

PAPILOMAVIRUS HUMANO

- ⊗ Grupo de 100 genotipos de DNA vírus tumorais que infectam o epitélio da pele ou mucosa e mais frequentemente causam verrugas ou papilomas benignos.
- ⊗ Infecção da pele por subtipos distintos HPV induzem formação de verrugas planas ou comuns.
- ⊗ Grande grupo presente nos humanos e animais, geralmente induzem tumores benignos e verrugas, podendo levar a deformidades.
- ⊗ Associações clínicas estão relacionados a locais anatômicos, todos os HPV tem atração pelo epitélio escamoso.
- ⊗ Pequena porcentagem evolui para displasia ou neoplasia, sendo condições genéticas e ambientais envolvidas.

- ⊗ **DIAGNOSTICO**
- ⊗ Clínica, histologia, detecção de partículas virais por ME (precisa de muitas partículas virais- HPV genital tem poucas). Hibridização do DNA in situ ou por análise de tecidos, PCR.

- ⊗ **PONTOS CHAVE**
- ⊗ Infecção anogenital é prevalente, DST e predomínio em adultos jovens. Condiloma acuminado – **HPV 6 e 11 de baixo risco!**
- ⊗ Infecção persistente pelos tipos de HPV de alto risco, principalmente **16 e 18** são a principal causa de Ca de cervix e neoplasias de vulva, vagina, penis, anus e orofaringe.
- ⊗ Pacientes com imunodeficiência celular tem risco maior de infecção persistente pelo HPV e doença progressiva.
- ⊗ Saber que hanseníase não tem piora com HIV, mas nas verrugas a imunossupressão é fundamental para a gravidade do quadro.
- ⊗ Não há tratamento antiviral efetivo e a maioria foca na destruição das lesões visíveis ou indução da resposta imune celular.
- ⊗ Há uma vacina profilática, altamente efetiva, baseada em partículas virais – usada para prevenção de verrugas genitais, câncer vulvar, vaginal e cervical associados.
- ⊗ **16 e 18 alto risco. Causam tbm outros Canceres – anogenitais, trato respiratório, digestivo superior, raramente CEC digitais.**
- ⊗ HPV 1, 2, 4, 27 não tem potencial oncogênico descrito e a maioria das verrugas virais é causada pelos tipos 1 e 2.
- ⊗ Alta prevalência de HPV genital em adultos jovens.
- ⊗ Abstinência sexual é o único método para prevenir transmissão. Vacina tem eficácia de prevenção de 90% do HPV genital e neoplasias associadas.

- ⊗ **VERRUGAS**
- ⊗ Cutâneos, genitais, orais e laríngeos.

🌀 EPIDEMIOLOGIA

- 🌀 Contato sexual de portadores de lesões clínicas ou subclínicas, contato de pele não genital, fomites e superfícies (ginásio, piscina). Queratinócitos basais são o alvo, e são expostos ao vírus por abrasões e maceração do epitélio. Autoinoculação é comum em áreas adjacentes especialmente em verrugas planas ou digitais.

🌀 VIAS DE TRANSMISSÃO DO HPV

- 🌀 Contato sexual – 1 a 9 meses, média de 3 meses. Há casos onde a incubação pode se dar até 2 anos. Há um prazo até maior, mas é mais difícil (20 anos).
- 🌀 Depois de 12 meses da primeira relação sexual, 25% das mulheres já apresentam HPV.
- 🌀 Auto-inoculação – principalmente as lesões genitais, cutâneas, verrugas periungueais, sexo oral.
- 🌀 Via materno-fetal.
- 🌀 Penetração no organismo pelos microtraumatismos.
- 🌀 Cresce para cima e solta partículas virais, e as partículas que caem na pele do lado, esperam um trauma e vão penetrando e crescendo. Assim se comporta o HPV de baixo risco.

🌀 EPIDEMIOLOGIA

- 🌀 Alta recorrência, isso pode não prevenir a disseminação do vírus. A resistência a ECT e calor se devem à ausência de envelope viral.
- 🌀 O HPV cutâneo tem prevalência de 20% em casos na idade escolar e diminui com a idade, maioria regride espontaneamente em 1 a 2 anos. Reinfecção com o mesmo tipo de HPV é incomum após o clearance, o que sugere desenvolvimento de imunidade protetora.
- 🌀 A infectividade é baixa tanto das verrugas vulgares quando plantares. As plantares são frequentemente obtidas em piscinas e chuveiros coletivos, as vulgares periungueais são frequentes em pessoas com hábitos mordedores. O ato de barbear-se pode disseminar verrugas nessa região.
- 🌀 Genital – incomum em pré-pubescentes, pode ter transmissão durante o parto, familiar próximo, autoinoculação.
- 🌀 Prevalência de HPV anogenital 20-45% em mulheres jovens.
- 🌀 Homens circuncidados = menor chance de adquirir e transmitir HPV.
- 🌀 Casos com HPV genital – 50% tem história de abuso sexual.
- 🌀 Fatores de risco:
 - Intercurso sexual em idade precoce
 - Número de parceiros
 - Número de parceiros dos parceiros
- 🌀 Homens que fazem sexo com homens – prevalência de HPV anal é de 73%. Nos HIV negativos 60% e nos HIV positivos 93%.
- 🌀 A maioria das infecções genitais por HPV resolvem espontaneamente – pela ausência de DNA de HPV no PCR.
- 🌀 A duração média do HPV de alto risco na mulher é de 8 meses, persistência em 30% após 1 ano e 9% após 2 anos.

- Ⓢ Infecção persistente do cervix com HPV de alto risco é fator de maior importância para neoplasias cervicais, incluindo carcinoma. HPV 16 é encontrado em 50% dos casos de câncer de cervix e displasias.
- Ⓢ Juntos, **HPV 16, 18, 31 e 45** são encontrados em 80% dos cânceres de cervix do mundo.
- Ⓢ Fatores de risco para Ca de cervix – tabagismo, inflamação de cervix, paridade, uso prolongado de ACO.
- Ⓢ Não há evidencia de disseminação hematogenica, mas 60% dos pacientes com infecção anogenital desenvolvem baixos títulos de anticorpos durante o curso da infecção.
- Ⓢ Screening dos ACS contra capsídeo viral são ferramenta epidemiológica para avaliar a prevalência do vírus.
- Ⓢ Imunossupressão ou transplantados altera o curso natural da oncogenese do HPV. Infecções são mais frequentes e tendem a persistir e progredirem mais frequentemente para neoplasias intraepiteliais (carga viral e CD4 dos pacientes com HIV são os principais fatores).
- Ⓢ **Terapia HAART não promove benefícios na incidência ou progressão de neoplasia escamosas** intraepiteliais ou neoplasia intraepitelial de cervix.
- Ⓢ Transplantados maior incidência de neoplasias genitais e incidência de verrugas virais.
- Ⓢ O TAARV ajuda a melhorar carga viral e CD4, mas não influencia no potencial oncogenico.
- Ⓢ 1% das ccas de mulheres com lesões de condiloma durante a gestação podem ter papilomas em trato respiratório. **Papilomatose respiratória recorrente** – lesões exofíticas das vias aéreas (rara 1:100.000); causada pelos HPV 6 e 11. É o tumor de laringe mais comum e a segunda maior causa de rouquidão em ccas. Em ccas ocorre por aspiração no parto em mães com lesão e em adultos a transmissão por praticas de sexo oral. (os dermatologistas tbm podem aspirar durante procedimentos de laser de CO2 – tem que ter exaustor, sugador e mascara bico de pato).
- Ⓢ É possível transmissão de verrugas anogenitais adquirida de forma não sexual, pode ser detectado o DNA do HPV nas roupas intimas ou dedos de pacientes com HPV genital.

- Ⓢ HPV ANOGENITAL EM CRIANCAS
- Ⓢ Transmissão incomum, ccas com ate 2 anos devemos considerar transmissão materno fetal via canal de parto. Pode haver transmissão por adultos portadores de HPV genital sem contato sexual, via banho conjunto. Autoinoculacao de verrugas vulgares pode ocorrer.
- Ⓢ Pode ocorrer autoinoculacao de verrugas vulgares, condiloma acuminado, lesões pedunculadas e verrugas planas na região com morfologia atípica. A hibridização pode determinar o tipo de HPV – se não for genital, descartamos uma boa parte de abuso sem partir para medidas mais dramáticas.

- Ⓢ TRANSMISSAO IATROGENICA
- Ⓢ Difícil de mensurar pelo longo período de incubação. Clorexidine aquoso não é suficiente para destruição do vírus (apenas com calor). Fumaça de eletrocoagulacao ou laser de CO2 pode conter partículas virais.

- Ⓢ PATOGENESE

- ⊗ DNA de dupla fita não envelopado.
- ⊗ Capsídeo possui 2 proteínas:
 - L1 – 95% das proteínas do virion
 - L2 – proteína estrutural menor
- ⊗ Altamente específico, não infecta fora do tecido hospedeiro normal.
- ⊗ Ciclo de vida do papiloma é completo somente no epitélio escamoso. O ciclo de proliferação inicia-se nas células da camada basal, podendo ocorrer a migração das células infectadas para as camadas superiores.
- ⊗ As partículas virais começam a ser observadas na granular com coilocitose, mas não vemos lise celular. O vírus é liberado com o destacamento da camada córnea – rompe a rede intracelular filamentosa dos queratinócitos.

- ⊗ RESPOSTA DO HOSPEDEIRO
- ⊗ A exposição limitada ao sistema imune ajuda o vírus a prevenir a detecção. Isso ocorre porque não existe fase viremica.
- ⊗ Apenas nas áreas mais superficiais há produção de proteínas virais. A resposta imune é bem sucedida na maioria dos casos, imunidade celular. Há papel incerto em relação aos ACS.

- ⊗ POTENCIAL ONCOGENICO DO HPV
- ⊗ Ca de cervix – 16, 18, 31, 33 e 45.
- ⊗ Tumores benignos e intraepiteliais de baixo risco – 6 e 11.
- ⊗ CEC em pacientes com EV – 5 e 8.

- ⊗ MANIFESTACOES CLINICAS E TIPOS DE HPV – LESOES CUTANEAS
- ⊗ Verrugas comuns, palmar, plantar, mirmecia e mosaico – frequentes 1, 2, 4, e 57. Menos frequentes – 26, 27, 29, 41, 60, 63, 65.
 - Vulgares – tipo 2
 - Plantares – mirmecia tipo 1, mosaico tipo 2.
- ⊗ Verrugas planas – frequentes 3 e 10, menos frequentes 28,29.
- ⊗ Verrugas do açougueiro – frequentes 7, menos frequentes 1,2,3,4,10,28
- ⊗ Doença de Bowen e CEC digital – frequentes 16, menos frequentes 34, 35
- ⊗ Epidermodisplasia verruciforme – 3, 5, e 8.
- ⊗ CEC na epidermodisplasia verruciforme – 5 e 8.
- ⊗ Condiloma acuminado – 6 e 11.
- ⊗ Neoplasias intraepiteliais de alto grau – condiloma plano cervical, papulose bowenoide, eritroplasia de Queyrat – 16.
- ⊗ Tumor de Buschke Lowenstein, papilomatose respiratória recorrente, papilomas conjuntivais – 6 e 11.
- ⊗ Doença de Heck – hiperplasia focal epitelial – 13 e 32.
- ⊗ Leucoplasia oral e carcinoma oral – 16
- ⊗ Neoplasia e displasia da córnea e conjuntiva – 16

- Ⓢ CBC no imunossuprimido- 2 e tipos EV (epidermodisplasia verruciforme)associados
- Ⓢ Ceratoacantoma 25 e 16
- Ⓢ Adenocarcinoma de cervix 18 e 16.

QUESTOES

- 1) O tipo de HPV que mais se associa ao carcinoma de vulva e penis e a neoplasia da córnea e conjuntiva é 16.

VERRUGAS COMUNS – VULGARES

- Ⓢ Papulas em domo ou nódulos, hiperqueratosicas, exofíticas. Acometem dorso de mãos e superfícies, joelhos e cotovelos. Os pontos pretos representam capilares trombosados. O sangramento capilar segue o destacamento da superfície hiperqueratótica.
- Ⓢ São as mais comuns, papula ou nódulo de consistência firme, superfície dura e hiperqueratósica, comuns no dorso das mãos e dedos.
- Ⓢ Podem ser responsáveis por 2% das verrugas genitais.
- Ⓢ Geralmente tem aspecto clínico típico, hiperqueratosicas, diferentes das verrugas genitais. Malignização é rara, mas pode ocorrer.

VERRUGAS PALMO PLANTARES

- Ⓢ **Mirmecia**. Pouco salientes, área central anfractuosa envolta por anel queratótico – olho de peixe. Dolorosa à pressão. Verrugas plantares que coalescem em placas largas podem ser chamadas de **verrugas em mosaico**.
- Ⓢ Mirmecia é tipo 1 e verrugas em mosaico tipo 2.
- Ⓢ Mirmecia é o olho de peixe, mais profunda. Mosaico – várias verrugas uma grudada na outra.

VERRUGAS FILIFORMES

- Ⓢ Lesões pedunculadas únicas ou múltiplas, corneificadas, semelhantes a espículas que surgem perpendicularmente ou obliquamente à superfície cutânea. Ocorrem principalmente em homens jovens, sendo áreas de predileção a face, pescoço e comissuras da boca.
- Ⓢ Questões – verrugas plantares são produzidas por HPV 1,2,4.

VERRUGAS PLANAS

- Ⓢ Papulas róseas ou normocromicas de 1 a 5mm de diâmetro, ligeiramente salientes, dorso das mãos e braços e face. Arranjo linear, acomete crianças e adolescentes, pode acometer mucosas.
- Ⓢ **Acroqueratose verruciforme** – verrugas planas distribuídas simetricamente no dorso de ambas as mãos.
- Ⓢ São mais normocromicas.

VERRUGAS DO ACOUGUEIRO

- Ⓢ Papulas verrucosas no dorso, palmas e regiões periungueais das mãos e dedos de profissionais – peixeiros e açougueiros. Estão associados com HPV 7, o 2 pode estar presente, mas não são causadas por papiloma vírus de animais.
- Ⓢ O fato de mexer com água predispõe ao quadro.

CISTOS EPIDERMÓIDES PLANTARES

- Ⓢ Associados ao HPV 60 e um caso de 57. Aras de pressão plantar e cistos são causados por implantação.

VERRUGAS PIGMENTADAS

- Ⓢ Palmas e plantas, aumento dos melanossomos, HPV 65 e também 4 e 60.

EPIDERMÓDISPLASIA VERRUCIFORME

- Ⓢ Doença de Lutz-Lewandovski.
- Ⓢ Doença hereditária com verrugas planas ou maculas PV like causada por infecção crônica por tipos específicos de HPV. Esses HPV são encontrados na pele normal e tumores de pele, são ativados por exposição solar, imunossupressão e fatores genéticos do hospedeiro.
- Ⓢ Tem presença de verrugas planas. As vezes temos descamação, parecendo Pitiríase Rosea.
- Ⓢ Podem ser achados HPV 3 e 10 nas planas, 5 e 8 mais relação com malignidade. Ocasionalmente 17, 20 e 47.
- Ⓢ Há susceptibilidade a infecções cutâneas por um grupo de HPV filogeneticamente relacionados. Doença se manifesta na infância com lesões polimórficas disseminadas. Na maioria das famílias, a doença segue um padrão autossômico recessivo.
- Ⓢ Há lesões disseminadas, isoladas ou confluentes que lembram verrugas planas e placas descamativas rosas e hipopigmentadas que lembram PV.
- Ⓢ Queratoses actínicas a partir dos 30 anos que evoluem para CEC em 50% dos pacientes. Tumores de baixo potencial metastático, em áreas fotoexpostas principalmente.
- Ⓢ Os HPV tipo EV podem induzir erupção EV like em imunossuprimidos, incluindo transplantados, adólescentes e com linfomas. A população age como reserva dos HPV tipo EDV.
- Ⓢ Imunossuprimidos contaminados pelo HPV que induzem a EDV tem um quadro que simula a EDV, mas essa é imunogeneticamente mediada.
- Ⓢ Diagnóstico diferencial – Acroqueratose verruciforme de Hopf.
- Ⓢ HISTOPATOLOGIA
- Ⓢ Verrugas planas – hiperqueratose, acantose, vacuolização dos queratinócitos é maior e extensa, podendo chegar quase a totalidade da camada malpighiana (basal + granulosa). Há progressão

gradativa para displasia. Partículas virais podem ser encontradas da camada malpighiana, na basal e até debaixo da basal.

- ☉ Acantose, coilocitose (quando chega na camada córnea vemos as partículas se formando e os vasos trombosados). Aspecto coilocitótico, papilomatoso, espessamento, hiperqueratose.

- ☉ TRATAMENTO

- ☉ Lesões ativas e vigilância clínica, evitar exposição solar, acitretina – há resposta dose dependente com recidiva na interrupção do tratamento. Alguns casos não respondem e não se sabe se previne transformação maligna.

- 1) EDV com transformação maligna é causada pelo HPV 5.
- 2) EDV – a susceptibilidade ao vírus é herdada, pode haver mais de um tipo de HPV no mesmo paciente, HPV 5 e 8 são os principais tipos associados com malignidade, alterações malignas ocorrem mais frequentemente nas áreas fotoexpostas.

INFECÇÕES MUCOSAS

VERRUGAS ANOGENITAIS

- ☉ Condiloma acuminado, quaisquer HPV na região anogenital, verrugas provocadas pelos HPV do condiloma acuminado em locais extragenitais.

CONDILOMA ACUMINADO

- ☉ Verrugas anogenitais, papulas exofíticas sésses, normocromáticas, brancas ou marrons. Pode também se apresentar como pedunculados ou papilomas de base larga, ou placas largas. Podem comprometer vagina, uretra e canal anal, mas raramente ultrapassam a linha dentada.
- ☉ Famoso crista de galo.
- ☉ Condiloma acuminado X condiloma lata
- ☉ Crescimento maior durante a gestação ou na presença concomitante de outras infecções, forma acuminada corresponde a 2 terços das verrugas genitais.
- ☉ Ácido acético a 5% ajuda a identificar as lesões, principalmente em condilomas planos.
- ☉ Lesão papulosa, não queratósica, expressões digitiformes em sua superfície.

PAPULOSE BOWENOIDE

- ☉ Neoplasia intraepitelial vulvar classe III ou neoplasia intraepitelial peniana. Papulas eritemato-acastanhadas verrucosas ou placas confluentes na genitália externa. Histologicamente representam um CEC in situ. Ambos associados ao HPV de alto risco, principalmente 16.
- ☉ A **eritroplasia de Queyrat** tem uma placa bem demarcada, eritematosa da pele glabra do pênis e vulva, que histologicamente é uma neoplasia intraepitelial, afeta mais adultos e idosos. Mais

comum em fumantes, sempre historia previa de verrugas, progressão para neoplasias 5%, afeta jovens e adultos, pode estar relacionado a imunodeficiência.

- Ⓜ Na mulher principalmetne na vulva. Boa parte tem historia anterior com uso de podofilina no tratamento de verrugas.
- Ⓜ TRATAMENTO
- Ⓜ Evitar cirurgias extensas e mutilantes, devemos fazer excisão simples, crioterapia, laser de CO2, são os mais indicados. Nd Yag, retinoides orais, cidofovir, imiquimod, vacinação terapêutica.

TUMOR DE BUSCHKE LOWENSTEIN

- Ⓜ Sinonimo carcinoma verrucoso, condiloma acuminado gigante.
- Ⓜ Tumor anorectal e da genitália externa associado ao **HPV de baixo risco** do condiloma plano (6 e 11).
- Ⓜ Seu histopatológico é predominantemente benigno, com focos espontâneos de transformação maligna. Raramente metastatiza.
- Ⓜ AP – papilomatose e acantose, coilocitose e binucleacao celular.
- Ⓜ Tratamento com ressecção cirúrgica e enxerto.
- Ⓜ Condiloma acuminado com neoplasia epitelial de baixo grau.
- Ⓜ Hibridização = HPV 6 e 11, coilocitose, atipias celulares.
- Ⓜ TRATAMENTO
- Ⓜ Cirurgia agressiva, crioterapia agressiva, bleomicina, IFN alfa, retinoides sistêmicos. Não usar radioterapia pq pode evoluir como carcinoma anaplastico.
- Ⓜ 1) buschke-Lowenstein – é geralmente causado pelo HPV 6 e 11, localmente invasivo e raramente metastatiza, clinica e histologicamente lembra carcinoma verrucoso, tratamento cirurgico.
- Ⓜ HPV de baixo risco.

NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL E CARCINOMA INVASIVO

- Ⓜ Associação com múltiplos parceiros e outras DST na mulher e seus parceiros. NCI associada com presença previa de verrugas genitais. Tipos 16 e 18 mais associados.
- Ⓜ Podemos mensurar AC contra capsideo do HPV 16. Valor preditivo do dx em 50 a 75% dos portadores de NCI ligado ao 16 e dos carcinomas invasivos há soropositividade.
- Ⓜ São necessários cofatores ambientais.
- Ⓜ Técnicas de hibridização feitas a partir de colposcopia do cervix e PCR tem sensibilidade próxima a 50% nos pacientes com NCI de alto risco e CI.

CARCINOMA ESPINOCELULAR NA AUSENCIA DE IMUNOSSUPRESSAO

- Ⓜ HPV de alto e baixo risco relacionado a doença genital podem estar associados a verrugas extragenitais e carcinomas.
- Ⓜ 6 – berrugas pigmentadas dos membros.
- Ⓜ 16 – carcinoma dos dedos e periungueal

- Ⓢ 2, 16 e 34 – doença de Bowen.
- Ⓢ Radiação ionizante pode ser um co-fator para a transformação, PUVA, arsênico.

VERRUGAS ORAIS

- Ⓢ Papulas e placas pequenas, macias, brancas ou róseas na mucosa bucal, gengival ou labial, língua ou palato duro. Associada com HPV 6 e 11. Em HIV são comuns papilomas orais associados aos tipos 7, 71, 72, 73.

DOENÇA DE HECK

- Ⓢ **Hiperplasia epitelial focal** – múltiplas papulas circunscritas na mucosa gengival, bucal ou labial, lembrando verrugas planas ou condiloma. HPV 13 ou 32 unicamente.

TUMOR DE ACKERMAN

- Ⓢ Papilomatose oral florida, múltiplas lesões verrucosas confluentes associadas ao HPV 6 e 11 nas cavidades orais e seios nasais. Lesões associadas com tabagismo, irradiação e inflamação crônica. Risco de progressão para carcinoma verrucoso.

PAPILOMATOSE RESPIRATORIA RECORRENTE

- Ⓢ Doença rara, papilomas benignos, exofíticos na laringe associados com HPV 11 (também 6, 16 e 18). Tríade – rouquidão, estridor e dispnéia. Aparência branco acinzentada, raramente atingem a traqueia distal e alvéolos.
- Ⓢ Pode ocorrer transformação em CEC.
- 1) Neoplasia não associada ao HPV – ductos papilíferos.

HPV E PSORÍASE

- Ⓢ Sequências de HPV na psoríase detectada pelo PCR. DNA das cepas causadoras da Epidermodisplasia Verruciforme foi encontrado em 80% da pele acometida pela psoríase contra 20% da pele normal de pacientes sem psoríase.

HPV E IMUNODEPRESSÃO

- Ⓢ Disseminação das verrugas, refratárias ao tto e 2 e 4 são mais frequentes em transplantados.
- Ⓢ Incidência aumentada em Hodgkin, outros linfomas e LLC, LES e imunodeficiências primárias.

HPV E AIDS

- Ⓢ Presente em 5 a 27% dos casos, aumento da frequência e severidade das verrugas vulgares e plantares. Maior chance de lesões orais e faciais (associadas com o tipo 7). Verrugas perianais –

floridas e refratárias ao tratamento. Aumento na transformação maligna, síndrome EV like pode se apresentar.

⊗ HISTOPATOLOGIA GERAL

- ⊗ Vacuolização das células da camada granulosa, corpúsculos de inclusão basofílicos compostos de partículas virais, inclusões eosinofílicas representando grânulos queratohialinos anormais.
- ⊗ Coilocitose – patognomônico de HPV.
- ⊗ Hiperqueratose, papilomatose.
- ⊗ GENITAIS – acantóticas e papilomatosas, extrato córneo paraqueratótico e pouco espessado, muitas células vacuolizadas na camada malpighiana, tecido conectivo edemaciado e aumento de tortuosidade de capilares, difícil distinguir entre benignos e malignos. Acantóticas e papilomatosas, extrato córneo espessado porém não tanto quanto na vulgar, há bastante células vacuolizadas.
- ⊗ VERRUGAS VULGARES E PLANTARES – hiperplasia de todas as camadas da epiderme, hiperqueratose grosseira, papilas dérmicas alongadas e achatadas em direção ao centro da verruga. Camada granular desordenada, células vacuolizadas estão presentes, extrato córneo paraqueratótico. Hiperqueratose muito grande e todas as camadas espessadas.
- ⊗ VERRUGAS PLANAS – geralmente tem hiperqueratose lamelar frouxa, acantose sem papilomatose, células epidérmicas vacuolizadas largas e numerosas.

⊗ TRATAMENTO GERAL

- ⊗ Conservador – orientação sobre hábitos mordedores, isolamento da infecção para evitar disseminação (ingleses falam para colocar esparadrapo em cima das verrugas e deixam). Hábitos de higiene, evitar compartilhar calçados e toalhas, evitar relações sexuais na presença de lesões visíveis, placebo leva a cura em 30% dos casos.

⊗ ACIDO SALICILICO

- ⊗ Reduz a espessura das verrugas e induz resposta auto-imune. Pode ser adicionado com colódio e ácido láctico, na concentração de 12 a 26%. Precisa de tratamento por 3 meses. Com cura de 67% das verrugas palmares, 84% das vulgares.

⊗ GLUTARALDEIDO

- ⊗ Usado no consultório para desinfecção. 10% em etanol aquoso ou gel ou 20% em solução aquosa. Deixa coloração amarronzada e pode ser definitiva, raramente causa necrose e dermatite de contato alérgica.

- ⊗ Mergulhamos a ponteira do CO2 para ser usado em outro paciente.

⊗ PODOFILOTOXINA

- ⊗ Podofilina – derivado de plantas com atividade citotóxica, mais efetivo em mucosas do que superfícies queratinizadas, ação antimitótica. A podofilotoxina purificada 0,5% em etanol aplicada 2x ao dia por 3 a 5 dias – 60 a 70% de chance de cura, repete-se após 1 semana ou se persistência da lesão.

⊗ PODOFILINA

- ⊗ 10 a 25% em tintura composta de benzina. Pode ser **lavada após 4 horas** com aumento progressivo de acordo com tolerância. Repetição semanal. **Medida de 6 a 8 semanas**. Contra indicado na gestação.
- ⊗ Uma das poucas coisas que pode ser usada em crianças. A partir de 2 anos de idade. Não pode ser usado em áreas extensas e sangrantes.
- ⊗ **Complicacoes** – morte intra uterina, vômitos, diarreia, dano hepático, renal, coma, neuropatia periférica e supressão da medula óssea.
- ⊗ Resina vegetal extraída de planta.
- ⊗ ECT em lesões anogenitais tem altos índices de recidiva. A aplicação é feita com uma gaze, deixa-la por 4 a 5 horas e depois retira, pode usar corticoide pq irrita bem, depois de 1 ou 2 semanas reaplica.
- ⊗ **FORMALINA**
- ⊗ 2 A 3% (corresponde a 37% de formaldeído em água) em compressão. Aplicação local, protegendo ao redor com vaselina. 15 a 20 minutos, eficácia semelhante ao placebo.
- ⊗ **5-FLUORACIL**
- ⊗ Aplicação diária de solução a 5% diariamente oclusivo por 1 mês, pode levar a onicolise periungueal, pode chegar a 50% de cura, pode levar a hiperpigmentação, associar o debastamento após 5-FU pode aumentar a eficácia.
- ⊗ Efurix.
- ⊗ Injeção intra lesional de efurix.
- ⊗ **CÁUSTICOS**
- ⊗ Queratolítico que age rapidamente destruindo o epitélio pela desnaturação de proteínas celulares.
- ⊗ Tintura de Tuia pode atuar como placebo, resolvendo em 30% dos casos.
- ⊗ ATA – crioterapia é levemente mais efetivo, utilizado na gravidez, pela total ausência de toxicidade do produto. Ótimo para gravidez. 70%.
- ⊗ Nitrato de prata
- ⊗ Ácido nítrico fumegante a 66% - pode ser misturado com fenol 88% (primeiro fenol e depois ácido nítrico fumegante – os dois causam uma reação química que aumenta ainda mais a profundidade – 1x por semana por 6 a 8 semanas. Ótimo resultado estético.
- ⊗ **ACIDO RETINOICO**
- ⊗ Verrugas planas, concentrações a partir de 0,05% são efetivas, eficácia de 85%.
- ⊗ 1ª escolha para verrugas planas.
- ⊗ **TERAPIA FOTODINAMICA**
- ⊗ Não é muito fácil, mas pode ser útil na verruga palmoplantar e papilomatose laríngea.
- ⊗ **SENSIBILIZACAO DE CONTATO**
- ⊗ **DIFENCIPRONA** – Não é muito fácil. Usado para alopecia areata.
- ⊗ **INTERFERON**
- ⊗ Sucesso variável e inconstante.
- ⊗ **IMIQUIMOD 5%**

- Ⓢ 3x por semana por 16 semanas. 75% de cura. Pode usar concomitante com queratolítico nas verrugas hiperqueratóticas.
- Ⓢ Normalmente é muito incomodo ao paciente. É difícil de conseguir convence-lo a usar mais de 1 mês e meio. Por 16 semanas é impossível convencer qualquer pessoa a usar.
- Ⓢ O prof tenta 3x por semana por 6 semanas (esquema de QA). Ou nas mais queratósicas esquema de CBC (5x por semana por 6 semanas).
- Ⓢ Ótimo método pq pode fazer em casa e tem resultado.
- Ⓢ Indutor de citocinas e estimula a imunidade celular.
- Ⓢ Efeitos colaterais – eritema, erosão, escoriação, prurido, edema, crostas, queimação.
- Ⓢ Para molusco contagioso a eficácia é baixa, pode dar sintomas de resfriado like e leucopenia. KOH5% em solução aquosa por um mês em casa. Sulfato de zinco por 3 meses – há estudo comparativo de sulfato de zinco com cimetidina e aquele ganhou, e depois de 1 mês cureto o que sobrou. Isso para molusco.
- Ⓢ A recorrência é de 13% dos pacientes bem tratados.
- Ⓢ Muitas verrugas em criança – nitrogênio como crioterapia (menos de 30 segundos na lesão e tem efeito de estímulo imunológico local mais do que efeito destrutivo). Para ter efeito destrutivo tem que ser 60 segundos.
- Ⓢ **CIMETIDINA**
- Ⓢ Resultados conflitantes, 30-40mg-kg-dia por 3 meses.
- Ⓢ Máximo 1200mg-dia.
- Ⓢ Pode levar a galactorreia.
- Ⓢ Estimula imunidade celular.
- Ⓢ **RETINOIDES SISTEMICOS**
- Ⓢ Pode ser coadjuvante a outros métodos, dificilmente erradica sozinho as verrugas.
- Ⓢ **BLEOMICINA INTRALESIONAL**
- Ⓢ MMF – microinfusão com varias agulhas dentro da lesão, bleomicina ou imiquimod. Muito doloroso, difícil de conseguir, precisa de anestesia.
- Ⓢ **CALOR LOCAL**
- Ⓢ Aumento de temperatura próximo a 50º pode induzir cura. Nd YAG tem efeito semelhante.
- Ⓢ **METODOS PSICOLOGICOS**
- Ⓢ Hipnose.
- Ⓢ **TERAPIA ANTIVIRAL**
- Ⓢ Cidofovir tópico 1% ou intralesional – altamente efetivo, mas difícil de conseguir.
- Ⓢ **OUTROS METODOS**
- Ⓢ Candidina (intradermoreacao ou BCG como estímulo de imunidade celular)
- Ⓢ Radioterapia
- Ⓢ DL metionina *tratamento de cabelo
- Ⓢ Ascaridil
- Ⓢ Sulfato de zinco oral (ate 300mg-dia ccas ou ate 600mg-dia em adultos por 3 meses)
- Ⓢ Timomodulina
- Ⓢ Tintura de tuia

- ☉ Cantaridina

- ☉ **METODOS CIRURGICOS**

- ☉ Shaving de lesões perianais pode ser útil
- ☉ Curetagem para verrugas filiformes
- ☉ Exicção cirúrgica não é interessante pq costuma recidivar nas bordas

- ☉ **CRIOTERAPIA**

- ☉ Lesões secas, deve-se debastar primeiro. Lesões mucosas devem ser secas.
- ☉ O halo de congelamento não deve ultrapassar mais de 1mm da extensão das verrugas. Deve ultrapassar apenas para estimular a resposta imune celular.
- ☉ 2º ciclo pode ser relevante nas verrugas plantares.
- ☉ Resposta semelhante ao ácido salicílico.
- ☉ Dor pode ser evitada com aspirina e corticoide tópico de alta potência.
- ☉ Cicatrizes são raras com congelamento abaixo de 30 segundos.
- ☉ Hipopigmentação ocorre na maioria dos pacientes.
- ☉ Bolhas hemorrágicas não são parâmetros de boa eficácia.

- ☉ **ELETROCOAGULACAO**

- ☉ **ASSOCIACAO**

- ☉ ECT + podofilina
- ☉ Laser de CO2
- ☉ Pulsed Dye Laser

- ☉ NUNCA FAZER – verrugas vulgares – exereses e sutura – pq causa disseminação perilesional, radioterapia. Verrugas plantares – eletrocoagulação com curetagem. NEM Cirurgia excisional. Crio é super inconveniente na região plantar pela bolha. Ótimos resultados com eletrocoagulação e debastamento na região plantar com curativo de hidrocoloide logo após, cicatriza super bem mesmo com a pressão de pisar.

- ☉ **VACINA**

- ☉ Gardasil – previne o HPV.
- ☉ Quadrivalente – contra 6, 11, 16 e 18.
- ☉ Deve ser tomada dos 9 aos 12 anos, 3 doses intra musculares, 0,2,6 meses
- ☉ Serve para proteger mulheres que nunca tiveram contato com HPV por via sexual. Nos EUA aplica-se entre 9 e 26 anos. Imunizar antes do início da vida sexual é uma boa estratégia.

- 1) Eletrocoagulação, excisão e sutura não são usados para região plantar.
- 2) Doenças não relacionadas ao HPV – leucoplasia pilosa oral *EBV, doença Mão pe boca *coxsackie vírus.