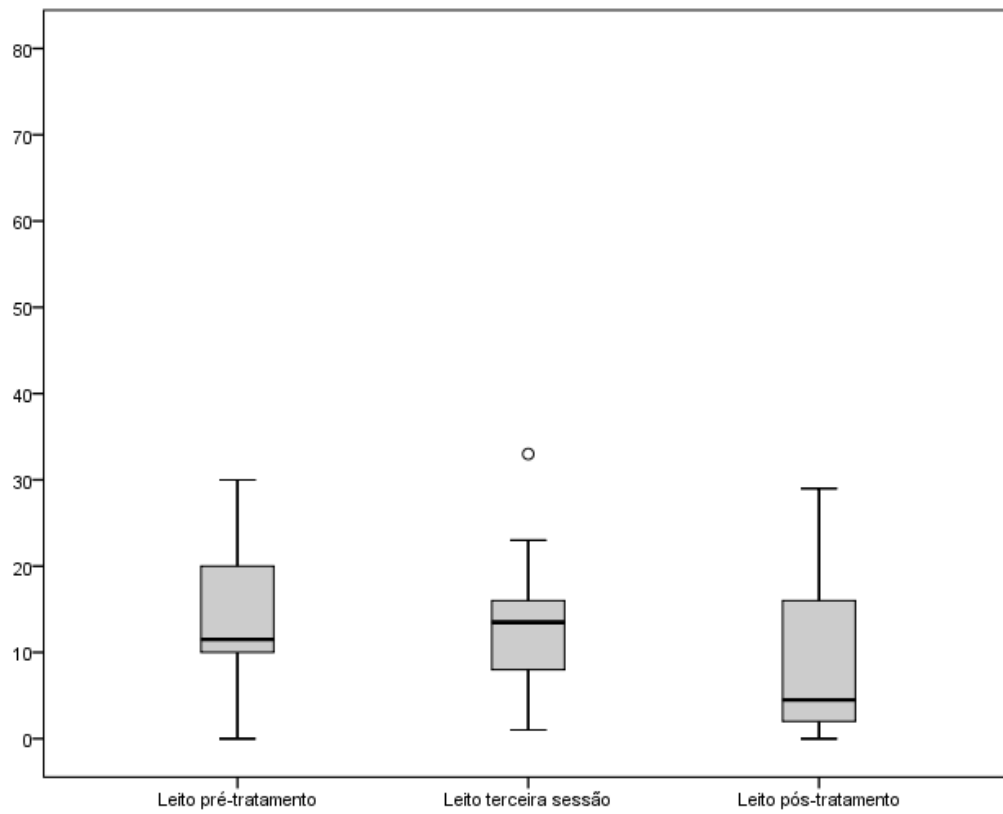


Figura 6 - Gráfico *boxplot* da pontuação do NAPI do leito ao longo do tratamento

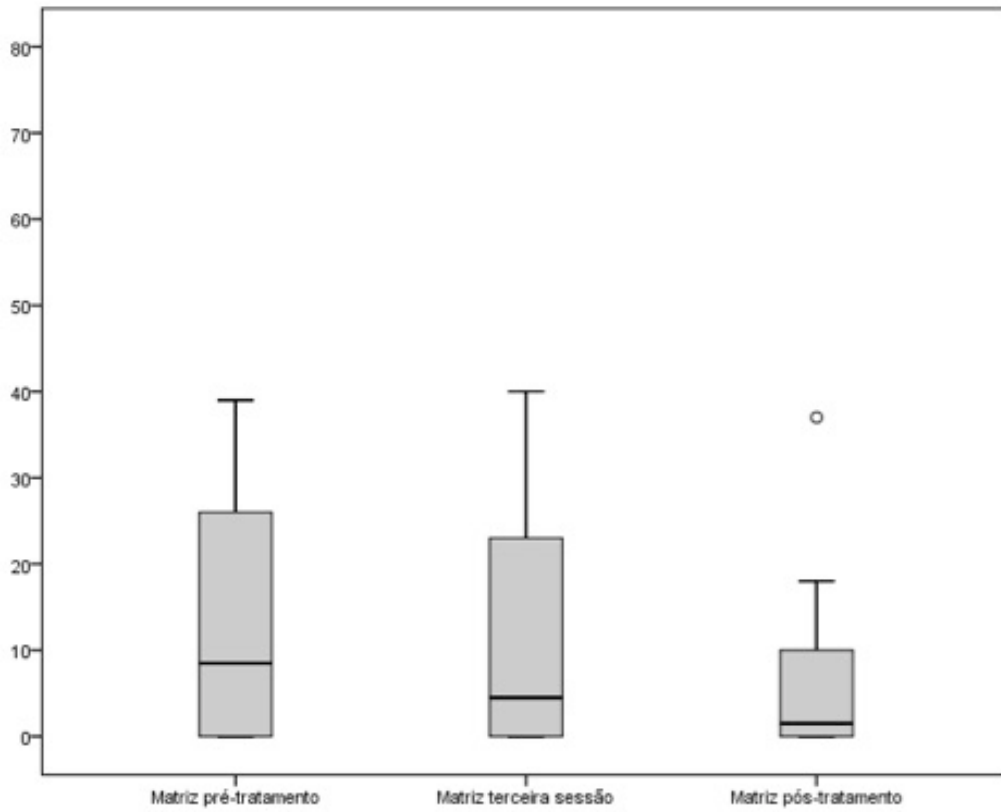


Figura 7. Gráfico *boxplot* da pontuação do NPSI da matriz ao longo do tratamento

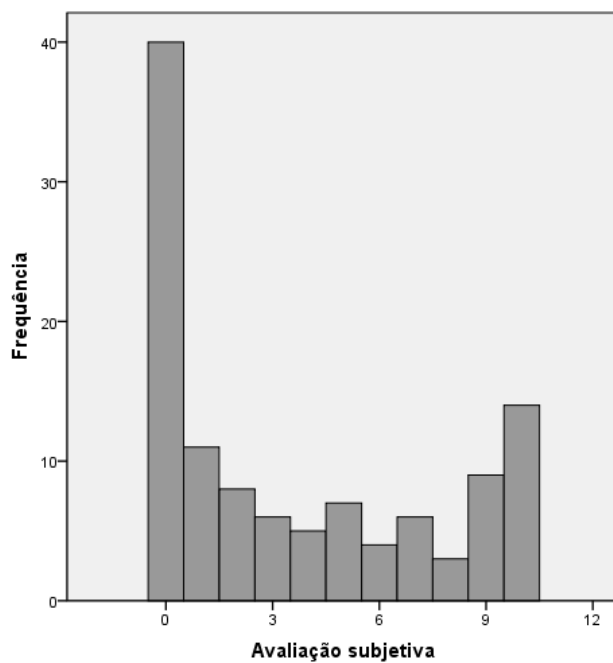


Figura 8. Avaliação subjetiva da evolução das alterações ungueais através do

registro fotográfico pré e pós-tratamento

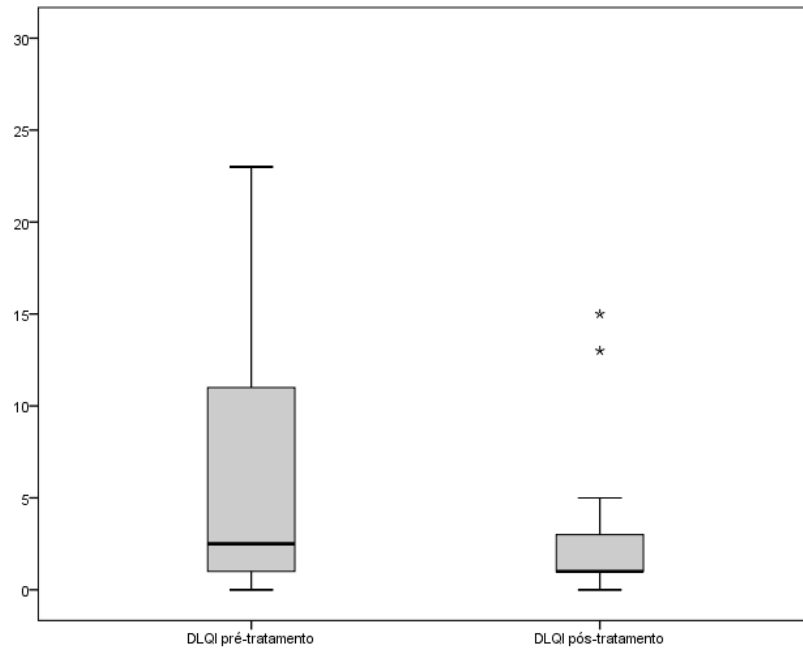


Figura 9. Gráfico *boxplot* do DLQI antes e após o tratamento





## 4. ARTIGO EM INGLÊS

### INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of multifactorial origin that interferes in quality of life. Its prevalence is about 2%, but its incidence varies according to the population studied.

Nail findings are present in about 50% of patients and may affect up to 80% of them at some point in life (1). They are the only manifestation of psoriasis in 1 to 5% of patients (2,3). Even in milder forms, nail involvement has a negative impact in quality of life (4).

The clinical presentation of nail psoriasis can be related to the involvement of the nail matrix, evidenced by pittings, leukonychia, and Beau lines (Figure 1), or the nail bed, with onycholysis, oil drop discoloration (or salmon patch), subungual hyperkeratosis, and splinter hemorrhage (figure 2).

Nail psoriasis is notorious for being persistent and refractory to therapy (5). Clinical improvement may take a few months to become visible and clinical resolution is difficult to achieve. Local and topical therapies should be used initially, but their effectiveness is limited, especially due to the difficulty of penetration in the nail bed and matrix (6). Only 19.3% of patients showed marked improvement during any topical treatment and 77% would like to receive a more effective therapy for their nails (4). On the other hand, systemic treatments are not routinely recommended for nail psoriasis when there is no concomitant cutaneous involvement, since the risks are not justified (7).

Pulsed dye laser (PDL) has emerged as an alternative for the localized cases of nail psoriasis or for those resistant to conventional therapy. It has been widely used

in the treatment of vascular lesions and is an established treatment option for psoriasis plaque lesions(8).

The purpose of this study is to evaluate the efficacy of PDL use as an alternative to the treatment of nail psoriasis, considering clinical improvement, tolerability and improvement in quality of life of these patients.

## METHODS

It is an open-label uncontrolled clinical trial . Eleven patients with diagnosis of nail psoriasis from Dermatology outpatient of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre or volunteers from private clinics with manifestations consistent with nail psoriasis in at least one fingernail and that could read and sign the informed consent form were selected. Exclusion criteria were: use of systemic treatment for psoriasis or realization of phototherapy in the last eight weeks, use of topical treatments in the last two weeks, presence of concomitant onychomycosis, confirmed by mycological examination, presence of other nail diseases, pregnancy, and contraindications for laser application. To detect a difference between averages of 80% of standard deviation, considering a significance level of 0.05, a power of 90% and a correlation between the values of 0.7, the sample was calculated in 12 patients .

The study was conducted after approval by the local ethics committee. All patients were informed about the experimental nature of the study and eligible participants signed the informed consent form.

At baseline, clinical history was taken to evaluate comorbidities and the use of previous or current treatments. Mycological examination of affected nails was collected to exclude the existence of onychomycosis. Those who already had a

negative direct mycological and culture for fungi were allocated to the intervention.

The PDL (Candela Vbeam Perfecta® 595 nm pulsed dye laser) was applied in three sessions with intervals of 4 weeks between them. The parameters used were the same for all participants and all affected nails - 7 mm spot size, 0.45 ms pulse duration, fluency of 6 J/cm<sup>2</sup>, with a 10-20% spot size overlapping in order to cover the entire surface of the nail.

Three clinical evaluations were made: at the baseline (before the first session), at the third session and at the follow-up (90 days after the end of treatment). In each evaluation photographic record of the nails was performed and the NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) was calculated, score that objectively evaluates the intensity of nail involvement.

NAPSI was calculated by a single evaluator in all evaluations: each nail plate was divided into four quadrants, and a score of 0 to 4 has been assigned, according to the involvement of these quadrants. The highest possible score for each nail is 8: 4 to changes in the nail matrix and 4 to the nail bed, with a total maximum score of 80 for each patient. The values of NAPSI were subsequently compared.

The photographs were subjectively evaluated by three dermatologists by assigning a score from 0 to 10 according to the noticed improvement - 0 if there was no improvement and 10 if the nails were not presenting changes anymore.

In addition, in the baseline and in the follow-up the patient answered the DLQI questionnaire (Dermatology Life Quality Index), validated for Portuguese, which estimates the interference of skin disease on quality of life (9).

On follow-up, patients provided a score from 0 to 10 according to the perception of improvement - 0 if there was no improvement and 10 if the nails had not

alterations. In addition, they completed a brief questionnaire to evaluate treatment.

Data was analysed with SPSS program v.18.0. Categorical variables were described as frequencies and percentages and quantitative variables by the median, minimum and maximum. The variables between times were compared by Friedman test and the comparisons two by two by the Wilcoxon test. P values were corrected by the Bonferroni technique. Nails were subjectively evaluated by three evaluators and the median of them was used to assess the improvement grade. A 5% significance level was considered.

## RESULTS

Fourteen patients, 7 men and 7 women participated in the study. The PDL was applied to all fingernails affected of each patient, totaling 113 nails. The mean  $\pm$  SD age was  $44.1 \pm 16.4$  years and disease time was  $7.2 \pm 6.49$  years.

When comparing baseline NAPSI with the follow-up one (three months after the last session), we observed a significant score reduction ( $P = 0.002$ ) (figures 3 and 4). Median (percentile 25 and percentile 75) of improvement was 44.16% (7.08 to 65.63%) (table 1). This improvement was also observed when comparing the third session NAPSI with the follow-up ( $P = 0.015$ ). The third session score when compared to the baseline, however, although showing a reduction, was not statistically significant ( $P = 0.278$ ) (figure 5).

A similar pattern was observed when we analyzed the nail bed NAPSI alone. There was an improvement in the follow-up score when compared to baseline ( $P = 0.033$ ) (figure 6). The median (p25 and p75) improvement was 50% (1.67 and 73.68%). This improvement was also observed between the evaluations of the third session and follow-up ( $P = 0.033$ ). However, there was no decrease in the the third

session NAPSI when compared with baseline ( $P = 0.916$ ).

Ten of the 14 patients showed changes in the nail matrix. When analyzing the nail matrix NAPSI, a significant difference was found in the follow-up when compared with baseline ( $P = 0.024$ ) (Figure 8). The median (p25 and p75) improvement in the value of the nail matrix NAPSI comparing the follow-up period to the baseline was 65.13% (24.3 and 89.29%). Of the ten patients with alterations in the nail matrix, four presented with NAPSI 75 (improvement of at least 75% in the score), and two of them showed resolution of symptoms.

In the photographic records assessment, the median improvement score was 2 (p25 0, p75 7) (Figure 9).

The DLQI median at baseline was 2.5 (p25 1.0, p75 11.5). In the post-treatment the median was 1 (p25 0.8, p75 3.5). The median improvement rate was 40%. When comparing the pre-treatment score with the post-treatment, we observed that improvement was statistically significant ( $P = 0.007$ ) (Figure 10).

Regarding the patients satisfaction with treatment, the median was 3 points (p25 1.5, p75 8.3). Of these, eight (57.1%) thought they showed improvement with treatment and to seven of them (50%) the expected improvement was achieved. Although some patients had not noticed improvement, 13 (92.9%) would undergo treatment again.

## DISCUSSION

The use of pulsed dye laser (PDL) to treat psoriasis was first reported in 1992, based on the principle of selective photothermolysis (10). Since then, some studies have emerged corroborating its effectiveness. One of the earliest changes observed

in psoriasis, which begins even before the onset of the lesion itself, is the increase in the papillary dermis vasculature (8,11). The selective removal of abnormal vasculature might be beneficial in the treatment (12). Moreover, PDL decreases the number of cytotoxic T lymphocytes in the epidermis and helper T lymphocytes in the dermis, helping to control the inflammation (6,13). Due to the lack of practicality, cost and discomfort of application, however, this method has been suggested as an alternative in chronic lesions that are localized or resistant to conventional treatments (14).

The improvement seen in plaque psoriasis made PDL to be also used in nail psoriasis (15). For being difficult to manage and generally irresponsive to conventional therapies, the use of PDL would be a good alternative in refractory cases or in those which the use of systemic treatments are not justified.

The first study that used PDL in nail psoriasis, compared it with photodynamic therapy in 14 patients, and a reduction of more than 50% of NAPSI in the end of treatment was seen, with no difference between treatments (1). NAPSI improvement was also seen with just 3 sessions at monthly intervals in another study involving 5 patients. Nail bed manifestations responded better when compared to the matrix ones (15).

Reinforcing previous findings, Al-Mutairi et al (16) compared the PDL to excimer laser. Over 80% of patients presented with improvement of at least 50% and 14% had resolution of nail changes in the group treated with PDL. The most pronounced improvement was also observed in nail bed manifestations, especially subungual hyperkeratosis and onycholysis. The results were superior to those presented with the application of excimer laser.

Our results corroborate the literature outcomes, but were more subtle: 7 (50%) patients achieved NAPSI 50 (50% improvement) and only 3 of them (21.4%)

reached NAPI 75 in the end of treatment. No patients had resolution of changes to all nails.

In a study that compared the application of PDL associated with tazarotene cream to the use of tazarotene cream only, patients who were treated with the combination demonstrated improvement of nail matrix NAPI by the end of six months, but there was no improvement in the nail bed changes when compared to baseline and to the control group (17).

Our findings were consistent with that of Treewittayapoom et al (5), who demonstrated an earlier response in the nail matrix changes when compared with the nail bed. This response was related to the method of application of the PDL, which did not include the nail bed. However, we made application both on the matrix and on the nail bed, achieving similar results.

There is no consensus on the parameters to be used. Different pulse durations were compared in 20 patients with nail psoriasis, observing a NAPI improvement in both groups, with no difference in efficacy between them. However, nails in which was applied a higher pulse duration, an increased level of pain was reported (5). We chose the use of moderate energy with a low pulse duration in order to reduce the potential of adverse effects and to try the effectiveness of these parameters.

In addition to pain during application, petechiae, blistering and hyperpigmentation were reported (1,5,15,17). In our case, all patients reported mild pain during laser application. Only one patient showed increased sensitivity in a fingernail that has remained for more than 24 hours.

Although the significant reduction in the NAPI, the improvement in the appearance was noticed by slightly more than half of patients (57.1%). This finding is similar to that observed in another study in which it was reported by 47% of patients,

which may mean that the improvement was not obvious or was incompatible with their expectations (17). It also explains why there has not been a great change in the outcome of DLQI before and after treatment: despite the observed improvement by NAPS I, only half of the patients showed an improvement of over 40% on quality of life. Although it was statistically significant, we consider a mild outcome, but compatible with the perception assessed by patients.

Our study has some limitations and the main is the lack of a control group. In addition, the follow-up period could have been longer to assess if the response observed in NAPS I values is sustained. We observed that the improvement in the nail bed changes tend to appear later, when compared to nail matrix. Longer follow-up could show a continued response. Another point is the number of patients: although the sample was calculated, more participants could increase the statistical power of the findings. However, it is clear that treatment with PDL is promising for patients with nail psoriasis.

As there is no consensus, the parameters should be individualized and the patients followed for a longer time period, since improvement can be delayed. The follow-up of this group will bring another therapeutic modality to offer to psoriasis patients.

## REFERENCES

1. Fernández-Guarino M, Harto A, Sánchez-Ronco M, García-Morales I, Jaén P. Pulsed dye laser vs. photodynamic therapy in the treatment of refractory nail psoriasis: a comparative pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009 Aug;23(8):891–5.
2. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AAC, Neumaier W, Monticielo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol*. 2014 Apr;89(2):312–7.
3. Tan EST, Chong W-S, Tey HL. Nail psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Dec 1;13(6):375–88.
4. de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients:



- results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatol Basel Switz*. 1996;193(4):300–3.
5. Treewittayapoom C, Singvahanont P, Chanprapaph K, Haneke E. The effect of different pulse durations in the treatment of nail psoriasis with 595-nm pulsed dye laser: a randomized, double-blind, inpatient left-to-right study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 May;66(5):807–12.
  6. Yin N, Choudhary S, Nouri K. Pulsed dye laser for the treatment of nail psoriasis. *Cutis*. 2013 Sep;92(3):129–35.
  7. 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 Jul;57(1):1–27.
  8. De Leeuw J, Van Lingen RG, Both H, Tank B, Nijsten T, Martino Neumann HA. A Comparative Study on the Efficacy of Treatment with 585 nm Pulsed Dye Laser and Ultraviolet B-TL01 in Plaque Type Psoriasis. *Dermatol Surg*. 2009 Jan;35(1):80–91.
  9. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *An Bras Dermatol*. 2004 Oct;79(5):521–35.
  10. Hacker SM, Rasmussen JE. The effect of flash lamp-pulsed dye laser on psoriasis. *Arch Dermatol*. 1992 Jun;128(6):853–5.
  11. Hern S, Stanton AWB, Mellor RH, Harland CC, Levick JR, Mortimer PS. In vivo quantification of the structural abnormalities in psoriatic microvessels before and after pulsed dye laser treatment. *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):505–11.
  12. Gümüşel M, Özdemir M, Mevlitoğlu I, Bodur S. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2011 Sep;25(9):1080–4.
  13. Bovenschen HJ, Erceg A, Van Vlijmen-Willems I, Van De Kerkhof PCM, Seyger MMB. Pulsed dye laser versus treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate for localized refractory plaque psoriasis: effects on T-cell infiltration, epidermal proliferation and keratinization. *J Dermatol Treat*. 2007;18(1):32–9.
  14. Erceg A, Bovenschen HJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Efficacy of the pulsed dye laser in the treatment of localized recalcitrant plaque psoriasis: a comparative study. *Br J Dermatol*. 2006 Jul;155(1):110–4.
  15. Oram Y, Karıncaoğlu Y, Koyuncu E, Kaharaman F. Pulsed dye laser in the treatment of nail psoriasis. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2010 Mar;36(3):377–81.
  16. Al-Mutairi N, Noor T, Al-Haddad A. Single Blinded Left-to-Right Comparison Study of Excimer Laser Versus Pulsed Dye Laser for the Treatment of Nail Psoriasis. *Dermatol Ther*. 2014 Dec;4(2):197–205.
  17. Huang Y-C, Chou C-L, Chiang Y-Y. Efficacy of pulsed dye laser plus topical tazarotene versus topical tazarotene alone in psoriatic nail disease: a single-blind, inpatient left-to-right controlled study. *Lasers Surg Med*. 2013



Figure 1. Changes secondary to the involvement of the nail matrix: leukonychia (black arrow) and pittings in both nails



Figure 2. Changes secondary to the involvement of the nail bed: salmon spot (black arrow), splinter hemorrhages (blue arrow), subungual hyperkeratosis (green arrow) and distal onycholysis seen in all nails

Table 1. Comparative table NAPSI over time

	Baseline	3 <sup>rd</sup> Session	Follow-up	P
<b>Overall</b>	22 (12-41)	20 (15-36)	14 (6-29)	<0,001
<b>Matrix</b>	9 (0-29)	5 (0-25)	2 (0-12)	0,001
<b>Bed</b>	12 (10-20)	14 (8-17)	5 (2-17)	0,011

Data presented by median (percentile 25 and percentile 75) and compared by Friedman test



Figure 3. Improvement of nail changes (onycholysis, subungual hyperkeratosis and leukonychia), leaving only a small area of splinter hemorrhage



Figure 4. Comparison between baseline and follow-up, showing improvement in the overall appearance of the nails

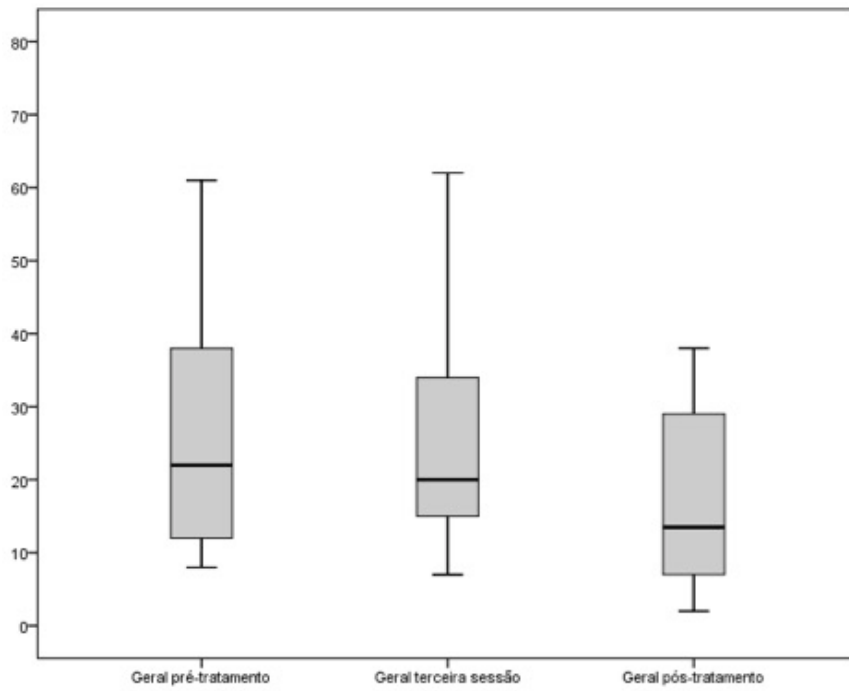


Figure 5. boxplot of the NAPI score during treatment

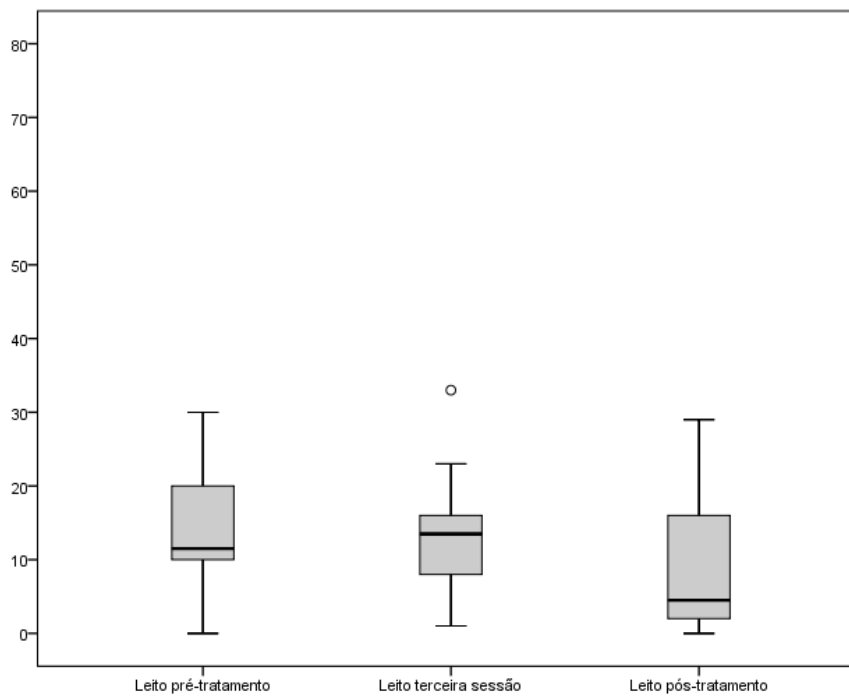


Figure 6. boxplot of the nail bed NAPI score during treatment

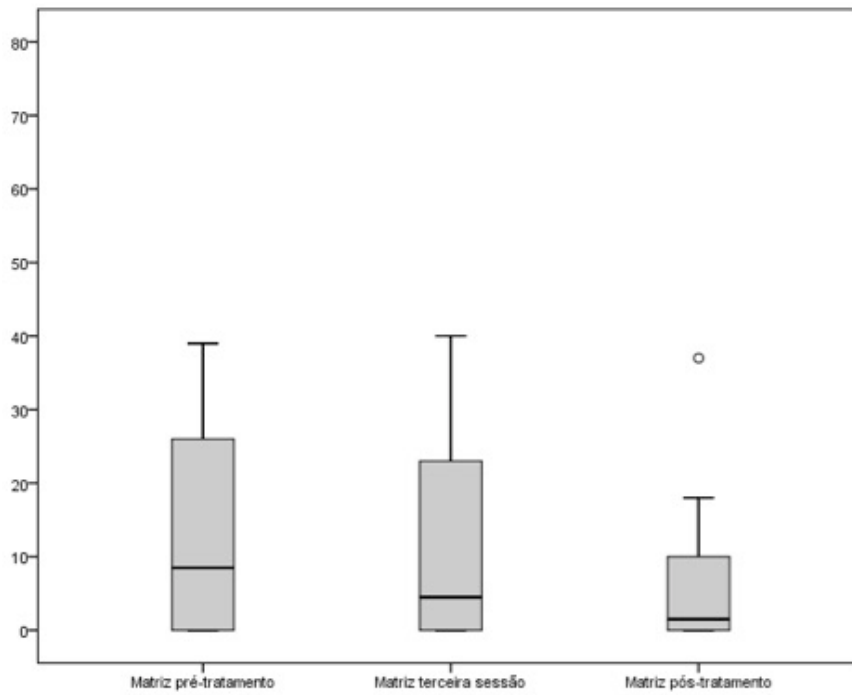


Figure 7. boxplot of the nail matrix NPSI score during treatment

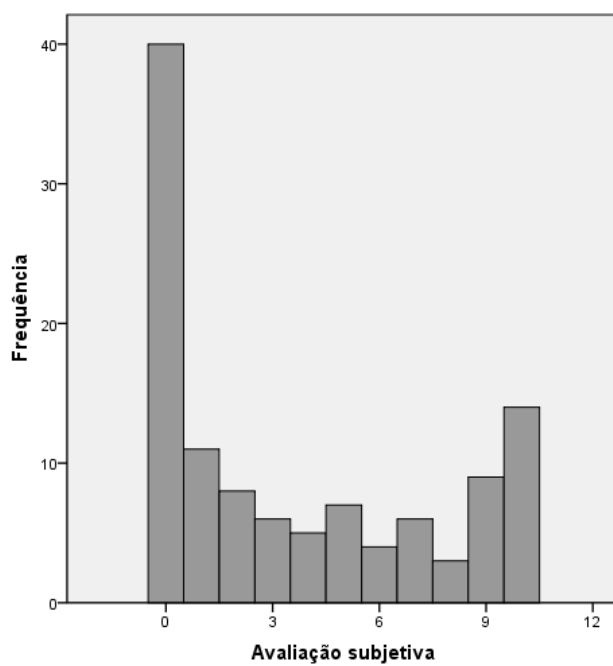


Figure 8. Subjective assessment of the evolution of nail changes through the photographic record pre and post treatment

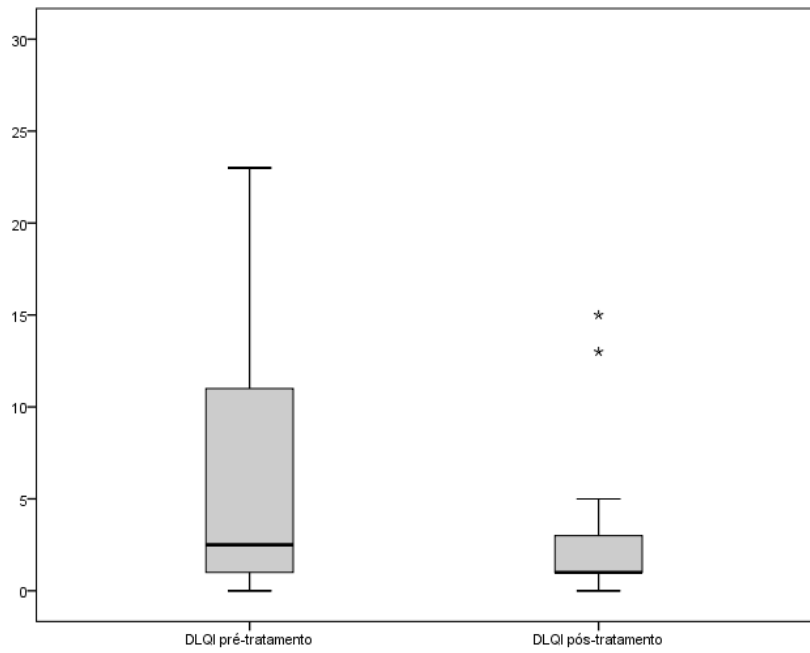


Figure 9. boxplot showing DLQI before and after treatment



## Anexo 1

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

#### Tratamento de psoríase ungueal com laser de corante pulsado

Estamos convidando você a participar de um estudo sobre o tratamento da psoríase das unhas. O objetivo desta pesquisa é avaliar se um novo tratamento da psoríase das unhas funciona. Se concordar em participar, você:

- Será submetido a exame clínico das unhas (avaliação por médico especialista)
- Deverá responder a um questionário para avaliação da gravidade da alteração das unhas
- Autorizar a realização de fotografias das unhas antes de cada aplicação e após o término do tratamento
- Autorizar a realização da aplicação de laser (aparelho que emite luz e calor localizados). Serão realizadas 3 sessões com duração aproximada de 5 minutos, com intervalo de quatro semanas entre as mesmas. No total o paciente deverá dispor de tempo para 4 visitas ao hospital.

#### Informações Adicionais:

- O paciente poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento. Caso não queira ou desista de participar do estudo, as alterações das suas unhas serão tratadas de outra forma, conforme avaliação do seu médico assistente.
- O tratamento com o laser de corante pulsado ainda não possui a sua eficácia bem estabelecida, por isso estamos realizando a pesquisa, para verificar se este tipo de tratamento funciona.
- Os benefícios seriam a possibilidade de um tratamento rápido (poucas aplicações) para as alterações das unhas, que são em geral resistentes às demais medicações.
- Não existem relatos de efeitos adversos graves que possam prejudicar os pacientes. As alterações mais comuns são dor leve e sensação de calor no momento da aplicação do laser e área avermelhada ou escurecida após aplicação e dor local de fraca intensidade. Em geral, estas alterações são passageiras.
- As informações obtidas no estudo são confidenciais no sentido de preservar a identidade dos pacientes. Seu nome não será revelado na divulgação dos resultados.
- Não haverá qualquer gasto financeiro para os pacientes integrantes do estudo, exceto os custos para deslocamento até o hospital.
- Ao final do tratamento os pacientes que ainda apresentarem alteração das unhas serão acompanhados e tratados com os tratamentos padrão (medicações de tomar ou de passar) conforme avaliação clínica.
- Os pesquisadores ficam à disposição para eventuais esclarecimentos sobre quaisquer aspectos da pesquisa.

#### Pesquisadores:

Pesquisador responsável: Profa. Tania F. Cestari

Dr. Juliano Peruzzo (Fone: 33598571), Dra. Gabriela Maldonado

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Em caso de dúvidas, você poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA:



33597640

CONSENTIMENTO: Eu, \_\_\_\_\_, estou  
ciente dos termos deste documento e aceito, sem restrições, participar da pesquisa em  
questão e recebi uma cópia deste termo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

Data: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do pesquisador

Data: \_\_\_\_\_

## Anexo 2

### Dados Clínicos Iniciais

Paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Tempo alterações ungueais: \_\_\_\_\_

Comorbidades:

---

---

---

---

Medicações em uso:

---

---

---

Tratamentos prévios:

Orais: \_\_\_\_\_ Período: \_\_\_\_\_

Tópicos: \_\_\_\_\_ Período: \_\_\_\_\_

Exame micológico direto: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Cultura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Anexo 3

#### Cálculo do NAPSI

Paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Número da sessão: \_\_\_\_\_

	Alteração	MATRIZ UNGUEAL	LEITO UNGUEAL
1º quirodáctilo direito		0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___	0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
2º quirodáctilo direito		0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___	0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
3º quirodáctilo direito		0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___	0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
4º quirodáctilo direito		0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___	0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
5º quirodáctilo direito		0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___	0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
1º quirodáctilo esquerdo		0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___	0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
2º quirodáctilo esquerdo		0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___	0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
3º quirodáctilo esquerdo		0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___	0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
4º quirodáctilo esquerdo		0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___	0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___
5º quirodáctilo esquerdo		0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___	0: ___ 1: ___ 2: ___ 3: ___ 4: ___

## Anexo 4

### Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia

Paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Visita: \_\_\_\_\_

O objetivo deste questionário é medir o quanto seu problema de pele afetou sua vida **NO DECORRER DA ÚLTIMA SEMANA**. Marque com um **X** a melhor resposta para cada pergunta.

1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?

o MUITÍSSIMO      o Muito      o Um pouco      o Nada

2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?

o MUITÍSSIMO      o Muito      o Um pouco      o Nada

3. Na última semana, quanto sua pele interferiu em suas compras ou em suas atividades dentro e fora de casa?

o MUITÍSSIMO      o Muito      o Um pouco      o Nada      o Não relevante

4. Na última semana, quanto sua pele influenciou a escolha das roupas que você vestiu?

o MUITÍSSIMO      o Muito      o Um pouco      o Nada      o Não relevante

5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?

o MUITÍSSIMO      o Muito      o Um pouco      o Nada      o Não relevante

6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?

o MUITÍSSIMO      o Muito      o Um pouco      o Nada      o Não relevante

7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?

o Sim      o Não      o Não relevante

Caso sua resposta seja **NÃO**, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?

o Muito      o Um pouco      o Nada

8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?

o MUITÍSSIMO      o Muito      o Um pouco      o Nada      o Não relevante

9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?

o MUITÍSSIMO      o Muito      o Um pouco      o Nada      o Não relevante

10. Na última semana, quanto seu tratamento de pele foi um problema, deixando sua casa desorganizada ou tomando muito de seu tempo?

o MUITÍSSIMO      o Muito      o Um pouco      o Nada      o Não relevante

**Pedimos a gentileza de verificar se todas as perguntas foram respondidas. Muito obrigado!**

Adaptado de: Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. An Bras Dermatol 2004;79(5):521-35.

## Anexo 5

### Questionário de Satisfação do Paciente

1. Você acha que houve melhora nas alterações das suas unhas?

(     ) Sim     (     ) Não

2. Você acha que o tratamento com laser alcançou as suas expectativas de melhora?

(     ) Sim     (     ) Não

3. Se fosse necessário, você realizaria novamente este tratamento?

(     ) Sim     (     ) Não

4. Você acha que os sintomas durante a aplicação do laser (dor, desconforto, ...) valeram a pena?

(     ) Sim     (     ) Não

5. De 0 (zero) a 10 (dez), dê uma nota em relação à melhora na sua opinião: \_\_\_\_\_