



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

VANESSA FONSECA DE JESUS

**VERRUGA VULGAR NO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO: UM ESTUDO DE PREVALÊNCIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador
2023

**VERRUGA VULGAR NO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO: UM ESTUDO DE PREVALÊNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Mittermayer Barreto
Santiago

Salvador
2023

VANESSA FONSECA DE JESUS

“VERRUGA VULGAR NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UM ESTUDO DE PREVALÊNCIA.”

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 30 de agosto de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Milena Bastos Brito
Doutora em Ciências Médicas
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Dra. Isabella Vargas de Souza Lima
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Dra. Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi
Doutor em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Dedico esse trabalho aos meus familiares e especialmente ao meu esposo Nivaldo, que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando, incentivando para a concretização desse trabalho tão esperado por mim. Obrigada pelo amor de vocês!

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador- Bahia.

HUPES - Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Salvador- Bahia.

LACTFAR - Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia da UFBA. Salvador- Bahia

SEMOF - Serviços Médicos de Oftalmologia. Salvador-Bahia

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não houve financiamento de fontes oficiais de pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus por ter me proporcionado essa oportunidade de realizar esse sonho. De sempre estar ao meu lado em toda minha vida acadêmica e profissional, me guiando para os melhores caminhos sempre!

Agradeço ao meu esposo Nivaldo, por todo seu amor e companheirismo nos momentos que mais precisei nessa jornada.

Aos meus pais José e Ana, por sempre estarem presentes em todos os momentos da minha vida, na torcida para a realização dos meus sonhos.

Ao meu irmão Victor Hugo, por sempre ter sido minha inspiração como pessoa e profissional.

Agradeço ao meu orientador Mittermayer, por ter me apresentado a carreira acadêmica e ter ajudado na realização desse trabalho.

Aos meus colegas Carlos e Eneida, por nossa parceria e leveza durante esses dois anos.

Agradeço a Alisson, Victor, Isabela, Carlos, Alice e Ana Licia pela disponibilidade e por participação deste trabalho.

Por fim, agradeço aos colegas docentes da Pós-Graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e as instituições, Hospital Universitário Professor Edgard Santos e Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia da UFBA, em que contribuíram para a realização desse trabalho.

“A força não provém da capacidade física. Provém de uma vontade indomável”

Mahatma Gandhi

RESUMO

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma condição reumatológica sistêmica inflamatória crônica. Está associada à imunossupressão, que pode ser causada pela própria doença ou pelo seu tratamento. Consequentemente, espera-se um aumento de infecções oportunistas, incluindo uma alta prevalência hipotética de verrugas vulgares (VV) na pele. **Objetivos:** Este estudo teve como objetivo delinear a prevalência de VV em uma coorte de pacientes com LES. Além disso, investigou possíveis associações entre a presença de VV e fatores como atividade da doença, imunossupressão, presença de autoanticorpos e infecções virais concomitantes. **Métodos:** Este estudo transversal descritivo envolveu pacientes com LES classificados de acordo com o *American College of Rheumatology* (EULAR/ACR, 2019) e acompanhados em um centro de reumatologia de referência. As avaliações foram realizadas durante as consultas reumatológicas, onde foram aplicados questionários e utilizado o Índice de Atividade da Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEDAI). Além disso, foram coletadas amostras laboratoriais e realizados exames oftalmológicos. Caso fossem identificadas lesões sugestivas de VV clinicamente, os pacientes eram submetidos a biópsias de pele para estudo anatomopatológico pelo método da hematoxilina/eosina. **Resultados:** O estudo incluiu 125 pacientes, dos quais apenas cinco apresentaram VV confirmada por biópsia, representando uma prevalência de 4%. Nenhuma correlação foi encontrada entre a ocorrência de VV e atividade da doença, presença de autoanticorpos, imunossupressão ou outras infecções virais. **Conclusão:** A prevalência de VV nesta amostra de pacientes com LES foi menor do que a relatada em vários outros estudos. Apesar do número limitado de pacientes com VV, tornando difícil tirar conclusões definitivas, nossos achados não indicaram associação entre a presença de VV e os parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados.

Palavras-chave: Verruga Vulgar; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Papilomavirus Humano.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory systemic rheumatological condition. It is associated with immunosuppression, which can be caused by the disease itself or its treatment. Consequently, an increase in opportunistic infections is expected, including a hypothesized high prevalence of common warts (CW) on skin. **Objectives:** This study aimed to delineate the prevalence of CW among a cohort of SLE patients. Furthermore, it investigated potential associations between the presence of CW and factors such as disease activity, immunosuppression, autoantibody presence, and concurrent viral infections. **Methods:** This descriptive cross-sectional study involved SLE patients classified according to the American College of Rheumatology (EULAR/ACR, 2019) and followed up at a referral rheumatology center. Evaluations were conducted during rheumatological appointments, where questionnaires were administered and the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) was utilized. Additionally, laboratory samples were collected, and ophthalmological examinations were performed. If lesions suggestive of CW were clinically identified, patients underwent skin biopsies for anatomopathological studies using the hematoxylin/eosin method. **Results:** The study included 125 patients, of whom only five exhibited biopsy-confirmed CW, accounting for a prevalence of 4%. No correlation was found between the occurrence of CW and disease activity, various autoantibodies, immunosuppression, or other viral infections. **Conclusion:** The incidence of CW in this sample of SLE patients was less than that reported in several other studies. Despite the limited number of patients with CW, making it challenging to draw definitive conclusions, our findings did not indicate any association between the presence of CW and the evaluated clinical and laboratory parameters.

Keywords: Verruca Vulgaris; Systemic Lupus Erythematosus; Human Papillomavirus.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Milagre da Cura de Eraclius.....	15
Figura 2 – Lesões em face do lúpus cutâneo	15
Figura 3 – Incidência (A), prevalência (B) global do LES.....	16
Figura 4 – Verrugas Vulgares em dorso de mão.	23
Figura 5 – Hiperqueratose com paracetose, papilomatose e acantose. Efeito citopático consiste em células granulares clarificadas contendo grânulos de querato-hialoína que diferem de tamanhos, formas e capacidade de coloração	24
Figura 6 – Estágios de formação da VV.....	25
Quadro 1 - Critérios de classificação de lúpus eritematoso sistêmico propostos pela Liga Europeia de Reumatologia (EULAR)/Colégio Americano de Reumatologia (ACR), 2019.	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de LES incluídos no estudo	30
Tabela 2 – Prevalência de VV em pacientes portadores de LES	30
Tabela 3 – Características clínicas das VV apresentadas pelos cinco pacientes com LES	31
Tabela 4 – Análise da associação entre a utilização de medicamentosa com a presença da VV	31
Tabela 5 – Estudo da associação entre a positividade de diversos autoanticorpos com a presença de VV	32
Tabela 6 – Avaliação da associação entre a atividade da doença com a presença de VV	32
Tabela 7 – Associação entre infecções virais e VV	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACL	Anticoagulante lúpico
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
AMN	Ambulatório Magalhães Neto
AR	Artrite Reumatóide
AZA	Azatioprina
CFA	Ciclofosfamida
FR	Fator Reumatoide
GC	Glicocorticoide
HCQ	Hidroxicloroquina
HPV	Papilomavirus Humano
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgar Santos
IS	Imunossupressores
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MMF	Micofenolato de mofetila
MTX	Metotrexato
PV	Papilomavírus
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
VC	Verrugas cutâneas
VV	Verrugas Vulgares

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo primário	14
2.2	Objetivo secundário.....	14
3	REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1	Les e sua heterogeneidade.....	15
3.2	Papilomavírus humano (HPV)	20
4	CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1	Desenho do estudo	27
4.2	Local do estudo	27
4.3	População alvo	27
4.4	População acessível.....	27
4.5	População, critérios de inclusão e exclusão	27
4.6	Seleção da amostra	27
4.7	Cálculo do tamanho amostral.....	28
4.8	Procedimentos para coleta de dados.....	28
4.9	Análise estatística.....	29
4.10	Análise ética.....	29
5	RESULTADOS.....	30
5.1	Frequências gerais	30
6	DISCUSSÃO	33
7	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS.....	36
7.1	Limitações	36
7.2	Perspectivas	36
8	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICES.....	41
	ANEXOS	43

1 INTRODUÇÃO

Verrugas vulgares (VV) cutâneas são proliferações epiteliais causadas por diversos tipos de papilomavírus humano (HPV). Até o momento, já foram descritos mais de 400 tipos diferentes, sendo o gênero Alphapapilloma vírus o que apresenta um tropismo maior pelo epitélio das mucosas orais e genitais ^(1,2).

A infectividade viral, em determinado indivíduo, depende da carga viral e da imunidade do hospedeiro, o que explica lesões mais numerosas e persistentes em imunodeprimidos, como transplantados, portadores de neoplasia e lúpus eritematoso sistêmico (LES) ^(1,3). Sabe-se que a suscetibilidade de infecções em pacientes lúpicos pode ser devido a defeitos intrínsecos e adquiridos no sistema imunológico do paciente ou ao uso de imunossuppressores, consequentemente esperamos uma alta prevalência de VV cutâneas nos pacientes portadores da doença ⁽⁴⁾.

Estudos sobre a prevalência de VV em pacientes com LES são escassos e antigos, sendo o último estudo realizado no ano de 2013 e, conforme demonstrado em uma revisão sistemática publicada previamente pelo nosso grupo ⁽¹⁾ apenas quatro artigos foram publicados sobre o tema ⁽⁵⁻⁸⁾ e esses estudos mostraram uma prevalência de VV que variou de 17,6% a 44% em tais pacientes.

Do mesmo modo que em VV cutâneas, a prevalência de infecção genital pelo HPV em LES é maior do que na população em geral, como demonstrado em estudo realizado no nosso meio ⁽⁹⁾. Naquele estudo o uso de imunossuppressores não foi diretamente associado a uma maior prevalência da infecção. Em uma metanálise recente, Garcia Carrasco ⁽¹⁰⁾ compartilharam a mesma impressão constatando a presença de HPV cervical em até 34% dessas pacientes e não havendo associação com imunossupressão.

Embora estudos prévios tenham mostrado uma alta prevalência de VV em pacientes com LES, existe ainda uma lacuna de conhecimento quanto à sua prevalência no Brasil sendo esse o principal objetivo deste trabalho.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a prevalência de VV em pacientes com diagnóstico de LES numa unidade de referência em Salvador-BA.

2.2 Objetivo secundário

Estudar a associação da presença de VV com as medicações em uso, atividade de doença, positividade de autoanticorpos, infecções virais HIV, HTLV e hepatites B e C.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Les e sua heterogeneidade

A primeira descrição de Lúpus foi em 855 DC por São Martinho, que descreve o milagre da cura de Eraclius (**Figura 1**). O manuscrito é de grande importância para compreender a história do Lúpus, já que em latim lúpus significa lobo, que faz uma possível associação com as lesões de uma mordida deste mamífero (**Figura 2**). Por muito tempo foi considerada como uma manifestação da tuberculose, sendo reconhecido como doença em 1830, ainda na forma cutânea. Por fim, em 1952, Brunsting introduziu o termo lúpus eritematoso disseminado, e logo em seguida, no mesmo ano, Haserick usou o termo lúpus eritematoso sistêmico ^(11,12).

Figura 1 – Milagre da Cura de Eraclius



Fonte: Holubar K (2017) ⁽¹²⁾.

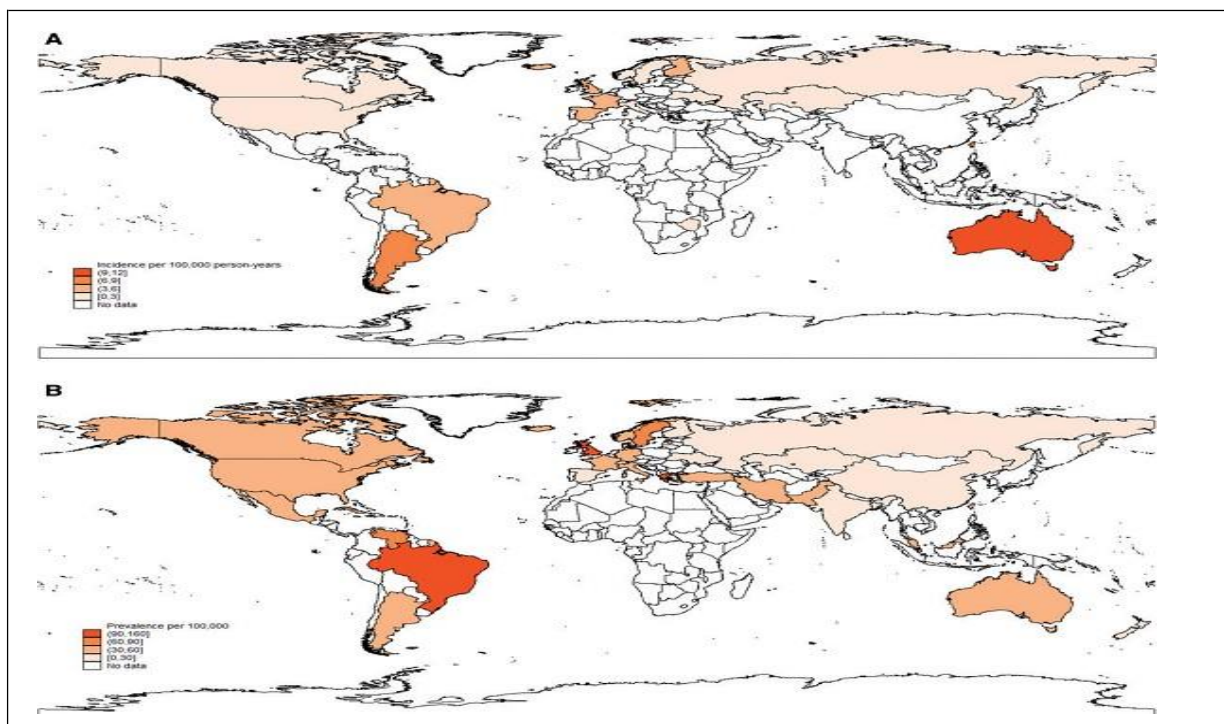
Figura 2 – Lesões em face do lúpus cutâneo



Fonte: Holubar K (2017) ⁽¹²⁾.

O LES é considerado uma doença rara, cuja prevalência varia de 6,5 a 178 por 100.000 habitantes, sendo sua maior incidência/prevalência nos países da América do Norte e menor na África. No geral, há uma menor incidência nos países Europeus, se comparado aos países que compõem os continentes Asiáticos, Americanos e da Oceania. O sexo feminino apresenta uma maior incidência/prevalência, variando de 2:1 a 15:1 Quanto à idade, as mulheres iniciam quadro entre a terceira a sétima década de vida, já os homens entre a quinta a sétima década (13,14) **(Figura 3)**.

Figura 3 – Incidência (A), prevalência (B) global do LES.



Fonte: Rees et al. (2017) ⁽¹¹⁾.

Essa condição autoimune é caracterizada pela produção de anticorpos direcionados contra autoantígenos, especialmente o DNA de dupla hélice e pequenas proteínas nucleares que tem ligação ao RNA, como Ro, La, Sm e RNP. Também existe a participação genética e fatores ambientais, como radiação ultravioleta, infecções ⁽¹⁵⁾.

Apresenta-se clinicamente como uma doença crônica de caráter inflamatório sistêmico. Se caracteriza por períodos alternados de remissão e atividade, além de apresentar uma grande variedade de manifestações clínicas, sendo divididas em: sinais/sintomas constitucionais tais como fadiga, febre e perda ponderal e sinais/sintomas órgão-específicos acometendo diversos sistemas:

- Cutâneo: a pele é um dos órgãos mais acometidos, em cerca de 85%, que pode ser dividido em três grupos: Lúpus cutâneo agudo, cutâneo subagudo e cutâneo crônico. As principais lesões são o clássico “rash” malar em “asa de borboleta”, a fotossensibilidade, a alopecia, as lesões discoides em formato de disco, com placas eritematosas e hiperkeratose, com atrofia cutânea secundária, as lesões vasculíticas, dentre muitas outras.
- Musculoesquelético: caracterizado por artrite, artralgia inflamatória de caráter migratório ou simétrico e preferencialmente de pequenas articulações. Pode haver acometimento de estruturas periarticulares como os tendões, levando ao quadro de tendinite, tenossinovite e ruptura de tendão. Necrose avascular pode ocorrer em alguns casos, evoluindo com dor e diminuição de mobilidade articular, sendo predominante em quadris e joelhos, principalmente induzida pelo uso de glicocorticoides (GC).
- Renal: a nefrite lúpica é uma das manifestações mais importantes do LES pois está associada a um pior prognóstico.
- Pulmonar: a manifestação mais comum é a pleurite. Acometimento parenquimatoso, hemorragia alveolar difusa, síndrome do pulmão encolhido, podem ser vistos também, porém em menor proporção.
- Cardiovascular: as manifestações mais comuns são a pericardite e as lesões valvares, porém, mais recentemente, tem-se observado uma maior incidência de doença cardiovascular em portadores de LES.
- Neuropsiquiátrico: convulsões, doença cerebrovascular, quadro psiquiátrico como psicose e depressão e alterações cognitivas são as mais prevalentes.
- Hematológico: as clássicas alterações hematológicas são a anemia hemolítica autoimune, leucopenia, linfopenia e trombocitopenia. Trombofilia devido à presença de anticorpos antifosfolípidos é encontrada em cerca de 20% dos casos de LES.
- Ocular: cerca de 30% dos pacientes podem evoluir com acometimento ocular, sendo a ceratoconjuntivite sicca a mais encontrada nessa população ⁽¹⁶⁾.

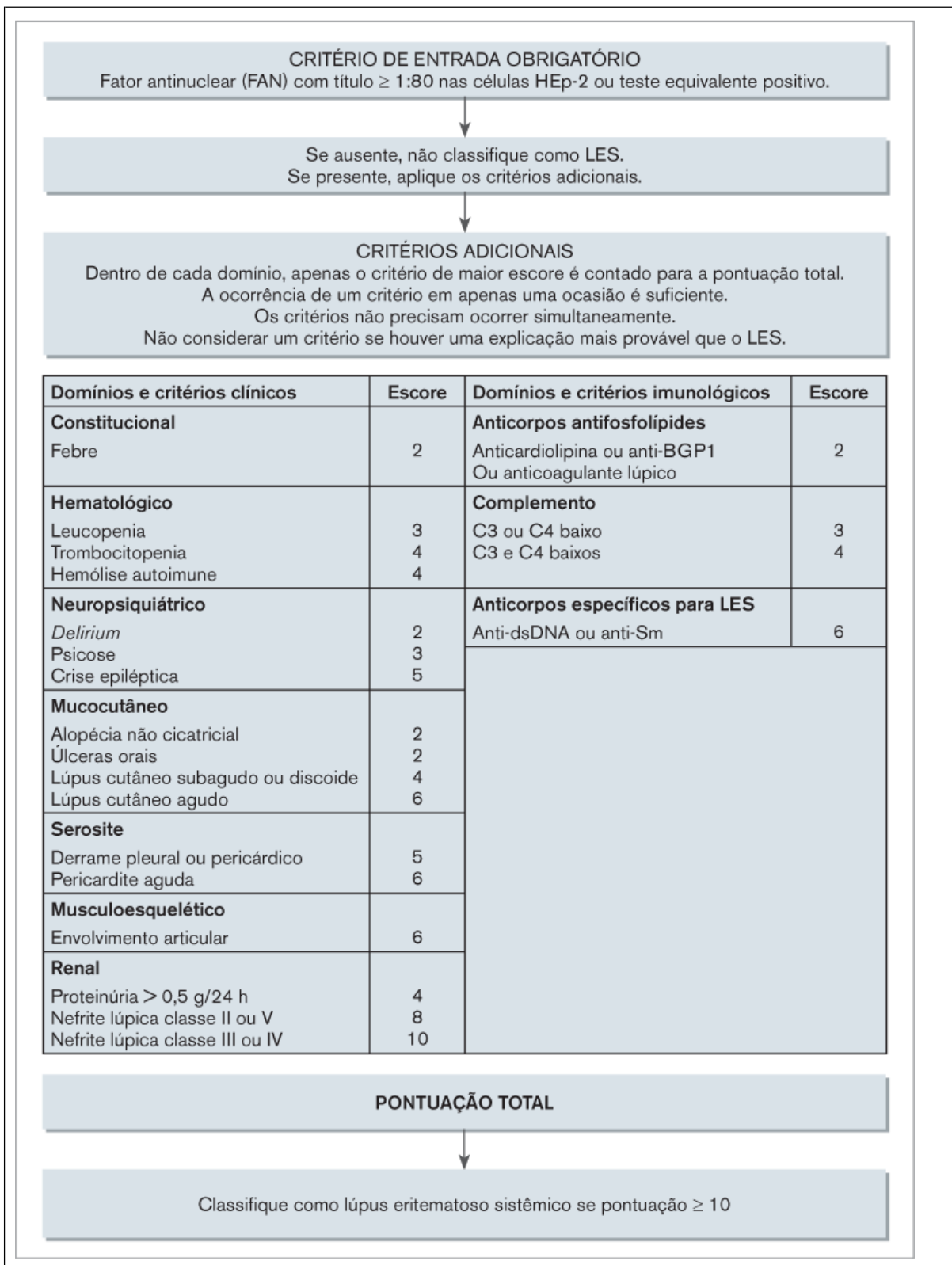
Sabemos que no LES, há alteração do sistema imune inato e adaptativo, o que podem favorecer infecções. No sistema inato, é sabido que os macrófagos/sistema monócitos e neutrófilos podem apresentar múltiplos defeitos além da diminuição do fator de necrose tumoral (TNF) e células Natural Killer (NK) favorecendo um ambiente susceptível a infecção.

No sistema adaptativo, a linfopenia de células T, especialmente CD4 +, são as mais observadas no LES e comumente associada as anormalidades hematológicas. Uma produção inadequada

de citocinas (por exemplo IL-2), é responsável pelo defeito de células T citotóxicas. Quanto aos defeitos nas células B, as anormalidades incluem defeitos negativos na seleção em algum estágio, assim, como a hipoglobulinemia transitória ou permanente, com baixos níveis de IgG, IgM também são descritos nos lúpicos ⁽¹⁷⁾.

O diagnóstico de LES é baseado na somatória de sinais e sintomas, aliados à presença de alterações laboratoriais. Em 2019, a Liga Europeia de Reumatologia (EULAR)/Colégio Americano de Reumatologia (ACR), propuseram critérios de classificação para o LES, objetivando a uniformidade na definição da doença visando a realização de ensaios clínicos. Esses critérios tem uma sensibilidade de 96,1% e uma especificidade de 93,4% (Quadro 1) ⁽¹⁸⁾.

Quadro 1 - Critérios de classificação de lúpus eritematoso sistêmico propostos pela Liga Europeia de Reumatologia (EULAR)/Colégio Americano de Reumatologia (ACR), 2019.



Fonte: Aringer et al. (2016) ⁽¹⁵⁾.

Quanto ao tratamento, muitas vezes é um desafio para o médico assistente, já que é uma doença multissistêmica. O manejo do LES visa remissão dos sinais e sintomas, prevenção de danos aos diversos órgãos e minimização dos efeitos colaterais dos medicamentos, assim como melhora da qualidade de vida.

O manuseio do LES consiste em tratamento não-medicamentoso e medicamentoso. Quanto ao não-medicamentoso é recomendado o uso de protetor solar, exercício físico regular, cessação de tabagismo, controle de comorbidades. Para o tratamento medicamentoso, vários são os fármacos prescritos e a sua escolha irá depender do (s) órgão (s) ou sistema (s) envolvido (s). A hidroxicloroquina (HCQ) é a medicação indicada para todos os pacientes, exceto nos caso em que tenha alguma contraindicação. Os GC são prescritos com objetivo de proporcionar um rápido alívio dos sintomas, já que os agentes imunossupressores (IS) podem demorar dias para início do efeito. Os IS facilitam um desmame mais rápido do GC e podem prevenir novos surtos. A azatioprina (AZA) e metotrexato (MTX) são os mais utilizados, porém, em situações mais graves a escolha recai sobre o MMF e a ciclofosfamida (CFA) ⁽¹⁹⁾.

3.2 Papilomavírus humano (HPV)

O papilomavírus (PV) foi isolado como um possível agente etiológico causador de verrugas em 1933, contudo apenas em 1949 foi observado a presença de partículas em verrugas humanas. Em 1970 pesquisadores descreveram a diversidade dessa classe viral, sendo propostas hipóteses sobre a sua associação com a etiologia dos cânceres uterinos. Ratificando essa suposição, na década de 80, foram identificados os HPVs 16 e 18 e demonstrada a sua relação com o câncer de colo de útero ⁽²⁰⁾.

Os PVs são pequenos vírus DNA (50-55nm) pertencentes à família Papoviridae, gênero papilomavírus que estão organizados em cinco gêneros: Alphapapillomaviruses, Betapapillomaviruses, Gammapapillomavirus, Mupapillomavirus e Nupapilomavírus. Sabe-se que nos dias atuais, há mais de 400 tipos de papilomavirus identificados.²

Quanto aos gêneros, o Betapapillomaviruses normalmente infecta epitélios cutâneos como leitões ungueais e folículos pilosos e particularmente com a exposição solar, pode levar a formação de câncer. O gênero Gammapapillomavirus é pouco compreendido e sugere-se raramente causar doença, embora alguns tipos possam causar verrugas transitórias. Os gêneros Mupapillomavirus e Nupapilomavírus têm raramente causar doença. O gênero

Alphapapillomavirus apresenta tropismo pelo epitélio genital, porém alguns tipos podem causar as VV. Alguns alfapapilomavírus de ‘baixo risco’ estimulam a entrada no ciclo celular apenas nas camadas diferenciadas superiores para suportar a replicação do genoma viral enquanto outros alfapapilomavírus de “alto risco” conduzem o ciclo celular nas camadas inferior e superior. Os HPVs 16 e 18 apresentam alto riscos para câncer de colo de útero e neste mesmo gênero, encontram-se também os tipos de HPV não mucosos, como por exemplo o 2, 4 e 7, causadores de VV na pele ^(2,20,21).

Os HPVs são vírus altamente especializados. A infecção inicial e a progressão do ciclo de vida viral ocorrem apenas nas camadas do epitélio. Essa estratégia, garante um reservatório da infecção viral com um baixo nível de atividade viral em células que são monitorizadas pelo sistema imunológico e há uma alta produção de víriões nas células terminalmente diferenciadas destinadas a serem esfoliadas no ambiente. Em cada etapa, as células hospedeiras são manipuladas para facilitar o ciclo de vida viral. Por exemplo, esta estratégia requer que o DNA viral seja produzido em células diferenciadas que normalmente sairiam do ciclo celular. Ao invés disso, os HPVs induzem uma sinalização de dano ao DNA nessas células diferenciadas e o hospedeiro responde entregando maquinaria de reparo do DNA para o genoma viral ⁽²⁾.

Todos os papilomavírus codificam quatro proteínas centrais altamente conservadas: a replicação das proteínas E1 e E2 e as proteínas do capsídeo L1 e L2. Estas iniciam a replicação, mas elementos de sequência adicionais do URR (região reguladora *upstream*) são necessários para aumentar a replicação transitória e dar suporte à replicação estável e de longo prazo do genoma. Nas células em divisão, o baixo número de cópias do genoma viral é mantido por expressão e localização rigidamente reguladas das proteínas E1 e E2. Além disso, a proteína E2 retém os genomas no núcleo e divide-os em células-filhas, fixando os cromossomos hospedeiros. Esta estratégia mantém persistente infecção e garante que os genomas não desencadeiem uma resposta imune inata no citoplasma. A proteína E4 interrompe o do ciclo celular G2 em células diferenciadas, presumivelmente para aumentar a replicação viral. A proteína E5, que é codificada apenas pelo Alphapapillomaviruses, não é absolutamente necessária para o ciclo de vida viral, mas promove a replicação dos estágios produtivos. E5 é uma proteína transmembrana que se localiza para o retículo endoplasmático e promove proliferação ativando vias de sinalização do receptor do fator de crescimento. E5 evita tanto a imunidade adaptativa e inata, impedindo a apresentação de peptídeos virais por complexo de histocompatibilidade das moléculas, suprimindo o IFN (um interferon) e por *crosstalk* com

sinalização de crescimento caminhos. Uma função chave das proteínas E6 e E7 do HPV é promover um ambiente celular propício ao vírus replicação modulando o equilíbrio da proliferação e diferenciação, mantendo o reservatório de células basais infectadas.

Nos estágios iniciais da infecção, pode haver uma interrupção das vias de sinalização do sistema inato e retardar do sistema adaptativo. ^(2,24) Devido as alterações na imunidade adaptativa e inata em pacientes portadores de LES e essa “possível” interrupção na sinalização das vias na infecção do HPV, possam ser o motivo para uma prevalência de VV nessa população.

As verrugas são as manifestações clínicas mais comuns e características da infecção pelo HPV. Podem acometer diversas regiões, principalmente pele de extremidades, mucosas genital, oral e de orofaringe. Verrugas cutâneas (VC) são tumores epiteliais benignos, caracterizados pela formação de lesões espessas e hiperqueratóticas. Com uma prevalência entre 10-20% na população mundial, podem apresentar-se em qualquer idade, sendo que sua incidência cresce durante a idade escolar, com pico na adolescência e adultos jovens. Quanto à sintomatologia, muitas vezes são assintomáticas, porém em alguns casos podem apresentar sensação de desconforto, prurido e dor local ^(3,25).

Existem vários tipos de verrugas, contudo as mais comuns são: VV, verruga plantar e verruga plana. A VV é o tipo mais prevalente de verruga encontrada na prática clínica, representando cerca de 70% das VCs. São localizadas comumente em mãos, preferencialmente na região dorsal, contudo podem ser encontradas em região plantar, palmar e periungueal ⁽²⁶⁾.

Seu período de incubação pode durar até seis meses, sendo que a autoinoculação pode ocorrer e produzir várias verrugas adjacentes ou em locais distantes. Sua recorrência com ou sem tratamento pode ser comum, já que a imunidade mediada por linfócitos T é responsável por erradicar a infecção ou suprimir uma infecção latente ^(3,20,26).

Inicialmente se apresenta como uma superfície lisa, bem circunscrita, mas à medida que aumenta de tamanho tende a apresentar um aspecto áspero e de superfície hiperqueratótica, irregular, marrom-acinzentada, em forma de cúpula ⁽³⁾ (**Figura 4**).

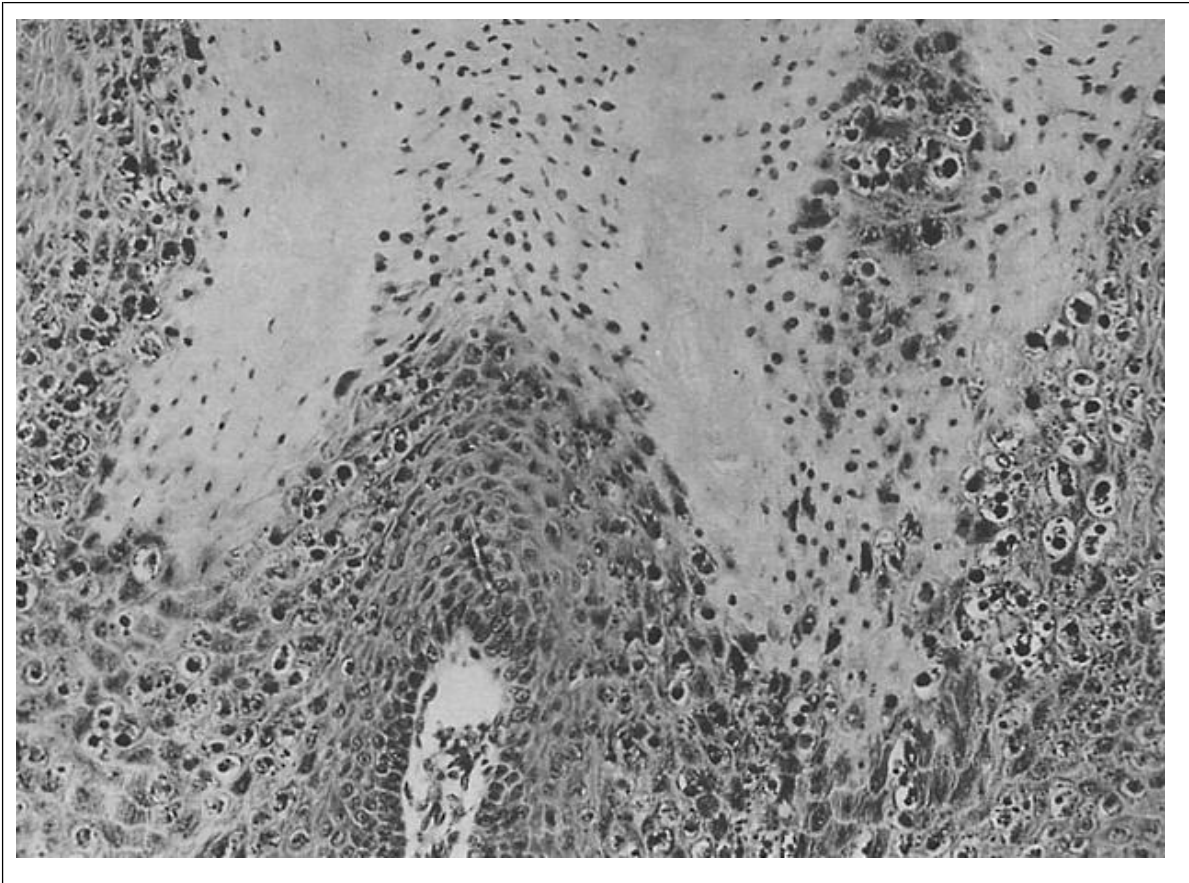
Figura 4 – Verrugas Vulgares em dorso de mão.



Fonte: Jablonska et al. (1997) ⁽²⁾.

Quanto à histologia, as características são papilomatose proeminente, hiperqueratose e paraceratose focal colunar. O efeito citopático (efeito degenerativo celular induzido pela infecção de um determinado vírus) consiste na presença de células granulares clarificadas contendo grânulos de querato-hialina de vários tamanhos, formas e coloração ⁽²⁶⁾ (**Figura 5**).

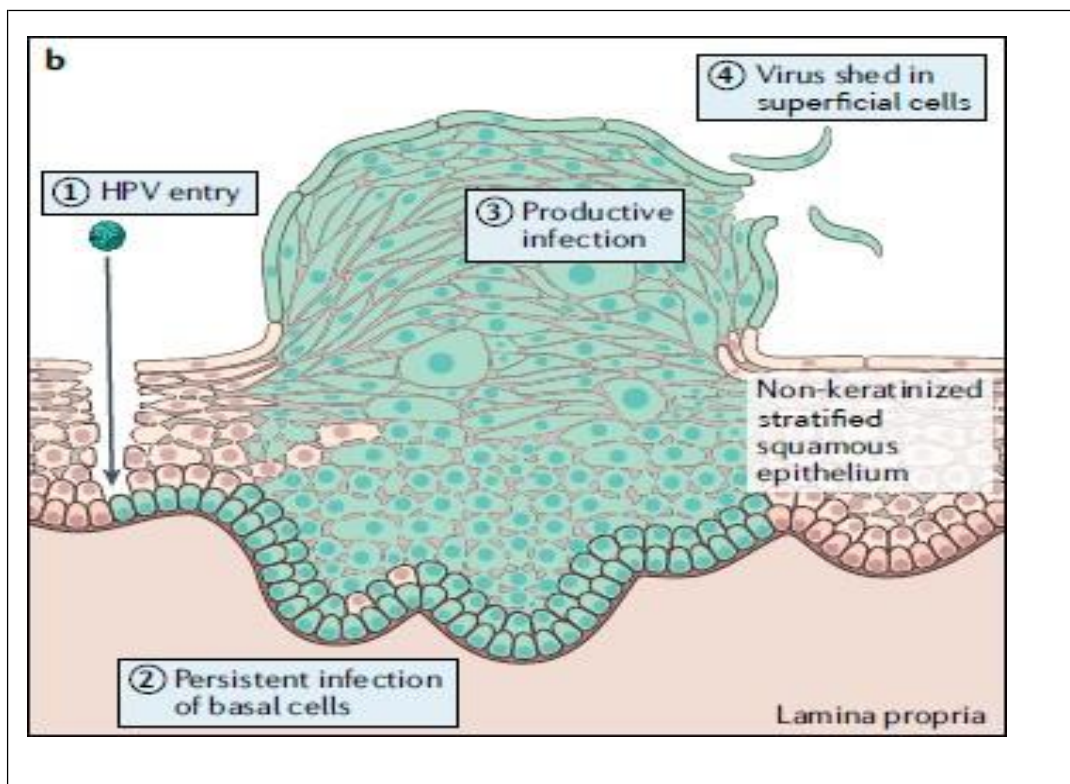
Figura 5 – Hiperqueratose com paracetose, papilomatose e acantose. Efeito citopático consiste em células granulares clarificadas contendo grânulos de querato-hialina que diferem de tamanhos, formas e capacidade de coloração.



Fonte: McLaughlin, Shafritz (2011) ⁽²¹⁾.

A formação da VV é consequente da entrada do vírus no epitélio através de uma microfissura e estabelece uma infecção persistente na divisão das células basais. À medida que as células infectadas se diferenciam, a fase produtiva da infecção viral é ativada, com amplificação do DNA viral e síntese de proteínas do capsídeo. O vírus é eliminado da superfície do epitélio em escamas esfoliantes ou células superficiais. A infecção pode dar origem a crescimentos benignos na pele ou no epitélio da mucosa devido ao espessamento de cada camada celular (2,22,23) (**Figura 6**).

Figura 6 – Estágios de formação da VV



Fonte: McBride AA (2022) ⁽²⁾.

Quanto ao tratamento, alguns estudos observacionais mostraram que a maioria das verrugas se resolvem sem tratamento, porém podem perdurar por anos. Devido à sensação de dor, desconforto, preocupações estéticas e longa duração, frequentemente são solicitados pelos pacientes a sua remoção. O tratamento da VV pode ser tópico ou sistêmico. O tópico visa eliminar as verrugas física ou quimicamente ou estimulando o sistema imune, como por exemplo, o uso do ácido salicílico, crioterapia, laser de CO₂ (dióxido de carbono), eletrocautério, imiquimod (antagonistas dos receptores Toll-like), Bleomicina (quimioterápico antimitótico) e difenciprona (agente sensibilizador que induz reação de hipersensibilidade tipo IV). Quanto ao tratamento sistêmico, vários já foram propostos, porém a avaliação quanto a

eficácia é limitada devido à alta taxa de resolução espontânea das verrugas. A acitretina está indicada nos casos em que as verrugas são extensas e recidivantes ^(27,28).

4 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo analítico de caráter transversal que tem como objetivo pontuar a prevalência de VV em pacientes portadores de LES e avaliar se existe associação da presença de VV com as medicações em uso, atividade de doença, positividade de autoanticorpos, infecções virais como HIV, HTLV e hepatites B e C e descrever as características clínicas das VV em LES.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado nos Serviços de Reumatologia e Oftalmologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) e no Serviços Médicos de Oftalmologia (SEMOP).

4.3 População alvo

Pacientes adultos com diagnóstico de LES

4.4 População acessível

Pacientes adultos com diagnóstico de LES atendidos no ambulatório de Reumatologia do HUPES após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa em 02 de setembro de 2021.

4.5 População, critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de LES baseado nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (EULAR/ACR)⁽¹⁵⁾ que são acompanhados no Serviço de Reumatologia no Ambulatório Magalhães Neto (AMN), localizado no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), que concordaram em participar após explicação da pesquisa e de como esta seria realizada e com subsequente assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A). Acometimento por outras enfermidades reumatológicas e idade inferior a dezoito anos, foram critérios de exclusão.

4.6 Seleção da amostra

Entre setembro de 2021 e setembro de 2022 uma amostra de pacientes acompanhados no Ambulatório de Reumatologia do HUPES (considerado como serviço de referência em reumatologia, do sistema único de saúde (SUS), no Estado da Bahia) foi convidada para

participar do estudo. A seleção dos pacientes foi feita pela equipe de reumatologia e posteriormente os pacientes eram encaminhados para avaliação oftalmológica no SEMOF.

4.7 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo amostral foi realizado por meio da calculadora WINPEP, baseando-se no estudo de Martínez-Martínez et al. ⁽⁷⁾, no qual observaram uma proporção de 20% de VV em pacientes portadores de LES. Dessa forma, totalizando um tamanho amostral de 125 indivíduos e assumindo uma diferença de 7% e um intervalo de confiança de 95%.

4.8 Procedimentos para coleta de dados

Os pacientes foram submetidos a uma entrevista durante a sua consulta para obtenção de informações tais como, manifestações da doença, tempo de diagnóstico da doença, medicamentos em uso e presença de comorbidades (Anexo B). Para avaliação da atividade da doença foi utilizado o escore do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI). Nele avaliamos se nos últimos meses, o paciente cursou com as alterações sugestivas de atividade de doença, como acometimento do SNC, vascular, articular, muscular, renal, hematológico, ocular, muco-cutâneo, serosa. Pacientes que obtiveram uma pontuação igual ou superior a quatro, foram classificados como atividade de doença.⁽²⁹⁾ Durante a consulta, realizado exame físico de forma minuciosa, focando na identificação de VV, além de sinais sugestivos de atividade de doença, como por exemplo, artrite, lesões cutâneas, úlceras orais ou nasais.

Seguiu-se a coleta de sangue e urina no próprio ambulatório, por uma técnica de laboratório devidamente paramentada. Para cada indivíduo foi coletado, através de punção venosa, 10- 20 ml de sangue e uma amostra de urina.

Os pacientes que apresentavam lesões clinicamente sugestivas de VV, foram avaliados por uma médica do serviço de dermatologia e aplicado outro questionário específico (Anexo C), com o objetivo de avaliar as características gerais das verrugas, tais como, localização, sintomatologia, tempo de aparecimento, etc.

Aqueles pacientes com VV, foram submetidos a uma biópsia da lesão (utilizando-se um *punch* de 2mm de diâmetro). Para a realização da biópsia, foi realizado botão anestésico cutâneo, com

lidocaína à 1% em seringa de 1ml. O espécime foi encaminhado para avaliação histopatológica no serviço de patologia do HUPES (método de hematoxilina/eosina).

Os exames laboratoriais gerais (hemograma completo, ureia, creatinina, sumário de urina, sorologia para HIV, HTLV, hepatites B e C) foram realizados no laboratório central do HUPES e aqueles ligados à reumatologia (fator antinuclear [FAN], Anti-Ro, Anti-La, Anti-Sm, Anti-DNA, Anti-RNP, C3, C4, anticardiolipina IgM/IgG), foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia (Universidade Federal da Bahia).

4.9 Análise estatística

Para elaboração do banco de dados e análise descritiva foi utilizado o *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), versão 14.0 para *Windows*. Os resultados foram apresentados por meio de tabelas e gráficos. As variáveis categóricas expressas em frequências e percentuais – n (%). As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão (DP); e aquelas com distribuição não-normal, em mediana e intervalo interquartil. A normalidade das variáveis numéricas foi verificada através da estatística descritiva, análise gráfica e do teste Shapiro-wilk.

Para a comparação da presença de VV com as variáveis independentes categóricas dicotômicas foi utilizado o teste exato de Fischer ou o teste do qui-quadrado. Foi utilizado o teste t independente para comparação das variáveis numéricas (distribuição normal) em relação a presença e ausência das VV. Foi utilizado o teste Mann-whitney para comparar o escore SLEDAI com presença ou ausência das VV.

Para todas as análises estatísticas foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4.10 Análise ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CAAE: 50817621.4.0000.0049) (Anexo A). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A) e o estudo foi conduzido de acordo com a resolução do CNS 466/12. Os dados de cada participante foram armazenados pelos pesquisadores responsáveis com total sigilo e os dados dos exames realizados serão preservados por um período de cinco anos.

5 RESULTADOS

5.1 Frequências gerais

Foram incluídos no estudo 125 pacientes com LES. A média de idade dos pacientes foi de 42,6 (desvio padrão [DP] $\pm 12,4$) anos, e a proporção de mulheres foi de 95,3% na amostra. O tempo médio de duração de doença foi de 10,9 (DP $\pm 8,2$) anos. Quanto às características clínicas, as alterações articulares e cutâneas foram as mais presentes: 124 (97,6%) e 114 (88,8%) respectivamente, seguido de alterações hematológicas, 50 (39,4%), renais 40 (31,5%), serosas 28 (22%) e sistema nervoso central (SNC) 9 (7,1%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de LES incluídos no estudo

Variáveis	N= 125
Idade	42,6 \pm 12,4
Gênero	
Feminino	119 (95,2)
Masculino	6 (4,8)
Tempo de doença	10,9 \pm 8,2
Alterações articulares	124 (97,6)
Alterações cutâneas	114 (88,8)
Alterações hematológicas	50 (39,4)
Alterações renais	40 (31,5)
Alterações serosa	28 (22,0)
Alterações no SNC	9 (7,1)
Alterações gastrointestinais	0

Fonte: Dados da pesquisa. LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

Alterações articulares, cutâneas, hematológicas, renais, serosas, SNC, gastrointestinais presentes nos critérios de classificação ACR/EULAR

Na amostra de pacientes, dez apresentavam lesões clinicamente compatíveis com VV, porém o estudo histopatológico confirmou ser VV em apenas cinco casos (4%). O padrão histopatológico encontrado à microscopia foi epiderme com hiperqueratose, hipergranulose, acantose e papilomatose com cristas epidérmicas dirigidas para região central da lesão (Tabela 2).

Tabela 2 – Prevalência de VV em pacientes portadores de LES

Prevalência	Verruga Cutânea	Verruga Vulgar
	10/125 (8%)	5/125 (4,0%)

Fonte: Dados da pesquisa.

VV: Verruga Vulgar; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

Dos cinco pacientes com VV confirmada por biópsia, dois as apresentavam em membro superior direito, um em membro superior esquerdo, e dois em membro inferior esquerdo. Do total de VV, três tinham mais que um cm de diâmetro e dois tinham menos que um cm de diâmetro. Apenas dois pacientes referiram prurido nas VV. A mediana do tempo de aparecimento das lesões foi de 12 meses e apenas três (60%) pacientes relataram que já haviam apresentado episódio prévio de lesão sugestiva de VV (Tabela 3).

Tabela 3 – Características clínicas das VV apresentadas pelos cinco pacientes com LES

Localização	N= 5
Membro Superior Direito	2 (40,0)
Membro Superior Esquerdo	1 (20,0)
Membro Inferior Direito	0
Membro Inferior Esquerdo	2 (40,0)
Diâmetro	
<1cm	3 (60,0)
>1cm	2 (40,0)
Prurido	2 (40,0)
Tempo médio de VV	12 meses
Recidiva de VV	3 (60%)

Fonte: Dados da pesquisa.

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; VV: verrugas vulgares, M:mediana, IIQ: intervalo interquartil.

Não houve associação entre a presença de VV e o uso de medicamentos, tais como, glicocorticoide, hidroxiclороquina, azatioprina, metotrexato, micofenoato de mofetila, ciclofosfamida, ciclosporina, talidomida, belimumabe e dapsona (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Análise da associação entre a utilização de medicamentosa com a presença da VV

Variáveis	Com VV (n=5) n (%)	Sem VV (n=120) n (%)	Valor de p*
Glicocorticoide	3 (60,0)	48 (40,0)	0,329
Hidroxiclороquina	5 (100,0)	102 (85,0)	0,453
Metotrexato	0 (0,0)	20 (16,7)	0,412
Azatioprina	1 (20,0)	40 (33,3)	0,469
Ciclosporina	0	9 (7,5)	0,684
Micofenolato de Mofetila	1 (20,0)	1 (0,8)	0,079
Talidomida	0	1 (0,8)	0,960
Dapsona	1 (20,0)	2 (1,7)	0,116
Ciclofosfamida	0	2 (1,7)	0,921
Belimumabe	0	5 (4,2)	0,813

Fonte: Dados da pesquisa.

*Teste Exato de Fisher

VV: Verrugas Vulgares

Na população de pacientes em que a pesquisa de autoanticorpos foi realizada, observou-se que não houve associação entre a presença de VV com nenhum dos anticorpos estudados (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Estudo da associação entre a positividade de diversos autoanticorpos com a presença de VV

Variáveis	Com VV (n=5) n (%)	Sem VV (n=120) n (%)	Valor de p*
ANTI-RO n=104	4 (80,0)	47 (47,5)	0,170
ANTI-LA n=103	0	17 (17,3)	0,398
ANTI-SM n=104	3 (60,0)	25 (25,3)	0,120
ANTI-DNA n=125	3 (60,0)	33 (27,5)	0,143
ANTI-RNP n=102	3 (60,0)	27 (27,8)	0,150
FAN n=103	5 (100,0)	80(81,6)	0,375
ANTICARDIO n=103	1 (20,0)	16 (16,3)	0,602

Fonte: Dados da pesquisa.

*Teste do qui-quadrado

ACL: Anticardiolipina; FAN: Fator antinuclear; VV: Verrugas vulgares

Quanto à presença de VV e o índice de atividade de doença pelo escore do SLEDAI observou-se que três pacientes com VV estavam em remissão e dois em atividade de doença. Além disso, a mediana de atividade da doença foi a mesma entre os grupos com e sem VV (**Tabela 6**).

Tabela 6 – Avaliação da associação entre a atividade da doença com a presença de VV

	Com VV (n=5) n (%)	Sem VV (n=120) n (%)	Valor de p
Escore SLEDAI	2 (1-10)	2 (0-6)	0,748*
SLEDAI			0,448**
<5	3 (60,0)	86 (71,7)	
≥5	2 (40,0)	34 (28,3)	

Fonte: Dados da pesquisa.

*Teste qui-quadrado; ** teste exato de Fisher

VV: Verrugas Vulgares; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Nenhum dos pacientes incluídos no estudo teve sorologia positiva para hepatites B, C, HIV e HTLV, portanto não se conseguiu avaliar a associação entre a presença de VV e outras infecções virais (**Tabela 7**).

Tabela 7 – Associação entre infecções virais e VV

Variáveis	Com VV (n=5) n (%)	Sem VV (n=120) n (%)	Valor de p*
HBSAG	0	0	-
ANTI-HBS	1 (20,0)	41 (36,0)	0,419
ANTI-HBC	0	1 (0,8)	0,960
HCV	0	0	-
HIV	0	0	-
HTLV	0	0	-

Fonte: Dados da pesquisa.

*Teste exato de Fisher

VV: verrugas vulgares; HBSAG= Antígeno de superfície da hepatite B; ANTI-HBS= Anticorpo contra o antígeno de superfície da Hepatite B; ANTI-HBC= anticorpo contra o antígeno do core viral; HCV=vírus da hepatite C; HIV= vírus da imunodeficiência humana; HTLV= vírus T-linfotrófico humano

6 DISCUSSÃO

Em nossa amostra, avaliamos 125 pacientes portadores de LES, sendo constatado em apenas cinco (4%) indivíduos presença de VV, dado esse ratificado pelo ao exame histopatológico. Em uma revisão sistemática feita pelo nosso grupo em 2015 ⁽¹⁾, quatro artigos foram selecionados em literatura mundial, sendo encontrado uma prevalência relativamente alta de VV, variando de 17,6% a 44,0% ⁽⁵⁻⁸⁾. É importante enfatizar que nos trabalhos citados acima, a definição de VV foi baseada apenas em aspectos clínicos, e no presente estudo as VV foram confirmadas pelos dados histopatológicos. Adicionalmente, os nossos achados correspondem a uma prevalência pontual e não uma prevalência por período, o que poderia representar uma maior proporção de pacientes incluídos, visto que muitas vezes as VV podem ser autolimitadas. Daí a discrepância entre as prevalências observadas anteriormente e a encontrada nesse estudo.

No que tange à prevalência de HPV genital em pacientes com LES, estudos prévios, demonstraram uma maior prevalência dessa infecção em pacientes com LES. Assim, em um estudo realizado no nosso serviço, Lyrio *et al.* encontraram uma prevalência de HPV vaginal em 80,7% das lúpicas e 35,7% no grupo controle ⁽⁹⁾. Do mesmo modo, em uma revisão sistemática publicada mais recentemente por García-Carrasco *et al.* ⁽¹⁰⁾ foram selecionados nove artigos, com um total de 751 pacientes lúpicas, sendo encontrada uma prevalência de 34,15% de HPV cervical em portadoras de LES, maior se comparado com o grupo controle. Do mesmo modo, pacientes com alguma imunodeficiência primária apresentam uma maior suscetibilidade para infecção pelo HPV e apresentam VV mais extensas ⁽³⁰⁾, e em receptores de transplante, a prevalência de VV aumenta com a duração do enxerto e até 50% dos receptores de transplante renal com sobrevida maior do que cinco anos apresentam VV ^(31,32). Baseados nesses achados, a nossa expectativa era que o mesmo pudesse ocorrer com VV em pacientes com LES. Porém, os nossos dados não corroboraram essa possibilidade e a prevalência de VV encontrada se aproximou daquela observada na população geral, 10-20% ⁽³⁾.

Pacientes com LES têm mecanismos imunológicos envolvidos com a resposta imune inata defeituosos, como a ativação de receptores semelhantes a Toll para autoantígenos, depuração diminuída de corpos apoptóticos, deficiência da ligação manose-lectina e deficiência de complemento. Pacientes com LES têm também muitas anormalidades em sua resposta adaptativa, como perda de auto tolerância em linfócitos T e B e a produção de vários anticorpos contra autoantígenos, bem como a menor produção de certas citocinas. Essas anormalidades

imunológicas podem estar associadas a um risco elevado de infecções bacterianas e virais. ^(9,33) Por outro lado, sabe-se que o interferon (IFN) protege as células de infecções virais e o IFN tipo I induz um aumento da atividade citolítica nas células *natural killer* (NK), promovendo uma lise celular das células infectadas. Uma vez que é sabido que em LES os níveis séricos de IFN estão aumentados, este talvez seja outro argumento para justificar a baixa prevalência aqui encontrada de VV nessa amostra de pacientes com LES ^(9,10).

Os quatro trabalhos publicados previamente sobre o tema são relativamente antigos, sendo o primeiro escrito em 1977 e o último em 2013. No trabalho realizado por Johansson *et al.* ⁽⁵⁾ foram selecionados 56 pacientes portadores de LES, havendo a presença de VV em 25 pacientes da amostra. Naquele trabalho não houve comparação quanto presença de VV e imunossupressão, porém foi demonstrado uma relação inversa da presença de fator reumatoide (FR) com VV, tornando-se o único estudo a citar alguma possível relação de anticorpo com presença de VV. No nosso estudo não foi constatada a associação de diversos autoanticorpos com VV, embora não tenhamos estudado especificamente o FR.

A imunossupressão é caracterizada como uma resposta imune diminuída ou inibida, comprometendo tanto a resposta humoral quanto a celular, estando relacionada aos níveis variáveis de deficiência para cada classe de anticorpo (IgG, IgM, IgA) ou uma diminuição no número e função das células imunes, principalmente células T, que resulta na inibição da produção de citocinas, transdução de sinalização e expansão clonal. A terapia imunossupressora é usada em muitos campos da medicina, como transplante, oncologia e distúrbios autoimunes ⁽³⁴⁾. Os imunossupressores interferem na resposta imunológica podendo aumentar o risco de complicações infecciosas (bacterianas, virais e fúngicas), todavia são imprescindíveis para o tratamento do LES. Yell *et al.* ⁽⁸⁾ avaliaram a prevalência de VV em pacientes portadores de lúpus cutâneo e LES. Eles relataram que dos 24 pacientes que apresentavam VV, doze tinham LES e que estavam em uso de glicocorticoides, antimaláricos ou outra imunossupressão (não relatam qual) e não foi encontrado associação entre a presença de VV e imunossupressão. Esses achados foram corroborados por Martinez *et al.* e Korkmaz *et al.* ⁽⁷⁾, que também não demonstrando uma associação entre imunossupressão e presença de VV. Os achados dos estudos citados acima podem estar com concordância com o que foi observado no nosso estudo, quanto à ausência de associação entre a presença de VV e o uso de medicações imunossupressoras. Porém, esses achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que

nos estudos anteriores a definição de imunossupressão não é clara e no nosso estudo, o número de pacientes com VV foi muito pequeno para que se possa tirar conclusões definitivas.

7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

7.1 Limitações

Quanto às limitações do presente estudo, o mesmo foi realizado em uma unidade de referência em LES. Dessa forma, há um potencial viés de seleção e os achados do estudo não podem ser extrapolados para toda a população com LES. Além disso, por se tratar de um estudo transversal, não houve o acompanhamento por um determinado tempo desses pacientes para uma avaliação melhor do surgimento de novas verrugas e a evolução daquelas já apresentadas. Por fim, embora tendo sido realizado o estudo histopatológico das lesões, não foi caracterizado o sorotipo do HPV das amostras.

7.2 Perspectivas

Como perspectivas futuras, esperamos que nosso estudo possa estimular novos trabalhos, visando um maior número de indivíduos, objetivando confirmar tais achados.

8 CONCLUSÃO

A prevalência de VV em pacientes portadores de LES na nossa população foi menor se comparado aos outros trabalhos e embora o número de pacientes com VV tenha sido muito pequeno para que se possa tirar conclusões definitivas, não encontramos associação entre a presença de VV com atividade de doença, uso de medicações imunossupressoras, presença de autoanticorpos e infecções virais, enfatizando-se assim a necessidade de estudos adicionais com a inclusão de um maior número de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Silva LM, Santos WGD, Santiago MB. Prevalence of cutaneous warts in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Infect Dev Ctries*. 2016 Sep 30;10(9):902-906. DOI: 10.3855/jidc.7947. PMID: 27694721.
2. *McBride AA*. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions. *Nature Reviews*. 2022 Fev. DOI:10.1038/s41579-021-00617-5
3. Jabłońska S, Majewski S, Obalek S, Orth G. Cutaneous warts. *Clin Dermatol*. 1997 May-Jun;15(3):309-19. DOI: 10.1016/s0738-081x(96)00170-8. PMID: 9255438.
4. Singh B.K, Singh S. Systemic lupus erythematosus and infections. *Reumatismo*, 2020; 72 (3): 154-169.
5. Johansson E, Pyrhönen S, Rostila T. Warts and wart virus antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br Med J*. 1977 Jan 8;1(6053):74-6. DOI: 10.1136/bmj.1.6053.74. PMID: 188513; PMCID: PMC1604034.
6. Korkmaz C, Urer SM. Cutaneous warts in patients with lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2004 May;24(3):137-40. DOI: 10.1007/s00296-003-0340-1. Epub 2003 Sep 11. PMID: 13680149.
7. Martínez-Martínez MU, Baranda-Cándido L, Abud-Mendoza C. Cutaneous papillomavirus infection in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. A case-control study. *Lupus*. 2013 Aug;22(9):948-52. DOI: 10.1177/0961203313490431. Epub 2013 May 30. PMID: 23722231.
8. Yell JA, Burge SM. Warts and lupus erythematosus. *Lupus*. 1993 Feb;2(1):21-3. DOI: 10.1177/096120339300200105. PMID: 8387376.
9. Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, Olavarria VG, Gomes Ado N, Costa Pinto L, Oliveira RP, Aquino R de C, Santiago MB. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013 Feb;33(2):335-40. DOI: 10.1007/s00296-012-2426-0. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22451033
10. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-González N, Vallejo-Ruiz V, Munguía-Realpozo P, et al. Prevalence of cervical HPV infection in women with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019 Feb;18(2):184-191. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.09.001. Epub 2018 Dec 18. Erratum in: *Autoimmun Rev*. 2019 Apr;18(4):437. PMID: 30572140.
11. Benedek TG. History of lupus. In: *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. Elsevier; 2018. p. 1-14.
12. Holubar K. History of lupus erythematosus. *Acta Dermatoven APA Vol 15*, 2006, nº 4.
13. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological

- studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1945-1961. DOI: 10.1093/rheumatology/kex260. PMID: 28968809
14. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Aug;13(8):799-814. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1327352. Epub 2017 May 16. PMID: 28471259.
 15. Goulielmos GN, Zervou MI, Vazgiourakis VM, Ghodke-Puranik Y, Garyfallos A, Niewold TB. The genetics and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) in populations of different ancestry. *Gene*. 2018 Aug 20; 668:59-72. Doi: 10.1016/j.gene.2018.05.041. Epub 2018 May 25. PMID: 29775752.
 16. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am*. 2013 Oct;57(4):631-55. DOI: 10.1016/j.cden.2013.06.003. PMID: 24034070.
 17. Singh B.K, Singh S. Systemic lupus erythematosus and infections. *Reumatismo*, 2020; 72 (3): 154-169.
 18. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1151-1159. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214819. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31383717.
 19. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736-745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30926722.
 20. Leto Md, Santos Júnior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol*. 2011 Mar-Apr;86(2):306-17. English, Portuguese. DOI: 10.1590/s0365-05962011000200014. PMID: 21603814.
 21. Zampella J, Cohen B. Consideration of underlying immunodeficiency in refractory or recalcitrant warts: A review of the literature. *Skin Health Dis*. 2022; 2^e98. DOI: /10.1002/ski2.98
 22. Orth G, Favre M. Human Papillomaviruses Biochemical and Biologic Properties. *Clin Dermatol*. 1985 Oct-Dec;3(4):27-42. DOI: 10.1016/0738-081x(85)90047-1. PMID: 2850860.
 23. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, et al. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(Suppl: 2):166-171.
 24. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Research* 231 (2017) 119–127. DOI:10.1016/j.virusres.2016.12.017

25. Plasencia JM. Cutaneous warts: diagnosis and treatment. *Prim Care*. 2000 Jun;27(2):423-34. DOI: 10.1016/s0095-4543(05)70204-9. PMID: 10815052.
26. McLaughlin JS, Shafritz AB. Cutaneous warts. *J Hand Surg Am*. 2011 Feb;36(2):343-4. DOI: 10.1016/j.jhsa.2010.11.036. PMID: 21276900.
27. Lynch MD, Cliffe J, Morris-Jones R. Management of cutaneous viral warts. *BMJ*. 2014 May 27; 348:g3339. DOI: 10.1136/bmj.g3339. PMID: 24865780.
28. Ockenfels HM. Therapeutic management of cutaneous and genital warts. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Sep;14(9):892-9. DOI: 10.1111/ddg.12838. PMID: 27607030.
29. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;35(6):630-40. DOI: 10.1002/art.1780350606. PMID: 1599520.
30. Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5):1030-48. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.049. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23036745; PMCID: PMC3517887.
31. Tan HH, Goh CL. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(1):13-29. DOI: 10.2165/00128071-200607010-00003. PMID: 16489840.
32. Zachariae C, Sand C, Hansen JM, Sørensen SS, Koch K, Villumsen J, Axelsen M. Warts in a cohort of Danish kidney transplanted patients: impact on quality of life. *Acta Derm Venereol*. 2012 Nov;92(6):615-8. DOI: 10.2340/00015555-1377. PMID: 22773075
33. Tam LS, Chan AY, Chan PK, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3619-25. DOI: 10.1002/art.20616. PMID: 15529372.
34. Ograczyk E, Kowalewicz-Kulbat M, Wawrocki S, et al. Immunosuppression – tough ally in torrid time. *Hig Med Dosw (online)*, 2015; 69: 1299-1312

APÊNDICES

APÊNDICE A – Grupo de pesquisa

Vanessa Fonseca – mestranda da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana.

Prof. Dr. Mittermayer Barreto Santiago – orientador, Prof. Adjunto e da Pós- graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Alice Magalhães - residente em dermatologia no Hospital Universitário Professor Edgar Santos

Alisson Regis de Santana – médico Reumatologista, residência em reumatologia no Hospital Universitário Professor Edgar Santos

Ana Lísia Cunha N. G. da Costa – Professora adjunta de dermatologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos

Carlos Alberto dos Santos Silva – Médico patologista, professor da residência médica de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia - UFBA

Carlos Antonio Gusmão Guerreiro de Moura – doutorando da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana.

Eneida M. Alves – mestranda da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana.

Isabela Silva de Oliveira – Farmacêutica Bioquímica, atua no laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário Professor Edgar Santos

Victor Pereira Mattos – Médico Reumatologista, residência em reumatologia no Hospital Universitário Professor Edgar Santos

APÊNDICE B – Instituições envolvidas

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador- Bahia.

Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPE), Salvador- Bahia.

Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia da UFBA (LACTFAR)

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento livre e esclarecido

Título do Estudo: Verruga vulgar no Lúpus Eritematoso Sistêmico: Um estudo de prevalência

Pesquisador Responsável: **Mittermayer Barreto Santiago**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este é um convite para o (a) senhor (a) participar da pesquisa: Verruga Vulgar no Lúpus Eritematoso Sistêmico. Sendo o Pesquisador/Orientador Mittermayer Barreto Santiago, e sua equipe: Vanessa Fonseca de Jesus (discente), Eneida Machado Alves (discente), Ana Lísia Cunha N. G. da Costa (discente), Daniel D'Carlos Gonçalves (Discente), Alisson Regis de Santana (Residente), Victor Pereira Matos (Residente), Alice Magalhães (Residente), Isabela Silva de Oliveira (Laboratório). Nesse estudo, pretendemos descrever a frequência de verruga de pele em pacientes com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

Sua participação é voluntária (participa se desejar), o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade. Aceitando participar do estudo, será submetido as seguintes etapas: 1) entrevista e exame físico a serem feitos por médico reumatologista (consulta médica); 2) responder a um questionário sobre a doença (exemplo: data de diagnóstico e medicamentos que está em uso); 3) realizar coleta de amostra de sangue estimada em 10 ml para a realização de exames laboratoriais que avaliem inflamação decorrente do LES; 4) entrevista e exame físico a serem feitos por um médico dermatologista (consulta médica) e caso apresente lesão na pele (uma verruga), será feita a retirada de um fragmento da verruga com um tamanho de 4 mm sob anestesia local (para não sentir dor ou desconforto); e 5) avaliação oftalmológica por um médico oftalmologista.

A consulta com médico reumatologista, dermatologista e a coleta da amostra de sangue, serão feitas no Ambulatório Magalhães Neto (AMN) no Hospital Universitário Edgar Santos (HUPES) durante a consulta de rotina. O exame oftalmológico será realizado em outro local, no Centro Médico Celso Figueroa, 2º andar – Clínica SEMOF – Hospital Santa Izabel (Endereço: Praça Conselheiro Almeida Couto, 500, Nazaré, CEP:40.301-155), Telefone: 3243-9955.

A avaliação oftalmológica será agendada pela médica reumatologista, quando você tiver disponibilidade de horário para ser examinado (a). A previsão do tempo necessário para efetuarmos o procedimento no AMN será de 60 minutos e a consulta oftalmológica de 30 minutos.

Quanto aos custos, será dado uma quantia em dinheiro referente ao transporte para realização da consulta oftalmológica. Quanto a alimentação será oferecido café da manhã no local das avaliações, para seu maior conforto. Caso venha a ocorrer necessidade de uma segunda visita por motivos de imprevistos, ressalto que, caso o(a) senhor (a) concorde em continuar como participante da pesquisa, não haverá custo extra com transporte. Lembro que o (a) senhor (a) estará sempre coberto pelo pesquisador, não tendo custos extras. Todos os recursos serão de responsabilidade do pesquisador (exemplo: realização dos exames, agulhas, seringas, punch).

A participação nesta pesquisa não trará riscos ao senhor (a) excetuando-se a possibilidade de dor, desconforto e/ou formação de hematoma durante a coleta dos exames laboratoriais além da retirada do fragmento da pele (verruga). Para minimizá-los, o procedimento será realizado por profissionais da área da saúde capacitados para a realização, porém caso ocorra qualquer intercorrência vinculada à coleta de sangue ou a retirada do fragmento da pele (verruga), o pesquisador se responsabilizará por prover, irrestritamente, os adequados meios de cuidados incluindo tratamento local e custeio de eventuais demandas medicamentosas necessárias ao tratamento da intercorrência. Caso tenha eventual dano vinculado à pesquisa que demande indenização, ela será garantida pelo pesquisador.

Amostra do seu material sanguíneo será armazenada no laboratório do AMN e do fragmento da pele (verruga) será armazenada no setor da patologia no HUPES, estando sob responsabilidade do pesquisador. O (A) senhor (a) poderá, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, poder retirar o consentimento de guarda e utilização destes materiais armazenados, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. Caso ocorra, a retirada do consentimento será formalizada por manifestação, por escrito e assinada, pelo participante da pesquisa ou representante legal, cabendo-lhe a devolução das amostras existentes conforme exige a Resolução CNS N° 441 de 2011, item 10.

Esta pesquisa obedece aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

A confidencialidade de todas as informações coletadas neste estudo será garantida e somente a equipe de pesquisadores terá conhecimento dos dados.

Caso necessite de esclarecimentos adicionais poderá entrar em contato com Dr. Mittermayer Santiago ou Dra. Vanessa Fonseca no Ambulatório Magalhães Neto no Hospital (AMN)

Universitário Edgar Santos (HUPES) as quartas-feiras pela manhã, ou pelos telefones (71) 32349350 e (71) 988355001.

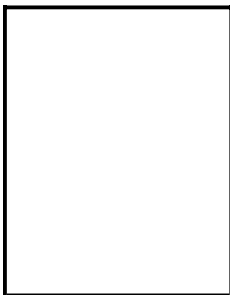
Esteja ciente que, caso tenha dúvidas e/ou denúncias a fazer, também poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do HUPES localizado à R. Augusto Viana, Canela – CEP 40110-060, Salvador/BA, tel. 3283-8043 ou o Conselho Regional de Medicina (CREMEB), localizado à R. Guadalajara n 15, Ondina, tel. – 3339-2800. Este convite está escrito em duas vias e uma delas ficará em sua posse (participante da pesquisa), com ambas as vias assinadas pelo senhor (a) e pelo pesquisador. Assim, se concorda em participar voluntariamente da pesquisa e compreendeu seus os objetivos, procedimentos a serem realizados e os riscos envolvidos, assine abaixo.

Salvador, _____/_____/ 20

Participante da pesquisa:

Nome _____

Assinatura _____



IMPRESSAO DATILOSCÓPIA (na impossibilidade de assinar)

Responsável pela pesquisa:

Nome _____

Assinatura _____

ANEXO B – Ficha Reumatológica

Anos do diagnóstico de LES _____ ou ano _____

Critérios de classificação de LES (2019):

Assinalar os critérios presentes:

Pontos	Critério	Definição
-	FAN	FAN com um título ≥ 1 : 80 em células HEp-2 ou um teste positivo equivalente pelo menos uma vez.
2	Febre	Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$
3	Leucopenia	Células brancas $<4.0 \times 10^9/l$
4	Trombocitopenia	Plaquetas $<100 \times 10^9/l$
4	Anemia hemolítica	Evidência de hemólise, como reticulocitose, haptoglobina baixa, bilirrubina indireta elevada, desidrogenase láctica elevada (LDH) e teste de Coomb positivo.
2	Delírio	Caracterizado por (1) mudança na consciência ou nível de excitação com capacidade reduzida de foco, (2) desenvolvimento de sintomas ao longo de horas para < 2 dias, (3) flutuação de sintomas ao longo do dia, (4) ou (4a) mudança aguda / subaguda na cognição (por exemplo, déficit de memória ou desorientação), ou (4b) mudança de comportamento, humor ou afeto (por exemplo, inquietação, reversão do ciclo sono / vigília).
3	Psicose	Caracterizado por (1) delírios e / ou alucinações sem compreensão e (2) ausência de delírio.
5	Convulsão	Convulsão generalizada primária ou crise parcial / focal
2	Alopecia não-cicatricial	Alopécia não-cicatricial observada clinicamente.
2	Úlceras orais	Úlceras orais observada clinicamente.
4	Lúpus cutâneo subagudo ou discoide	Lúpus eritematoso cutâneo subagudo observado por um médico*: Erupção cutânea anular ou papuloescamosa (psoriasiforme), geralmente fotodistribuído. Lúpus eritematoso discóide observado por um clínico*: Lesões cutâneas eritematoso-violáceas com alterações secundárias de cicatrizes, despigmentação, frequentemente hiperqueratose folicular / hematológica (couro cabeludo), levando a alopecia cicatricial no couro cabeludo. Se a biópsia de pele for realizada, alterações típicas devem estar presentes. Lúpus cutâneo subagudo: dermatite vacuolar de interface que consiste em um infiltrado linfo-histiocítico perivascular, frequentemente com mucina dérmica observada. Lúpus discóide: dermatite vacuolar de interface que consiste em um infiltrado linfo-histiocítico perivascular e / ou "periappendageal". No couro cabeludo, podem ser vistos tampões de queratina foliculares. Em lesões de longa duração, deposição de mucina e espessamento da membrana basal podem ser notados.
6	Lúpus Cutâneo Agudo	Erupção cutânea malar ou erupção maculopapular generalizada observada por um médico. Se a biópsia de pele for realizada, alterações típicas devem estar presentes: dermatite vacuolar de interface que consiste em um quadro linfo-histiocítico perivascular, frequentemente com mucina dérmica observada. Infiltrado neutrofílico perivascular pode estar presente no início do curso.
5	Derrame pleural ou pericárdico	Evidenciado em exames de imagem como: USG, ultrassom, raio-X, TC, RNM) de derrame pleural ou pericárdico, ou ambos.
6	Pericardite aguda	≥ 2 de (1) dor torácica pericárdica (geralmente aguda, pior na inspiração, melhora ao inclinar-se para frente), (2) atrito pericárdico, (3) eletrocardiograma (ECG) com nova elevação de ST ou diminuição PR, (4)

		derrame pericárdico novo ou agravado na imagem (como ultrassom, raio-X, TC, RNM).
6	Envolvimento Articular	OU (1) sinovite envolvendo duas ou mais articulações caracterizadas por edema ou artrite OU (2) sensibilidade em duas ou mais articulações e pelo menos 30 min de rigidez matinal.
4	Proteinúria >0.5 g/24 hours	Proteinúria > 0,5 g / 24 horas urinária ou proporção equivalente de proteína / creatinina na urina
8	Nefrite lúpica tipo II e V	Nefrite lúpica de classe II ou V biópsia renal de acordo com classificação de 2003 Sociedade Internacional de Nefrologia/ Sociedade Renal de Nefrologia (ISN / RPS).
10	Nefrite lúpica de classe III ou IV	Nefrite lúpica de classe III ou IV biópsia renal de acordo com classificação de 2003 (ISN / RPS).
2	Anticorpos antifosfolípides positivos	Anticorpos anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM) em título médio ou alto (> 40 fosfolípidios A (APL), unidades GPL ou MPL, ou > o percentil 99) ou anticorpos anti-β2GP1 positivos (IgA, IgG ou IgM) ou anticoagulante lúpico positivo.
3	C3 baixo OU C4 baixo	C3 OU C4 abaixo do limite inferior da normalidade.
4	C3 baixo E C4 baixo	C3 E C4 abaixo do limite inferior da normalidade.
6	Anticorpo Anti-DNA ou Anti-Sm	Presença de anticorpo Anti-DNA ou Anti-Sm.

Total:

“Imunossupressão” atual:

- () Corticoide – Dose: _____
- () Hidroxicloroquina – Dose: _____
- () Metotrexato – Dose: _____
- () Azatioprina – Dose: _____
- () Ciclosporina– Dose: _____
- () Micofenolato de Mofetila/ou Sódico – Dose: _____
- () Talidomida – Dose: _____
- () Ciclofosfamida – Dose: _____/ Dose acumulativa: _____
- () Belimumabe – Dose: _____
- () Outro _____

Sorologias prévias:

- () HbsAg () Anti-Hbs () Anti-Hbc IgM () Anti-Hbc IgG
- () Anti-HCV
- () Anti-HIV
- () Anti-HTLV
- () Outras _____

ANEXO C – Ficha Dermatológica**FICHA DERMATOLÓGICA**Quantidade: () 1 () ≥ 2

Localização:

() Mão direita () Mão esquerda () MSD () MSE

() Pé direito () Pé esquerdo () MID () MIE

() Outros _____

Diâmetro: () < 1 cm () ≥ 1 cm

Sensação: () Prurido () Dor

Quando notou o aparecimento da VV: _____

Já apresentou mesma lesão previamente? () Sim () Não

Se sim, quantas vezes? _____