

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
MAYARA SCHULZE COSECHEN ROSVAILER

DOENÇAS ATÓPICAS EM CRIANÇAS COM VERRUGA VIRAL: ESTUDO CASO-
CONTROLE

CURITIBA
2017

MAYARA SCHULZE COSECHEN ROSVAILER

DOENÇAS ATÓPICAS EM CRIANÇAS COM VERRUGA VIRAL: ESTUDO CASO-
CONTROLE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração: Dermatologia Pediátrica.

Orientadora: Prof^a. Vânia Oliveira de Carvalho

Co-orientador: Prof. Nelson Augusto Rosário Filho

CURITIBA

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR -
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB9/991 COM OS DADOS FORNECIDOS PELA AUTORA

R839 Rosvailer, Mayara Schulze Consechen
Doenças atópicas em criança com verruga viral : estudo caso-
controle / Mayara Schulze Consechen Rosvailer. – Curitiba, 2017.
98 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vania Oliveira de Carvalho
Coorientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde
da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná.

1. Verrugas. 2. Dermatite atópica. 3. Dermatopatias virais –
Crianças. I. Carvalho, Vania Oliveira de. II. Rosário Filho, Nelson
Augusto. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do
Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do
Paraná. IV. Título.

NLMC: WR 160



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente



Parecer

A Banca Examinadora, instituída pelo colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

Mayara Schulze Rosechen Rosvailer

em relação a sua Dissertação de Mestrado intitulada:

“DOENÇAS ATÓPICAS EM CRIANÇAS COM VERRUGA VIRAL: ESTUDO CASO-CONTROLE”

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*, Área de Concentração em *Dermatologia Pediátrica* - Área Específica *Medicina*

Curitiba, 18 de dezembro de 2017

Professora Doutora Vânia Oliveira de Carvalho

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR
Orientadora e Presidente da Banca Examinadora.

Professor Doutor Nelson Augusto Rosário Filho

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR; Co-Orientador

Professora Doutora Kátia Sheylla Malta Pivim

Professora Titular da Disciplina de Dermatologia do Curso de Medicina da Universidade Positivo-UP; Primeira Examinadora.

Professor Doutor Herberto José Chong Neto

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR; Segundo Examinador.

Professora Doutora Mônica Nunes Lima Cat

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR.
Vice-Coordenadora do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR

Dedico esta dissertação aos meus pais, que desde pequena me mostraram o valor do estudo e me desafiaram a embarcar na aventura da aprendizagem.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida e pelos momentos deliciosos com que me presenteia diariamente.

Agradeço ao meu marido, Marcos, pelo apoio incondicional, pelas mamadeiras da madrugada, pelas sessões de psicologia e pela valorização das pequenas vitórias.

Às minhas filhas Laura e Isabela, pelo amor incondicional, pelos sorrisos todas as manhãs e por todas as suas conquistas que tanto me enchem de orgulho e me estimulam a seguir em frente.

Aos meus pais, Célia e Oscar, por me estimularem desde pequena a estudar e pelo apoio e incentivo durante essa longa caminhada.

Ao meu irmão, Lucas, por me fazer rir nos momentos mais difíceis dessa caminhada.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Vânia Oliveira de Carvalho, por ser a melhor pessoa que eu poderia ter ao meu lado neste momento. Pela compreensão nos momentos de dificuldade, pelos conselhos valiosos, pelas correções impecáveis e pelo exemplo de profissional e mulher que ela é.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, por me apresentar a alergologia, enriquecer meu trabalho com suas observações e me ensinar a utilizar instrumentos que tornaram esse trabalho possível.

Às Professoras Doutoras Leide Parolin Marinoni, Kerstin Taniguchi Abagge e Susana Giraldi por quem tenho admiração e respeito. Agradeço ao apoio nos momentos de dificuldade e a orientação na minha vida profissional.

À Profa. Dra. Mônica Nunes Lima Cat, Coordenadora do Programa de PósGraduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, agradeço pelo auxílio na análise estatística deste estudo e pela confiança.

A todas as amigas e especializadas do Serviço de Dermatologia Pediátrica, que tornaram meus dias mais prazerosos e meu trabalho mais fácil.

Aos funcionários Cláudia, Clara e Jorge, pela dose de bom-humor diário, pelo incentivo nos momentos difíceis e por toda a ajuda no decorrer do trabalho.

Aos meus colegas e amigos de trabalho, que me apoiaram e me incentivaram nessa caminhada, sempre me lembrando do que sou capaz e me ajudando em diversos momentos.

A todas as crianças e famílias que participaram do estudo, tornando esse sonho possível.

“Deus dá a todos uma estrela. Uns fazem da estrela um sol. Outros nem conseguem vê-la.”

Helena Kolody

RESUMO

Introdução: maior frequência de verrugas é descrita em pacientes atópicos apesar de haver evidência científica insuficiente. É sugerido que essa associação se deve a resposta imune alterada nos atópicos, propiciando maior frequência de infecções cutâneas. O objetivo deste estudo foi comparar a frequência de doenças atópicas nas crianças com e sem verruga. **Métodos:** estudo caso-controle com coleta prospectiva de dados, em crianças de 4 a 15 anos com diagnóstico de verrugas avaliadas entre outubro de 2014 e novembro de 2016. Para definir o diagnóstico de atopia, foi aplicado o questionário validado *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) sobre o histórico de rinite, asma ou dermatite atópica e realizado o teste cutâneo alérgico com os principais aeroalérgenos: ácaros, epitélio de gatos e cães, baratas, mix de fungos e pólen de gramíneas, além de controles positivo (Histamina) e negativo (Glicerina). Participantes com teste cutâneo alérgico positivo e diagnóstico de doença alérgica pelo ISAAC foram considerados atópicos. Os achados foram comparados entre os grupos de crianças com verrugas e sem verrugas. Em todos os pacientes foi realizado exame físico, aplicação do questionário ISAAC e teste cutâneo alérgico pelo mesmo pesquisador. **Resultados:** foram incluídos 160 participantes, com média de idade de $9,70 \pm 2,73$ anos. Em 80 participantes havia verrugas (grupo verruga-GV) e em 80 não (grupo controle-GC). No GV, a apresentação clínica foi de verrugas vulgares em 75,0%, o número de lesões no diagnóstico variou de 1 a 48, com mediana de 2. Receberam diagnóstico médico de dermatite atópica 35,0% dos participantes do GC e 23,7% do GV ($p = 0,16$), de rinite 33,7% do GC e 42,5% do GV ($p = 0,32$) e de asma 10,0% do GC e 12,5% do GV ($p = 0,80$). A frequência de eczema encontrada por meio do questionário ISAAC nos GC e GV foi, respectivamente, 31,2% e 15,0%. A frequência de rinite foi de 43,7% no GC e 52,5% no GV ($p = 0,14$) e a de asma foi de 3,7% no GC e 11,2% no GV ($p = 0,45$). A positividade do teste cutâneo alérgico para aeroalérgenos no GC e GV foi, respectivamente, 57,5% e 40,0% ($p = 0,03$). Foram considerados atópicos 43,7% dos pacientes no GC e 32,5% do GV ($p = 0,19$). **Conclusão:** O diagnóstico de atopia não foi mais frequente em pacientes com verrugas na população estudada e o grupo controle teve maior positividade ao teste de puntura para aeroalérgenos.

Palavras-chave: Verrugas, atopia, dermatite atópica.

ABSTRACT

Background: Higher frequency of warts in atopic patients is described despite the absence of sufficient scientific evidence to prove it. Previous studies suggest that this association is due to aberrant immune response, leading to a higher number of cutaneous infectious diseases. This study's objective is to verify if children with diagnosis of atopy have a higher frequency of warts. **Methods:** Observational, analytical, case-control study with prospective data collection in children aged 4 to 15 years with diagnosis of warts from October 2014 to November 2016. To define atopy diagnosis, it was used a validated questionnaire *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) on the history of rhinitis, asthma or atopic dermatitis and it was performed prick test with the main aeroallergens: mites, epithelium of cats and dogs, cockroaches, mix fungi and grass pollen, in addition to positive (Histamine) and negative controls (Glycerin). Patients who presented positive results to both prick test and ISAAC were considered atopic. The findings were compared with the group without warts. All patients were submitted to physical examination, questionnaire application and prick test by the same researcher. **Results:** 80 patients with warts (warts group-WG) and 80 children without warts (control group-CG), matched by age, presenting the mean age of 9.70 + 2.73 years, participated of the study. In the WG the clinical presentation was of vulgar wart in 75.0%, the number of lesions at diagnosis ranged from 1 to 48, with a median of 2. Comparison of the CG and WG frequency for the presence of eczema was respectively 31.2% x 15.0%, for rhinitis was 43.7% x 52.5% ($p = 0.14$) and for asthma was 3.7% x 11.2% ($p = 0.45$). The positivity of prick test for aeroallergens found in CG and WG was respectively 57.5% x 40.0% ($p = 0.03$). Were considered atopic 43.7% of the patients in CG and 32.5% in WG ($p = 0.19$). **Conclusion:** The diagnosis of atopy in patients with warts was not more frequent in the studied population and control group demonstrated greater positivity to prick test for aeroallergens.

Keywords: warts, atopy, atopic dermatitis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	- VERRUGA VULGAR ÚNICA.....	24
FIGURA 2	- VERRUGAS VULGARES MÚLTIPLAS.....	24
FIGURA 3	- VERRUGAS PLANAS	25
FIGURA 4	- VERRUGA FILIFORME NA TRANSIÇÃO DA MUCOSA NASAL.....	26
FIGURA 5	- VERRUGA PLANTAR.....	27
FIGURA 6	- ORGANOGRAMA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	36
FIGURA 7	- APLICAÇÃO DA GOTA DE ALÉRGENO.....	39
FIGURA 8	- LEITURA DO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO NEGATIVO.....	39
FIGURA 9	- LEITURA DO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO POSITIVO.....	40
FIGURA 10	- FLUXOGRAMA DE AVALIAÇÃODOS PARTICIPANTES.....	41

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1- POSITIVIDADE PARA O TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO NOS GC E GV/ CHC-UFPR, 2014-2016.....	48
GRÁFICO 2- PREVALÊNCIA DE ALERGIA NOS GC E GV CONSIDERANDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO ASSOCIADO AO TESTE DE PUNTURA POSITIVO/ CHC-UFPR, 2014-2016.....	50

LISTA DE TABELAS

TABELA 1-	CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DO GC E GV / CHC-UFPR, 2014-2016.....	43
TABELA 2-	CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA NO GRUPO COM VERRUGAS/ CHC-UFPR, 2014-2016.....	44
TABELA 3-	FREQUÊNCIA DOS SINTOMAS DE ASMA NOS GC E GV/ CHC-UFPR, 2014-2016.....	45
TABELA 4-	FREQUÊNCIA DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE NOS GC E GV/ CHC-UFPR, 2014-2016.....	46
TABELA 5-	FREQUÊNCIA DE SINTOMAS DE DERMATITE ATÓPICA AVALIADA PELO QUESTIONÁRIO ISAAC NOS GC E GV/ CHC-UFPR, 2014-2016.....	47
TABELA 6-	FREQUÊNCIA DA POSITIVIDADE DO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO AOS ALÉRGENOS NOS GC E GV/ CHC-UFPR, 2014-2016.....	48
TABELA 7-	POSTIVIDADE AO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO EM PACIENTES COM DOENÇAS ALÉRGICAS DETECTADAS PELO QUESTIONÁRIO ISAAC/ CHC-UFPR, 2014-2016.....	49
TABELA 8-	FREQUÊNCIA DE DOENÇAS ATÓPICAS NOS GRUPOS COM ATÉ 5 LESÕES OU MAIS/ CHC-UFPR, 2014-2016.....	51
TABELA 9-	FREQUÊNCIA DE DOENÇAS ATÓPICAS NOS GRUPOS COM UMA OU MÚLTIPLAS LESÕES/ CHC-UFPR, 2014-2016.....	51

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS BENIGNAS DOS DIFERENTES GENÓTIPOS DE HPV.....	21
---	----

LISTA DE SIGLAS

ASBAI	- Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
BG	- <i>Blattella germânica</i>
BL	- <i>Blomia tropicalis</i>
CAAE	- Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CF	- <i>Canis familiaris</i>
DA	- Dermatite Atópica
DNA	- Ácido Desoxirribonucléico
DP	- Desvio Padrão
Dp	- <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
F	- Fungos mix
FD	- <i>Felis domesticus</i>
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
GC	- Grupo controle
GV	- Grupo com verrugas
CHC-UFPR	-Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HPV	- Papilomavirus Humano
ISAAC	- <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
IgE	- Imunoglobulina E
IL	- Interleucina
PCR	- Polymerase Chain Reaction
PG	- Pólen Gramíneas

RAST	- <i>RadioAllergSorbent Test</i>
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCA	- Teste Cutâneo Alérgico de leitura imediata
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
URC	- Unidade de Reatividade Cutânea
µgP	- Micrograma de Proteína

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 OBJETIVOS.....	19
1.1.1 Objetivo geral.....	19
1.1.2 Objetivos específicos.....	19
2. REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA DE VERRUGAS.....	20
2.2 FUNÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NO CONTROLE DAS VERRUGAS VIRAIS.....	21
2.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA VERRUGA.....	23
2.3.1 Verruga vulgar.....	23
2.3.2 Verruga plana.....	24
2.3.3 Verruga filiforme.....	25
2.3.4 Verruga plantar.....	26
2.4 ATOPIA.....	27
2.4.1 Definição de atopia e doença atópica e a importância da história familiar e dos fatores ambientais no seu desenvolvimento.....	27
2.4.2 Marcha atópica.....	28
2.5 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO.....	29
2.6 QUESTIONÁRIO ISAAC.....	29
2.7 VERRUGAS VIRAIS E ATOPIA.....	31
3 MATERIAL E MÉTODOS	33
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	33
3.2 HIPÓTESES DE ESTUDO.....	33

3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	33
3.4 POPULAÇÃO FONTE.....	33
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	34
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	34
3.7 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	35
3.8 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM.....	35
3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	35
3.10 PROCEDIMENTO DO ESTUDO.....	36
3.10.1 Entrevista com paciente/responsável.....	37
3.10.2 Exame Clínico	37
3.10.3 Questionário ISAAC.....	37
3.10.4 Teste Cutâneo Alérgico.....	37
3.10.4.1 Treinamento da Pesquisadora.....	37
3.10.4.2 Técnica de aplicação do teste cutâneo alérgico.....	38
3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS.....	40
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
3.13 ÉTICA EM PESQUISA.....	42
3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA.....	42
3.15 FOMENTOS PARA A PESQUISA.....	42
4 RESULTADOS.....	43
4.1 PERFIL CLÍNICO DOS PARTICIPANTES.....	43
4.2 FREQUÊNCIA DE SINTOMAS ALÉRGICOS.....	44
4.2.1 Frequência de asma e sintomas associados.....	44
4.2.2 Frequência de rinoconjuntivite e sintomas associados.....	45

4.2.3 Frequência de dermatite atópica e sintomas associados.....	47
4.3 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO.....	47
4.4 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO E DOENÇAS ALÉRGICAS.....	49
4.5 ALERGIA E VERRUGAS VIRAIS.....	49
4.6 DOENÇAS ALÉRGICAS E QUANTIDADE DE VERRUGAS.....	50
5 DISCUSSÃO.....	52
6 CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS.....	60
DOCUMENTOS CONSULTADOS.....	69
APÊNDICES.....	71
ANEXOS.....	80

1 INTRODUÇÃO

Lesões verrucosas e papilomatosas que comprometem a pele são descritas desde a Grécia antiga, mas foi no início do século XX que as pesquisas sobre o Papilomavírus Humano (HPV) o identificaram como possível agente etiológico de verrugas em diferentes grupos de mamíferos, inclusive no homem (LETO *et al.*, 2011). O HPV é um vírus de distribuição universal, as verrugas virais são doenças cutâneas frequentes, e acometem aproximadamente 10% da população mundial (NASCIMENTO *et al.*, 2011).

São classificadas em: verruga vulgar, verruga plana, verruga plantar, verruga filiforme e condiloma acuminado (AZULAY, 2008; HURWITZ, 2009). O diagnóstico é clínico e o aspecto da lesão varia conforme a localização (LETO *et al.*, 2011). O prognóstico é variável, e na maioria das vezes evolui para cura espontânea em períodos que variam de meses a anos (LETO *et al.*, 2011; NASCIMENTO *et al.*, 2011). Porém, em indivíduos susceptíveis e, sobretudo, nos imunocomprometidos, as lesões são múltiplas e disseminadas e comprometem a qualidade de vida do paciente, gerando, por exemplo, dor e dificuldade de deambulação nos casos de verrugas plantares (BOULL; GROTH, 2011; URAL *et al.*, 2014).

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea que se caracteriza por lesões eczematosas crônicas e recidivantes, associadas a prurido intenso (CHOPRA *et al.*, 2017). O seu diagnóstico é clínico e a gravidade varia desde formas leves e localizadas até graves e disseminadas (CASTRO *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2017). Pacientes atópicos, mesmo sem lesões ativas de dermatite atópica, apresentam alteração na barreira cutânea, traduzida clinicamente por xerose e outros estigmas cutâneos (HAN *et al.*, 2017; MANTI *et al.*, 2017, CHOPRA *et al.*, 2017). É sugerido que a pele torna-se vulnerável à instalação do HPV pelo trauma frequente da coçadura e pelas alterações imunológicas presentes no paciente (RUZICKA; GELTINGER, 1995).

A associação entre atopia e infecções virais é estudada desde a década de setenta, quando Currie *et al.* (1971) publicaram um estudo concluindo que pacientes atópicos apresentavam maior prevalência de verrugas virais. Desde então, tem-se conduzido pesquisas com o objetivo de avaliar a associação entre os diagnósticos de atopia e verrugas virais. Alguns autores descrevem relação positiva, destacando as doenças alérgicas como fator de risco para o desenvolvimento de verrugas virais

(CURRIE *et al.*, 1971; GIANETTI, 1987; RUZICKA; GELTINGER, 1995; SILVERBERG; SILVERBERG, 2014), enquanto Williams *et al.*(1993), em estudo de *coorte* realizado por meio da avaliação clínica de 9263 participantes, encontraram menor prevalência de verrugas em pacientes com dermatite atópica.

A ausência de uniformização para caracterizar o paciente como portador de verrugas e, principalmente, de atopia dificulta a interpretação dos resultados dos estudos(CURRIE *et al.*, 1971; GIANETTI, 1987; RUZICKA; GELTINGER, 1995; SILVERBERG; SILVERBERG, 2014). A utilização de grupo controle sem diagnóstico de verrugas para a comparação da prevalência de atopia não foi avaliada. Frente aos atuais questionamentos e às dificuldades encontradas para se estabelecer a possível associação entre os diagnósticos de atopia e verrugas virais, o presente estudo foi delineado para determinar se crianças atópicas possuem maior frequência de verrugas virais.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Comparar a frequência de doenças atópicas em crianças com e sem verrugas virais.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Determinar a frequência de verrugas em pacientes com dermatite atópica.
- b) Avaliar a frequência de positividade ao teste cutâneo alérgico (TCA) nos pacientes com e sem verruga.
- c) Comparar a frequência de atopia considerando a associação de TCA e doença atópica nos pacientes com e sem verruga.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA DE VERRUGAS

Verrugas são neoplasias benignas da epiderme conhecidas desde a antiguidade e sabidamente causadas pelo HPV (HABIF, 2009). Estima-se sua prevalência em 10% na população geral (NASCIMENTO *et al.*, 2011), com pico de incidência entre os 12 e 16 anos de idade (CLIFTON *et al.*, 2003). Em levantamento histórico que estudou a prevalência das diferentes dermatoses no ambulatório de Dermatologia Pediátrica do CHC-UFPR no período de 1978 a 1996, encontrou-se que as verrugas virais correspondiam a 4,8% das dermatoses atendidas (GIRALDI, 1999).

O HPV pertence à família *Papovaviridae*, um DNA-vírus não envelopado que possui DNA dupla fita superenovelado, circular e de replicação autônoma (ZOLLNER; SCHWARZ, 2011).

O ciclo de vida do HPV é diretamente relacionado ao programa de diferenciação celular da célula hospedeira. O vírus infecta as células basais do epitélio que apresentam potencial de diferenciação, mas suas funções vegetativas, como síntese do DNA e de proteínas do capsídeo, ocorrem exclusivamente nos queratinócitos diferenciados (LETO *et al.*, 2011).

Com mais de 200 genótipos descritos apresentam a mesma organização gênica, composta por 3 regiões de códons funcionais: um códon para a função viral primária, outro para a função viral tardia e um terceiro, o códon longo de genes reguladores (VLAHOVIC; KHAN, 2016; GRAHAM, 2017). A região responsável pela função viral primária corresponde a 45% do genoma viral funcional e indica a função gênica pela replicação do HPV, transcrição do DNA, maturação e liberação das partículas virais, transformação e imortalização celular. Também está associada à malignização de lesões devido a supressão das proteínas p53 e pRb, inicialmente envolvidas no controle da proliferação celular (LETO *et al.*, 2011; GRAHAM, 2017). Os códons relacionados à função viral tardia compõem 40% do genoma viral e determinam a produção de proteínas estruturais dos vírions (VLAHOVIC; KHAN, 2016). Entre esses códons encontra-se a região de genes reguladores da atividade viral, que é responsável pela expressão gênica e replicação viral que ocorre no núcleo da célula do hospedeiro (LETO *et al.*, 2011).

O alvo da infecção pelo HPV é o epitélio de superfície, provocando verrugas na pele ou nas mucosas e tumores benignos ou malignos, dependendo do genótipo envolvido (Quadro 1) (HABIF, 2009; GRAHAM, 2017). A apresentação clínica varia de acordo com a localização da lesão e o tipo de vírus envolvido (LEE *et al.*, 2016).

QUADRO 1 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS BENIGNAS DOS DIFERENTES GENÓTIPOS DE HPV

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	GENÓTIPO DE HPV ENVOLVIDO
Verruga Vulgar	1, 2, 3, 4, 7, 27, 57
Verruga Plantar	1, 2, 3, 4, 27, 29, 57
Verruga Plana	3, 10, 28, 41
Condiloma Acuminado	6, 11

FONTE: Adaptada de Habif (2009).

Na análise histopatológica das verrugas é observada hiperqueratose, parakeratose, acantose e papilomatose (TCHERNEV, 2009; EGAWA, 2017). Cones epiteliais acantóticos são distribuídos radialmente para o centro da lesão (LETO *et al.*, 2011). Células vacuoladas com núcleo pequeno, basofílico e circundado por halo claro (coilocitos) são observadas na parte superior do estrato espinhoso e granuloso (URAL *et al.*, 2014).

O HPV é um vírus com distribuição mundial (LETO *et al.*, 2011). Sua transmissão ocorre por inoculação direta do vírus por meio de contato íntimo com indivíduo infectado, fômites, queratinócitos descamados ou auto inoculação (VLAHOVIC; KHAN, 2016). A transmissão é facilitada em ambiente propício para a sobrevivência do vírus, como superfícies úmidas (em ambientes de chuveiros e piscinas) e região cutânea com trauma ou fricção, muitas vezes causando lesões subjacentes devido à auto inoculação (MCLAUGHLIN; SHAFRITZ, 2011). Escoriações ou abrasões determinam perda da integridade da barreira cutânea e aumentam a chance de contágio (STULBERG; HUNTCHINSON, 2003; WOLLENBERG *et al.*, 2003; WESTRICH, 2017). O período de incubação varia entre um e 24 meses e alguns vírus permanecem de maneira subclínica ou latente na epiderme (TUNZUN *et al.*, 2009).

2.2 FUNÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NO CONTROLE DAS VERRUGAS VIRAIS

A infecção por HPV na maioria das pessoas é assintomática e autolimitada, com resolução espontânea em meses a anos. Respostas imunes adaptativas e

inatas, além da barreira física, são responsáveis pelo controle precoce da infecção por este vírus (BRANDT *et al.*, 2009; WESTRICH, 2017). Linfócitos CD4+ e CD8+ ativados produzem interferons com propriedades antivirais que desencadeiam diversos mecanismos para proteção de células ainda não infectadas, tornando-as resistentes (BRANDT *et al.*, 2009; NOFAL *et al.*, 2017). No entanto, se o HPV conseguir transpor estas barreiras do sistema de defesa e se instalar nos queratinócitos basais, dificilmente o vírus será eliminado (SANCLEMENTE; GILL, 2002; WESTRICH, 2017). O HPV sintetiza as oncoproteínas E5, E6 e E7, que regulam a resposta imune do hospedeiro e, assim, evadem do seu aparato de defesa (WESTRICH, 2017).

A maior parte da população já foi infectada pelo HPV, no entanto 10 a 15% desses indivíduos desenvolvem infecção persistente, o que demonstra a efetividade dos mecanismos de defesa em eliminar o vírus na primo-infecção (WESTRICH, 2017). A persistência de lesões induzidas pelo HPV depende principalmente de defeito na imunovigilância (TCHERNEV, 2009). Verrugas em regressão contêm linfócitos e macrófagos em número maior se comparadas as que não entram em remissão (COLEMAN *et al.*, 1994).

O HPV precisa atingir o queratinócito basal (sua célula hospedeira nativa) para que haja a primo-infecção (WESTRICH, 2017). As células epiteliais protegem o hospedeiro da infecção pelo vírus por meio de dois mecanismos conhecidos: a própria barreira física, uma vez que danos teciduais facilitam o deslocamento do vírus pela pele e membranas mucosas; e presença de alfa-defensinas, que são consideradas potentes antagonistas do HPV (WIENS; SMITH, 2015).

A presença do DNA de HPV na célula hospedeira pode ser detectada por sensores inatos de patógenos, que impedem, por meio de diversos mecanismos, a replicação do DNA viral e a transcrição de proteínas virais (WESTRICH, 2017).

Células do sistema imune inato também estão envolvidas na resposta imune à infecção pelo HPV. Esta recruta células dendríticas, de *Langerhans* e *natural killers* ao microambiente infectado (BRANDT *et al.*, 2009).

O HPV se mantém intraepitelial durante todo o seu ciclo de vida. Logo, não há viremia na infecção pelo HPV, o que limita a exposição do vírus a respostas imunes sistêmicas (WESTRICH, 2017). Mesmo que por mecanismos pouco elucidados, estudos concluem que o linfócito T do hospedeiro possui um papel fundamental na

eliminação de células infectadas pelo HPV, neutralizando o vírus e impedindo a reinfeção e a disseminação nas fases extracelulares (BRANDT *et al.*, 2009).

O HPV possui diversos mecanismos para burlar o sistema imune do hospedeiro e estabelecer infecção permanente. O vírus pode modular a expressão de genes da célula hospedeira por meio da metilação do DNA, modifica histonas e desregula fatores de transcrição. Também altera a função das proteínas transcritas na célula hospedeira pelo sequestro e degradação proteica (WESTRICH, 2017).

2.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA VERRUGA

As lesões cutâneas resultantes da infecção pelo HPV incluem as verrugas vulgares, planas, filiformes, plantares e condiloma acuminado (STULBERG; HUTCHINSON, 2003; LEE *et al.*, 2016).

2.3.1 Verruga vulgar

Verrugas vulgares podem ocorrer como lesões isoladas (Figura 1) ou múltiplas (Figura 2) e apresentam-se clinicamente como pápulas cor da pele, hiperkeratóticas, medindo alguns milímetros de diâmetro (HABIF, 2009). Lesões isoladas podem coalescer em placas maiores e a localização mais frequente é nas mãos (LETO *et al.*, 2011). São assintomáticas, mas diminuem a qualidade de vida e geram ansiedade devido a aparência das lesões e ao desconforto que potencialmente causam quando presentes região palmar (HSU *et al.*, 2017; RAYALA; MORRELL, 2017).



FIGURA 1 - VERRUGA VULGAR ÚNICA

Nota: Pápula hiperqueratótica com pontos enegrecidos em terceiro quirodáctilo direito.

FONTE: O Autor (2017)



FIGURA 2 - VERRUGAS VULGARES MÚLTIPLAS

Nota: Pápulas hiperqueratóticas com pontos enegrecidos em terceiro quirodáctilo direito.

FONTE: O Autor (2017)

2.3.2 Verruga plana

Verrugas planas apresentam-se como pápulas cor da pele ou ligeiramente acastanhadas, com superfície plana e lisa e geralmente localizadas na face, pescoço e menos frequentes no dorso de mãos e pés (STULBERG; HUTCHINSON, 2003). Nas lesões múltiplas, é comum a disposição linear das pápulas nas áreas de trauma

(LETO *et al.*,2011; CACCAVALE *et al.*, 2016). Verrugas planas em regressão cursam com sinais inflamatórios e podem se tornar pruriginosas (WINN *et al.*, 2015) (Figura 3).

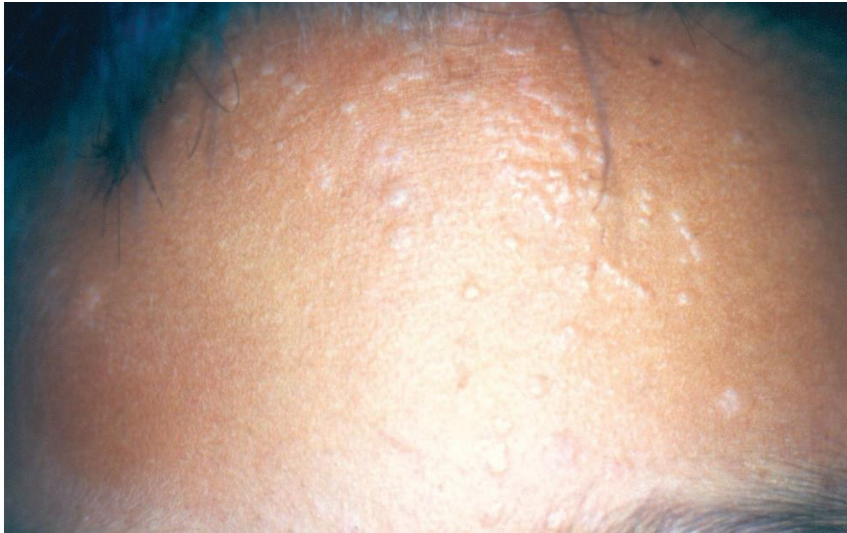


FIGURA 3 - VERRUGAS PLANAS

Nota: Pápulas hiperkeratóticas, cor da pele, em região frontal.

FONTE: O Autor (2017)

2.3.3 Verruga filiforme

Verrugas filiformes são lesões pedunculadas, cor da pele, hiperkeratóticas, geralmente pouco numerosas e acometendo face e pescoço (STULBERG; HUTCHINSON, 2003; LETO *et al.*,2011) (Figura 4). São assintomáticas, mas a aparência da lesão e sua localização em face podem gerar desconforto estético.



FIGURA 4 - VERRUGAS FILIFORMES NA TRANSIÇÃO DA MUCOSA NASAL
FONTE: O Autor (2017)

2.3.4 Verruga plantar

Verrugas plantares são lesões localizadas na região plantar que se apresentam como pápulas hiperqueratóticas, com presença de pontos enegrecidos que correspondem a capilares trombosados no topo das papilas (LETO *et al.*, 2011). Quando múltiplas, podem coalescer formando placas de superfície hiperqueratótica, sendo então chamadas de verruga plantar tipo mosaico (STULBERG; HUTCHINSON, 2003). Devido à pressão exercida pela marcha, muitas vezes desenvolvem crescimento endofítico, tornando-se dolorosas espontaneamente ou à palpação (STULBERG; HUTCHINSON, 2003) (Figura 5).



FIGURA 5 -VERRUGA PLANTAR

Nota: Área de hiperqueratose com pontos enegrecidos em planta de pé direito.

FONTE: O Autor (2017)

2.4 ATOPIA

2.4.1 Definição de atopia e doença atópica e a importância da história familiar e dos fatores ambientais no seu desenvolvimento

O sistema imunológico é responsável pela defesa do organismo contra agentes infecciosos, no entanto em algumas situações pode causar danos como lesões teciduais e doenças. A atopia é uma resposta imune de hipersensibilidade imediata (hipersensibilidade tipo I), ou seja, é resultado de uma resposta imune aberrante ou excessiva (HAN *et al.*, 2017).

Porém, atopia e doença atópica são termos que designam diferentes situações clínicas. A sensibilização através da produção de anticorpos IgE específicos após exposição a um antígeno ambiental comum caracteriza atopia. A presença destes anticorpos pode ser mensurada pelo teste cutâneo alérgico ou ainda pelo ImmunoCAP (CHONG NETO; ROSARIO, 2009). Já as síndromes clínicas, caracterizadas por sinais e sintomas específicos, definem as doenças atópicas: dermatite atópica, rinoconjuntivite e asma. Crianças com atopia podem ou não

desenvolver doenças atópicas, mas a maior parte dos pacientes com manifestações clínicas de cada uma das doenças atópicas é diagnosticada com atopia (HAN *et al.*, 2017).

A expressão do fenótipo alérgico depende de duas variáveis: predisposição genética e fatores ambientais. A maioria dos pacientes que apresentam doença atópica possui um ou ambos os pais com história de atopia. Estudos apontam que se um dos pais for atópico, a chance do filho ter doença atópica é de 50 a 60% e quando ambos os pais tem atopia a chance chega a 80% (AKDIS *et al.*, 2006; CASTRO *et al.*, 2006). Estes dados evidenciam a importância da presença de história familiar positiva, uma vez que a gravidade da apresentação clínica depende da interação de múltiplos genes (CASTRO *et al.*, 2006). Fatores ambientais também são importantes no desenvolvimento de atopia e tem contribuído para o aumento na prevalência de doenças alérgicas. Diversos alérgenos podem estar envolvidos no desenvolvimento destas doenças, desde ácaros a medicamentos e alimentos.

Nos indivíduos com predisposição a fenômenos alérgicos, o contato com antígenos ambientais resulta na ativação de clones de células Th2, com aumento da produção de IL-4, IL-5 e IL-13. A IL-4 estimula os linfócitos B a produzirem IgE enquanto mastócitos, células dendríticas e células de Langerhans são induzidos a sintetizar receptores de IgE (BECKER, 2004).

2.4.2 Marcha atópica

Dermatite atópica comumente precede o desenvolvimento das demais doenças atópicas (ILLI *et al.*, 2004). A marcha atópica descreve essa relação temporal na história natural dessas doenças. Isto ocorre devido a sobreposição de mecanismos fisiopatológicos, envolvendo a sensibilização a alérgenos e o predomínio da função de linfócitos Th2 (CASTRO *et al.*, 2006). Dados epidemiológicos sugerem que alterações cutâneas permitem a sensibilização a alérgenos ambientais (KAPOOR *et al.*, 2008; HAN *et al.*, 2017).

Citocinas provenientes de células epiteliais, como a IL-33 e IL-25, participam nos mecanismos de progressão da dermatite atópica para a asma, rinoconjuntivite e alergias alimentares (HAN *et al.*, 2017).

2.5TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO

Pacientes com atopia produzem anticorpos IgE específicos após exposição a alérgenos comuns e são sensibilizados para esse alérgeno(HOLGATE; LACK, 2005). Os métodos diagnósticos utilizados especificamente para a atopia são os testes cutâneos de leitura imediata e os métodos *in vitro*, como o ImmunoCAP(CHONG NETO; ROSARIO, 2009). O teste cutâneo alérgico de leitura imediata para os principais aeroalérgenos é o exame padrão-ouro na avaliação da sensibilização alérgica, utilizado no diagnóstico precoce de atopia, sendo forte preditor para o desenvolvimento de doenças alérgicas como asma, DA e rinite alérgica (ROSÁRIO FILHO, 2002; CHONG NETO; ROSÁRIO, 2009). É um exame de fácil execução e os resultados são imediatos. Ideal para estudos transversais, permite estudar *in vivo* a sensibilização alérgica através de uma reação de hipersensibilidade mediada por anticorpos IgE, tal como ocorre clinicamente nas doenças alérgicas. É representativo e preditor de reações quando positivo. Os alérgenos mais frequentemente envolvidos são os ácaros e outros como insetos, incluindo barata, saliva e epitélio de animais (cães e gatos). Entre os ácaros, os mais importantes são o *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e a *Blomia tropicalis* (DORTAS JUNIOR *et al.*, 2013).

O teste cutâneo alérgico de leitura imediata avalia a degranulação e a liberação de mediadores de mastócitos e basófilos, após ligação de anticorpos IgE específicos para o aeroalérgeno testado, presentes no local da aplicação, traduzidos pela formação de edema, eritema e prurido. A produção desses anticorpos e o desenvolvimento de atopia ocorre após captura do antígeno por células apresentadoras de antígenos, sua apresentação aos linfócitos *T helper* (específicos para este antígeno) ou linfócitos B de memória (indutores da produção de IgE por linfócitos B de memória antígeno-específicos). Deste modo, o teste cutâneo alérgico se constitui em uma ferramenta adequada para avaliação da prevalência de atopia.

2.6QUESTIONÁRIO ISAAC – INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD

O Questionário ISAAC (Anexo 1) foi idealizado para maximizar o valor dos estudos epidemiológicos em asma, rinite alérgica e DA, é método padronizado capaz

de facilitar a colaboração internacional. Este questionário foi elaborado a partir de dois estudos colaborativos multinacionais sobre asma na infância, um na Nova Zelândia e o outro na Alemanha, em 1990 (SOLÉ *et al.*, 2014). O seu intuito foi o de permitir a realização de estudos internacionais capazes de monitorar tendências temporais e determinantes da prevalência de asma e alergias em crianças. A partir da padronização dos seus instrumentos de pesquisa, eles foram validados por estudo piloto em vários países, confirmando a sua aplicabilidade e reprodutibilidade. Após essa fase, o ISAAC passou a ser aplicado em várias partes do mundo (SOLÉ *et al.*, 2006).

O ISAAC foi definido com um número mínimo de perguntas, similar aos questionários autoaplicáveis ou aplicados por entrevistador, geralmente utilizados em estudos populacionais sobre doenças respiratórias em pediatria. Ele é objetivo a ponto de permitir a sua versão para outros idiomas sem perder a validade e reprodutibilidade. O questionário está dividido em três módulos: o primeiro sobre asma, o segundo sobre rinite alérgica e o terceiro sobre DA.

Por seu baixo custo e facilidade de aplicação, os questionários escritos têm sido a principal ferramenta empregada nas avaliações populacionais sobre asma (WANDALSEN *et al.*, 2009). A parte referente a essa doença no questionário ISAAC é composta por oito questões sobre sintomas que precedem a aplicação do questionário em 12 meses, graduados desde leve até graves (SOLÉ *et al.*, 2006).

O questionário ISAAC para rinite alérgica contém perguntas sobre sintomas nasais e oculares, mês de piora dos sintomas, interferência nas atividades diárias relacionada aos sintomas e uma questão com relação ao diagnóstico. Foi validado para uso em Curitiba por Esteves *et al.*, em 1999, e é reconhecido como um questionário adequado para detectar doenças alérgicas na população geral (ESTEVES *et al.*, 1999; WANDALSEN *et al.*, 2009).

As questões referentes ao eczema avaliam o aparecimento de lesões associadas ao prurido, localização em áreas típicas de DA, a recorrência dessas lesões, a interferência desses sintomas na qualidade do sono do paciente e uma pergunta sobre diagnóstico médico de DA recebido pelo participante (ODHIAMBO *et al.*, 2009).

Devido a sua validação em diferentes idiomas e países, o questionário ISAAC possibilita o estudo epidemiológico de asma, rinoconjuntivite alérgica e DA no mundo todo há mais de 20 anos, permitindo uniformidade dos dados publicados pela comunidade científica (STRACHAN *et al.*, 2015).

2.7 VERRUGAS VIRAIS E ATOPIA

A possibilidade de associação entre doenças atópicas e verrugas virais tem sido relatada por diversos autores (RUZICKA; GELTINGER, 1995; STEFANAKI *et al.*, 2010). Sabe-se que a DA afeta as funções e a estrutura da barreira cutânea, além de alterações na imunidade celular; logo, é descrito que existe maior frequência de infecções virais na população com DA (MORGAN *et al.*, 2015; MANTI *et al.*, 2017).

Em 1995, um estudo com 58 pacientes com condiloma acuminado avaliou a relação entre a recorrência e persistência da doença pelo HPV e a presença de atopia. Neste estudo, atopia foi definida pela presença de estigmas atópicos, manifestações clínicas de doença atópica (dermatite atópica, rinoconjuntivite ou asma) ou positividade em exames complementares. Foram considerados sinais e sintomas de atopia: xerodermia, queilite angular, fissura infraauricular, língua plicata, acrocianose, ceratose pilar, ictiose vulgar, linha capilar tênue, sinal de Hertoghe, olheiras, linhas de Dennie-Morgan, palidez facial, dermatografismo branco, hiperlinearidade de palmas e plantas, intolerância a lã e ao ar seco. A dosagem dos níveis de IgE total, o SX1-RAST e o teste cutâneo alérgico para extratos de epitélio de gato, pólen e ácaro foram os exames complementares utilizados na avaliação do paciente. Em 36% da amostra havia história pessoal de doença alérgica e, no entanto, 83% foi diagnosticada com atopia pelos critérios do estudo. Os autores encontraram maior frequência de recorrência das lesões em pacientes atópicos: 63% dos participantes considerados atópicos apresentaram 3 ou mais recorrências das lesões, enquanto 60% dos participantes sem atopia não apresentaram recorrência do condiloma acuminado ($p = 0,07$) (RUZICKA; GELTINGER, 1995). A força da associação entre atopia e verrugas virais avaliada neste estudo é limitada devido ao uso do critério presença de estigmas atópicos (que não estão presentes exclusivamente em pacientes atópicos) para o diagnóstico de atopia.

Albert Rubben *et al.* (1997) alertaram para a existência de diferentes associações epidemiológicas entre os genótipos do HPV. Eles acompanharam 238 pacientes com verrugas vulgares causadas pelos tipos 2, 27 e 57 de HPV e compararam a idade, sexo, fatores de risco, curso clínico e resposta terapêutica. Os dados foram também comparados ao grupo controle, composto por pacientes sem história de verruga vulgar ou que apresentaram a lesão por curto período de tempo (24 meses). As verrugas causadas pelo HPV-2 tiveram resposta moderada ao

tratamento e curso mais prolongado, e 39,8% dos participantes com essas lesões apresentaram associação com doenças alérgicas, como asma e dermatite atópica (diagnosticadas pela pesquisa de história pessoal de doenças alérgicas por meio de entrevista). A população controle apresentou prevalência de 20,6% de doenças alérgicas.

Histórias pessoal e familiar de atopia foram pesquisadas como fatores determinantes na recorrência de verrugas genitais em estudo realizado com 390 pacientes tratados com crioterapia. Os autores questionaram a presença de doenças alérgicas e a recorrência das lesões verrucosas por meio de entrevistas realizadas por telefone cinco anos após a alta ambulatorial. Foi observada prevalência de 53,6% de história pessoal e de 39,2% de história familiar de atopia e o tempo de tratamento das lesões verrucosas foi maior nos atópicos (STEFANAKI *et al.*, 2010).

Associação inversa entre a presença de DA sintomática e incidência de verrugas virais foi evidenciada em estudo coorte realizado com 9263 pacientes entre 11 e 16 anos em Londres. Dos participantes com diagnóstico de eczema, 5,4% apresentaram verrugas virais, comparado a 8,7% dos pacientes sem eczema ($p=0,02$). Estas crianças foram acompanhadas desde o nascimento por meio de consultas clínicas, os autores estudaram a associação entre o diagnóstico clínico de verrugas virais e a presença de DA sintomática evidenciada em consulta médica, levantando novos questionamentos com relação a atopia como fator de risco para o desenvolvimento de verrugas virais (WILLIAMS *et al.*, 1993). Portanto, devido a atual controvérsia com relação a associação entre verrugas virais e atopia, o presente estudo tem como objetivo comparar a frequência de diagnóstico de doenças atópicas em crianças com e sem verrugas virais por meio de diagnóstico clínico de verrugas virais e uso de questionário ISAAC e teste cutâneo alérgico para diagnóstico de atopia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo observacional, analítico, caso-controle, com coleta prospectiva de dados.

3.2 HIPÓTESES DE ESTUDO

Considerando a natureza associativa dos estudos transversais, coloca-se atopia como variável independente e o diagnóstico de verruga como variável dependente. E assim foram construídas as seguintes hipóteses:

H0: A frequência de verrugas em pacientes com doenças atópicas é semelhante àquela de pacientes sem.

H1: A frequência de verrugas é maior nos pacientes com doenças atópicas.

3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi conduzido no Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR), nos Serviços de Dermatologia Pediátrica e de Alergologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Complexo Hospital de Clínicas (CHC), com coleta de dados realizada no período de outubro de 2014 a novembro de 2016.

3.4 POPULAÇÃO FONTE

O Serviço de Dermatologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR atende uma média de 40 pacientes novos por ano com diagnóstico de verruga. Considerando os pacientes atendidos nos últimos dois anos, e que devem estar em acompanhamento atualmente, estimou-se que a população alvo fosse de 80 crianças e adolescentes.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Constituíram os critérios de inclusão idade acima de 4 anos e abaixo de 16 anos completos. Os participantes foram subdivididos em faixas etárias para pareamento dos grupos com e sem diagnóstico de verrugas: 4 a 6 anos, 7 a 9 anos, 10 a 12 anos e 13 a 15 anos.

Para o grupo de participantes com verruga:

- a) Participantes com diagnóstico clínico de verruga pela equipe de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas/UFPR;
- b) Cujos pais ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1);
- c) Cujas crianças maiores de 12 anos assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

Para o grupo controle:

- a) Pacientes ou irmãos de pacientes que compareciam às consultas no Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR nos mesmos dias dos participantes do Grupo com verrugas e com faixa etária semelhante àqueles;
- b) Participantes que não apresentem verrugas na história clínica e no exame físico;
- c) Cujos pais ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2);
- d) Crianças maiores de 12 anos que assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2).

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão considerou-se:

- a) Participantes cujos pais ou responsáveis optaram por retirar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- b) Participantes com história de anafilaxia a testes alérgicos, imunoterapia, ou reações anafiláticas graves não esclarecidas;

- c) Participantes em uso de medicações que interferem com o resultado do teste cutâneo alérgico de leitura imediata, como antidepressivos tricíclicos ou anti-histamínicos até sete dias antes da realização do exame.

3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Estimou-se que todos os pacientes da população alvo fossem comparecer a consultas no período do estudo. Desta forma, a população de estudo foi estimada, entre casos e controles, em 160 sujeitos.

3.8 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

A amostra foi obtida por conveniência, de forma sistemática. Foram incluídos pacientes que compareceram ao ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas/UFPR no período do estudo. Estes pacientes compareceram para consultas pré-agendadas, foram atendidos em ordem de chegada pelos profissionais do ambulatório e a pesquisadora principal foi chamada para avaliar cada caso. O grupo sem diagnóstico de verrugas foi escolhido por meio de pareamento por idade, como citado nos critérios de inclusão. Dentre os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, todos concordaram em participar da pesquisa. A amostra estimada era a mesma da população de estudo - 160 pacientes, sendo obtidos 80 casos e 80 controles (Figura6).

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

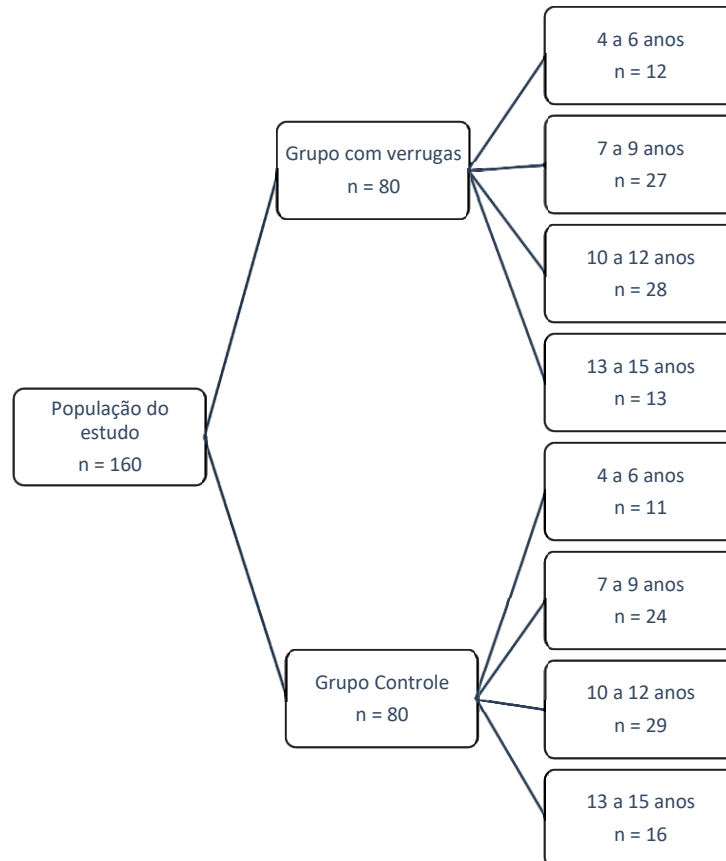
Folha de coleta de dados foi preenchida por meio de entrevista realizada pela pesquisadora com o participante e seu responsável no dia da avaliação do mesmo. Os dados coletados foram: sexo, idade, diagnóstico atual de DA, asma ou rinite e medicações em uso foram questionadas. Nos participantes com diagnóstico de verrugas foi também perguntado tempo de doença, número de lesões e tratamentos previamente realizados (Apêndice 2).

Para todos os participantes foi aplicado questionário ISAAC (Anexo 1) para diagnóstico clínico de doenças atópicas presentes nos últimos doze meses.

Os dados coletados do prontuário médico dos pacientes no dia da avaliação do participante pela pesquisadora incluíam: tipo de verruga e tratamentos prévios.

Foram ainda coletados dados avaliados no exame clínico realizado no dia da avaliação dos sujeitos: forma clínica da doença e quantidade de lesões.

FIGURA 6 - ORGANOGRAMA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO



FONTE: O Autor (2017)

Nota: Foram considerados participantes com verrugas todos aqueles que apresentavam lesão ao exame físico realizado pela pesquisadora. Foram alocados no grupo controle participantes que não tinham história pessoal de verrugas e que não possuíam verruga no exame físico realizado pela pesquisadora. Não foram excluídos participantes da pesquisa. n = número de participantes.

A presença de sensibilização alérgica foi também avaliada pela pesquisadora por meio da realização do teste cutâneo alérgico por punção da pele na face antecubital do antebraço, com 7 extratos padronizados da *FDA allergenic*® para os aeroalérgenos mais comuns, logo após avaliação clínica do participante. Foi considerado o diagnóstico de atopia nos participantes que apresentaram diagnóstico

clínico de doença atópica (asma, rinoconjuntivite ou DA) pelo questionário ISAAC e teste cutâneo alérgico positivo.

3.10 PROCEDIMENTO DO ESTUDO

3.10.1 Entrevista com paciente/responsável

Logo após o término da consulta agendada do participante, a pesquisadora abordou os pais ou responsáveis, expondo os detalhes da pesquisa e aplicando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após a assinatura do mesmo, deram início à entrevista médica com os participantes/responsáveis para a coleta dos dados conforme o protocolo estabelecido (Apêndice 2).

3.10.2 Exame clínico

Seguiu-se então o exame físico dermatológico do paciente despido, em consultório médico com estrutura adequada – maca, lençóis e luz apropriados. Todos os participantes foram examinados pela pesquisadora acompanhados pelos pais ou responsáveis.

3.10.3 Questionário ISAAC

O questionário ISAAC foi lido pela pesquisadora aos responsáveis pelo participante para que estes pudessem marcar suas respostas enquanto aguardavam o tempo necessário para a realização da leitura do resultado do teste cutâneo alérgico. Não houve interferência da pesquisadora no momento em que o questionário estava sendo preenchido pelos participantes.

3.10.4 Teste Cutâneo Alérgico

3.10.4.1 Treinamento da Pesquisadora

Antes do início da pesquisa, a pesquisadora submeteu-se ao treinamento de técnicas de aplicação do teste cutâneo alérgico, realizado em duplicata, conforme

preconizado pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), sob a supervisão da equipe de Alergia e Imunologia do CHC-UFPR. Foram realizados 10 testes durante o treinamento com orientação e sob supervisão do Dr. Nelson Augusto Rosário Filho.

3.10.4.2 Técnica de aplicação do teste cutâneo alérgico

Os participantes foram submetidos ao teste cutâneo alérgico no ambulatório de Dermatologia Pediátrica do CHC-UFPR. Todos os participantes foram questionados quanto ao uso prévio de medicações que pudessem interferir no resultado do teste sete dias antes da realização do procedimento.

Os testes foram realizados com 7 extratos padronizados da *FDA allergenic*® para os aeroalérgenos mais comuns: duas espécies de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* 800URC, *Blomia tropicalis* 800URC), epitélio de gatos (*Felis domesticus* 400µgP/mL), epitélio de cães (*Canis familiaris* 400µgP/mL), baratas (*Blattella germanica* 400µgP/mL), fungos mix 400µgP/mL (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*) e pólenes de gramíneas mix 400µgP/mL.

Além dos 7 extratos alergênicos, mais dois pontos de puntura no antebraço foram realizados para testar a resposta à Histamina 10mg/mL, controle positivo, e Glicerina 50%, controle negativo.

A realização do exame seguiu as normas da ASBAI (MOTTA *et al.*, 2005):

- Antissepsia da face volar do antebraço com álcool etílico a 70% e posterior secagem da área;
- Espaços de 2 cm entre cada gota aplicada, de 3 cm da fossa cubital e 5 cm do punho (Figura 7);
- A puntura foi realizada com instrumento pontiagudo através da gota e epiderme num ângulo de 45° a 60°;
- A leitura foi realizada após 15 minutos, com medida do diâmetro ortogonal médio da pápula em milímetros (Figuras 8 e 9).

Os extratos testados são armazenados em frascos de 2mL produzidos pela *FDA AllergenicLtda*® e transportados através de *SEDEX 10*® do Rio de Janeiro até Curitiba, mantido em refrigeração entre 2 e 10 °C. Nos dias de realização do estudo, estes extratos foram mantidos em temperatura ambiente em local fresco a temperatura inferior a 25°C, por até 4 horas. Foram utilizados 3 kits, respeitando seus prazos de validade.

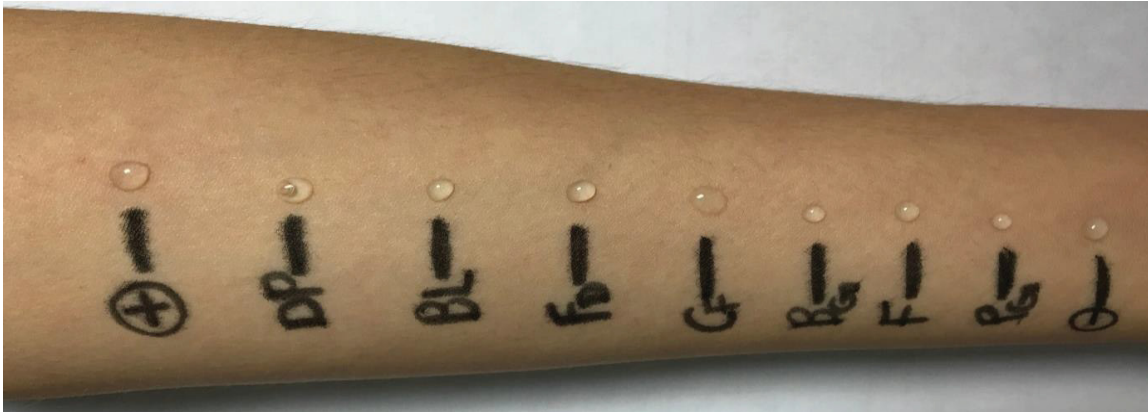


FIGURA 7 - APLICAÇÃO DA GOTA DE ALÉRGENO

Nota: + = Controle positivo (histamina). Dp = *Dermatophagoides pteronyssinus*. BL = *Blomia tropicalis*. FD = *Felis domesticus*. CF = *Canis familiaris*. BG = *Blattella germânica*. F = fungos mix. PG = pólen gramíneas. - = Controle negativo (glicerina 50%).

FONTE: O Autor (2017)



FIGURA 8- LEITURA DO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO NEGATIVO

Nota: Leitura do teste após 15 minutos da aplicação. Testes negativos, exceto formação de pápula eritematosa no local de aplicação da histamina. + = Controle positivo (histamina). Dp = *Dermatophagoides pteronyssinus*. BL = *Blomia tropicalis*. FD = *Felis domesticus*. CF = *Canis familiaris*. BG = *Blattella germânica*. F = fungos mix. PG = pólen gramíneas. - = Controle negativo (glicerina 50%).

FONTE: O Autor (2017)

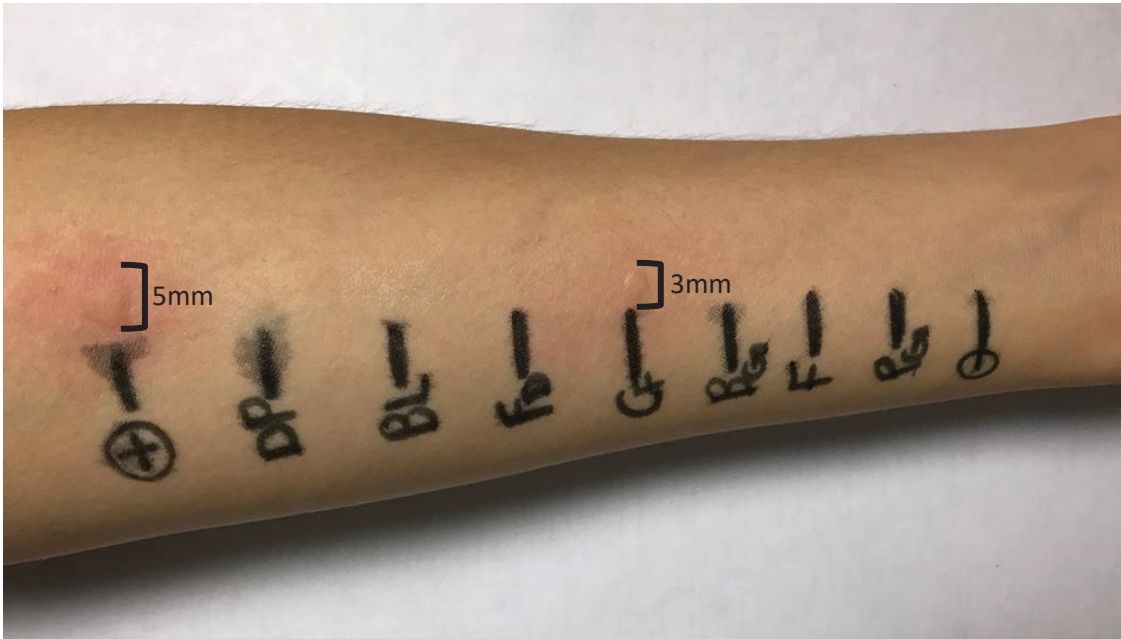


FIGURA 9 - LEITURA DO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO POSITIVO

Nota: Leitura do teste após 15 minutos da aplicação. Teste positivo para epitélio de cão, com formação de pápula eritematosa no local de aplicação da histamina e do extrato *Canis familiaris*.

+ = Controle positivo (histamina). Dp = *Dermatophagoides pteronyssinus*. BL = *Blomia tropicalis*. FD = *Felis domesticus*. CF = *Canis familiaris*. BG = *Blattella germânica*. F = fungos mix. PG = pólen gramíneas. - = Controle negativo (glicerina 50%).

FONTE: O Autor (2017)

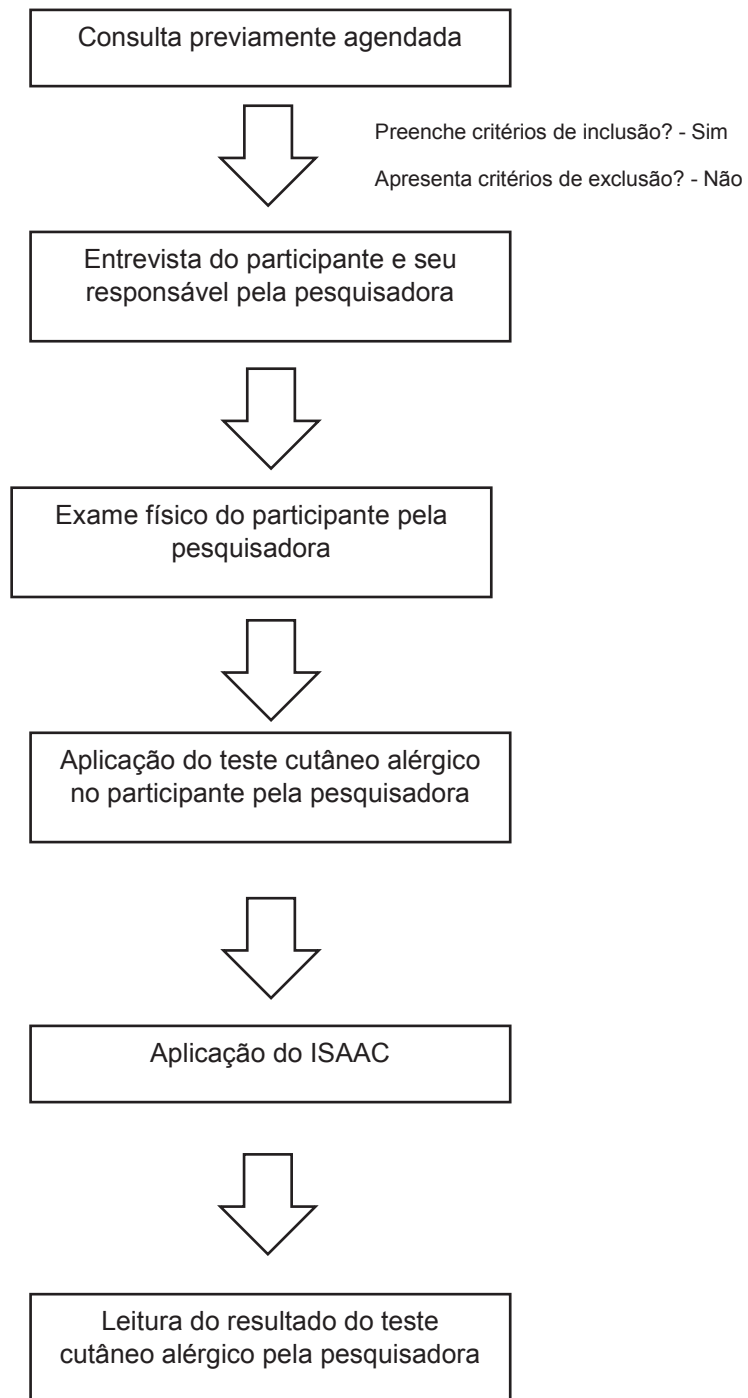
Foram considerados atópicos aqueles que apresentaram teste positivo a pelo menos um dos alérgenos testados, ou seja, quando a média entre dois diâmetros perpendiculares da pápula foi maior ou igual a 3mm, com hiperemia e prurido locais. Foi utilizada histamina como controle positivo, que foi igual ou maior que 3mm para validação do teste.

O fluxograma de avaliação dos participantes do estudo está apresentado na Figura 10.

3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados coletados foram registrados inicialmente em papel impresso – protocolo de pesquisa padrão (Apêndice 3 e 4), conferidos pela pesquisadora principal e transferidos para planilha eletrônica do *Microsoft Excel®*. Foram aplicadas técnicas de filtro para corrigir erros de digitação, para que os dados fossem então transportados para programas de estatística.

FIGURA 10 – FLUXOGRAMA DE AVALIAÇÃO DOS PARTICIPANTES



FONTE: O Autor (2017)

Nota: Os participantes eram previamente atendidos por médicos presentes no Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do CHC/ UFPR e, caso preenchessem os critérios de inclusão e não apresentassem critérios de exclusão, a pesquisadora era chamada para expor a possibilidade de participação na pesquisa aos pacientes e seus responsáveis.

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada nos programas: JMP 10.3.13® e *software Statistica 10.0*®.

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média \pm DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica.

A estimativa de diferença entre variáveis categóricas foi realizada pelos testes qui-quadrado de *Pearson*, qui-quadrado de *Pearson* com correção de *Yates* e qui-quadrado para tendências lineares.

3.13 ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas – UFPR: CAAE 00980112.9.0000.0096, conforme parecer consubstanciado 077129 de 04/09/2014 (Anexo 2). Todos os participantes da pesquisa tiveram o TCLE assinado por seus pais/responsáveis após a aprovação do mesmo pelo CEP (Apêndice 1).

3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada considerando as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade do pesquisador e da instituição, de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná na ocasião de submissão do projeto.

3.15 FOMENTOS PARA PESQUISA

Esta pesquisa recebeu fomento da Capes sob a forma de bolsa à pesquisadora principal no período de abril de 2016 a março de 2018. A empresa *FDA Allergenic Ltda*® forneceu extratos alergênicos para testes cutâneosalérgicos

utilizados para a realização dos primeiros 50 testes. A pesquisadora forneceu os extratos para a realização dos demais testes.

4 RESULTADOS

4.1 PERFIL CLÍNICO DOS PARTICIPANTES

A população de estudo foi constituída por 160 participantes, com média de idade de $9,7 \pm 2,7$ anos, sendo a idade mínima 4 e a máxima 15 anos. Destes, 94 eram do sexo feminino (58,7%) e 66 eram do sexo masculino (41,2%).

A população foi classificada em dois grupos conforme o diagnóstico de verrugas virais presente ou ausente, respectivamente grupo com verrugas (GV) e grupo controle (GC). As características da amostra estão apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DO GC E GV / CHC-UFPR,2014-2016

Variável	GC n = 80 n (%)	GV n = 80 n (%)
Sexo		
Feminino	49 (61,2)	45 (56,3)
Masculino	31 (38,8)	35 (43,7)
Grupo Etário		
4 a 6 anos	12 (15,0)	11 (13,7)
7 a 9 anos	27 (33,7)	24 (30,0)
10 a 12 anos	28 (35,0)	29(36,3)
13 a 15 anos	13 (16,3)	16 (20,0)

FONTE: O Autor (2017)

Nota: n = número de participantes. GV = Grupo com verrugas. GC = Grupo controle.

Dos participantes do grupo com verrugas, 60 (75,0%) apresentava diagnóstico clínico de verruga vulgar, e as lesões localizavam-se nas mãos em 35 casos (43,7%). A mediana de lesões foi de duas (1 a 48), e o tempo de doença relatado apresentou mediana de 10,5 meses (0,1 a 84 meses). Quarenta e seis (57,5%) pacientes já haviam realizado alguma modalidade terapêutica no momento da avaliação clínica (Tabela 2).

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA NO GRUPO COM VERRUGAS/CHC-UFPR, 2014-2016

Variável	n (%)
	n = 80
Diagnóstico	
Verruga vulgar	60 (75,0)
Verruga filiforme	10 (12,5)
Verruga plantar	5 (6,2)
Verruga plana	3 (3,7)
Verrugas vulgar e filiforme	2 (2,5)
Localização da lesão	
Mãos	35 (43,7)
Face	14 (17,5)
Pés	8 (10,0)
Membros inferiores	7 (8,7)
Periungueal em mãos	3 (3,7)
Abdômen	1 (1,2)
Genital	1 (1,2)
Glúteos	1 (1,2)
Mais de uma localização	10 (12,5)
Número de lesões (mediana / mínimo-máximo)	2 / 1 - 48
Tempo de doença (mediana / mínimo-máximo)	10,5 meses / 0,1 – 84 meses

FONTE: O Autor (2017)

Nota: n = número de participantes

4.2 FREQUÊNCIA DE SINTOMAS ALÉRGICOS

4.2.1 Frequência de asma e sintomas associados

Três (3,7%) pacientes do GC e nove (11,2%) do GV apresentaram sibilos nos últimos 12 meses. Com relação ao número de crises no último ano, nove (11,2%) do GC e 12 (15,0%) do GV não apresentaram crises e três (3,7%) do GC e sete (11,2%) apresentaram de uma a três crises ($p = 0,69$).

Oito (10,0%) participantes do GC e 10 (12,5%) do GV responderam afirmativamente à pergunta: “Você tem asma?”, relacionada ao diagnóstico médico de asma (Tabela 3).

TABELA 3 – FREQUÊNCIA DOS SINTOMAS DE ASMA NOS GC E GV/ CHC-UFPR, 2014-2016

Questão	GCn = 80 n (%)	GVn = 80 n (%)	Totaln = 160 n (%)	p
1.Sibilos alguma vez	12(15,0)	20(25,0)	32(20,0)	0,16 ^a
2.Sibilos no último ano	3 (3,7)	9 (11,2)	12 (7,5)	0,45 ^b
3.Número de crises no último ano				
Nunca	9 (11,2)	12(15,0)	21 (13,1)	
1 a 3 crises	3 (3,7)	7 (11,6)	10 (6,2)	
4 a 12 crises	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (0,6)	*
>12 crises	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)	*
4.Sono prejudicado por sibilos no último ano				
Nunca	11(13,7)	17(21,2)	28 (17,5)	*
<1 noite/semana	1 (1,2)	3 (3,7)	4 (2,5)	*
>1 noite/semana	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	*
5.Limitação da fala por sibilos no último ano	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	*
6.Diagnóstico médico de asma	8 (10,0)	10(12,5)	18(11,2)	0,80 ^a
7.Sibilos ao exercício no último ano	2 (2,5)	4 (5,0)	6 (3,7)	*
8.Tosse seca noturna no último ano	16(20,0)	22(27,5)	38(23,7)	0,35 ^a

FONTE: O Autor (2017)

Nota: GC = Grupo Controle. GV = Grupo com verruga. p = p (probabilidade de significância).

^a = Teste Qui-quadrado de Pearson/Yates. ^b = Teste exato de Fisher two-tailed.

* Não foi possível a realização fidedigna de teste estatístico devido ao tamanho da amostra.

4.2.2Frequência de rinoconjuntivite e sintomas associados

Espirros e coriza nos últimos 12 meses foram relatados por 35 (43,7%) participantes do GC e 42 (52,5%) do GV, relacionando-se ao diagnóstico de rinite (Tabela 4). Com relação à sazonalidade dos sintomas, observou-se que os três meses em que houve maior frequência de respostas afirmativas foram junho, julho e agosto, sendo julho o mês com maior prevalência de sintomas.

TABELA 4– FREQUÊNCIA DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE NOS GC E GV/ CHC-UFPR, 2014-2016

Questão	GCn = 80 n (%)	GVn = 80 n (%)	Totaln = 160 n (%)	p
1.Espirros, coriza, obstrução nasal, sem gripe, alguma vez	39(48,7)	37(46,2)	76(47,5)	0,87 ^a
2.Espirros, coriza, obstrução nasal, sem gripe, nos últimos 12 meses	35(43,7)	42 (52,5)	77(48,1)	0,14 ^b
3.Sintomas nasais e lacrimejamento ou prurido ocular nos últimos 12 meses	8 (10,0)	15(18,7)	23(14,3)	0,31 ^b
4.Meses com sintomas				
Janeiro	20 (25,0)	14 (17,5)	34(21,2)	0,41 ^b
Fevereiro	19(23,7)	14(17,5)	33(20,6)	0,10 ^b
Março	21(26,2)	19(23,7)	40 (25,0)	0,25 ^b
Abril	22 (27,5)	16 (20,0)	38(23,7)	0,40 ^b
Maiο	29(36,2)	28 (35,0)	57(35,6)	0,12 ^b
Junho	32 (40,0)	34 (42,5)	66(41,2)	0,32 ^b
Julho	34(42,5)	38(47,5)	72 (45,0)	0,36 ^b
Agosto	34 (42,5)	32 (40,0)	66(41,2)	*
Setembro	24 (30,0)	22 (27,5)	46(28,7)	0,16 ^b
Outubro	22 (27,5)	18 (22,5)	40 (25,0)	0,10 ^b
Novembro	19(23,7)	14(17,5)	33(20,6)	0,10 ^b
Dezembro	19(23,7)	13(16,2)	32 (40,0)	0,06 ^b
5.Restrição de atividades diárias por sintomas nasais nos últimos 12 meses				
Nunca	22 (27,5)	27(33,7)	49(61,2)	*
Pouca	11(13,7)	10(12,5)	21(13,2)	*
Moderada	2 (2,5)	3 (3,7)	5 (3,1)	*
Muita	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)	*
6.Diagnóstico médico de rinite	27(33,7)	34 (42,5)	71(44,3)	0,32 ^a

FONTE: O Autor (2017)

Nota: GC = Grupo Controle. GV = Grupo com verrugas. p = p (probabilidade de significância).

^a = Teste Qui-quadrado de Pearson/Yates. ^b = Teste exato de Fisher two-tailed.

* Não foi possível a realização fidedigna de teste estatístico devido ao tamanho da amostra.

4.2.3 Frequência de dermatite atópica e sintomas associados

Vinte e cinco (31,2%) crianças do GC e 12 (15,0%) do GV apresentaram lesões em localização típica de dermatite atópica, sendo que 28 (35,0%) participantes do GC e 19 (23,7%) do GV apresentaram diagnóstico médico de dermatite atópica (Tabela 5). Quanto a gravidade da doença, 18 (22,5%) participantes do GC e nove (11,2%) do GV não acordavam devido a prurido na pele e dez (12,5%) do GC e cinco (6,2%) do GV acordavam menos de uma noite na semana ($p = 1,00$).

TABELA 5 – FREQUÊNCIA DE SINTOMAS DE DERMATITE ATÓPICA AVALIADA PELO QUESTIONÁRIO ISAAC NOS GC E GV/ CHC-UFPR, 2014-2016

Questão	GCn = 80 n (%)	GVn = 80 n (%)	Totaln = 160 n (%)	p
1. Manchas na pele alguma vez	31(38,7)	23(28,7)	54(33,7)	0,24 ^a
2. Manchas na pele nos últimos 12 meses	29 (36,2)	16 (20,0)	45 (28,1)	
3. Localização em dobras	25(31,2)	12(15,0)	37(23,1)	
4. Desaparecimento completo das lesões no último ano	16 (20,0)	12 (15,0)	28 (17,5)	0,20 ^b
5. Acordou a noite devido ao prurido				
Nunca	18 (22,5)	9 (11,2)	27(16,8)	
<1 vez na semana	10(12,5)	5 (6,2)	15(9,3)	
≥1 vez na semana	2 (2,5)	2 (2,5)	4 (2,5)	*
6. Diagnóstico médico de dermatite atópica	28 (35,0)	19(23,7)	47(29,3)	0,16 ^a

FONTE: O Autor (2017)

Nota: GC = Grupo Controle. GV = Grupo com verrugas. p = p (probabilidade de significância).

^a = Teste Qui-quadrado de Pearson/Yates. ^b = Teste exato de Fisher two-tailed.

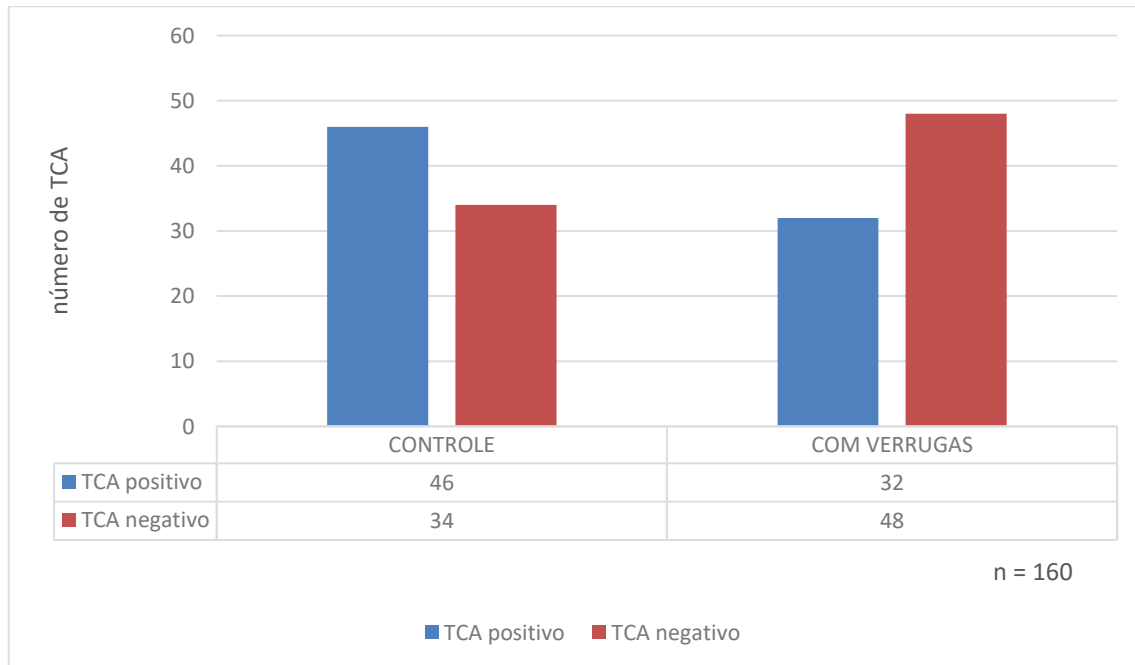
* Não foi possível a realização fidedigna de teste estatístico devido ao tamanho da amostra.

4.3 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO

Dos 160 participantes que realizaram o teste cutâneo alérgico (TCA), 46 (57,5%) do GC e 32 (40,0%) do GV tiveram positividade a pelo menos um alérgeno ($p = 0,03$), sendo *Dermatophagoides pteronyssinus* o aeroalérgeno com maior

positividade no grupo com verrugas e *Blomia tropicalis* o com maior positividade no grupo controle (Gráfico 1) (Tabela6).

GRÁFICO 1 - POSITIVIDADE PARA O TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO NOS GC E GV/ CHC-UFPR,2014-2016



FONTE: O Autor

Nota: TCA = teste cutâneo alérgico. n = número de participantes. p = p (probabilidade de significância)

Teste Qui-quadrado de Pearson/Yates: p = 0,03.

TABELA 6 – FREQUÊNCIA DA POSITIVIDADE DO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO AOS ALÉRGENOS NOS GC E GV/ CHC-UFPR, 2014-2016

Alérgeno	GCn = 80 n (%)	GVn = 80 n (%)	Totaln = 160 n (%)	p
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	31(38,7)	24 (30,0)	55(34,3)	0,31
<i>Blomia tropicalis</i>	33(41,2)	22(27,5)	55(34,3)	0,06
Fungos	7(8,7)	6(7,5)	13(8,1)	1,00
Epitélio de cão	4 (5,0)	1 (1,2)	5 (3,1)	*
Epitélio de gato	6 (7,5)	2 (2,5)	8 (5,0)	*
<i>Blattella germânica</i>	2 (2,5)	2 (2,5)	4 (2,5)	*
Gramíneas	4 (5,0)	6 (7,5)	10 (6,2)	*

FONTE: O Autor (2017)

Nota: GC = Grupo Controle. GV = Grupo com verrugas. p = p (probabilidade de significância).

Teste Qui-quadrado de Pearson/Yates.

* Não foi possível a realização fidedigna de teste estatístico devido ao tamanho da amostra.

4.4 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO E DOENÇAS ALÉRGICAS

Sessenta e um (65,5%) dos 93 participantes com doença atópica diagnosticada pelo questionário ISAAC apresentaram teste cutâneo alérgico positivo a pelo menos um alérgeno ($p < 0,001$). A positividade do teste cutâneo alérgico para cada diagnóstico está apresentada na tabela (Tabela 7).

TABELA 7 - POSTIVIDADE AO TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO EM PACIENTES COM DOENÇAS ALÉRGICAS DETECTADAS PELO QUESTIONÁRIO ISAAC/ CHC-UFPR, 2014-2016

Doença alérgica	TCA positivo n =78 n (%)	TCA negativo n = 82 n (%)	Total n = 160 n	p
Dermatite atópica	28(75,6)	9(24,3)	37	<0,001
Asma	10(83,3)	2(16,6)	12	0,015
Rinoconjuntivite	55(71,4)	22(28,)	77	<0,001
Asma e/ou rinoconjuntivite	55(70,5)	23(29,4)	78	<0,001
Dermatite atópica e/ou asma e/ou rinoconjuntivite	61(65,5)	32(34,4)	93	<0,001

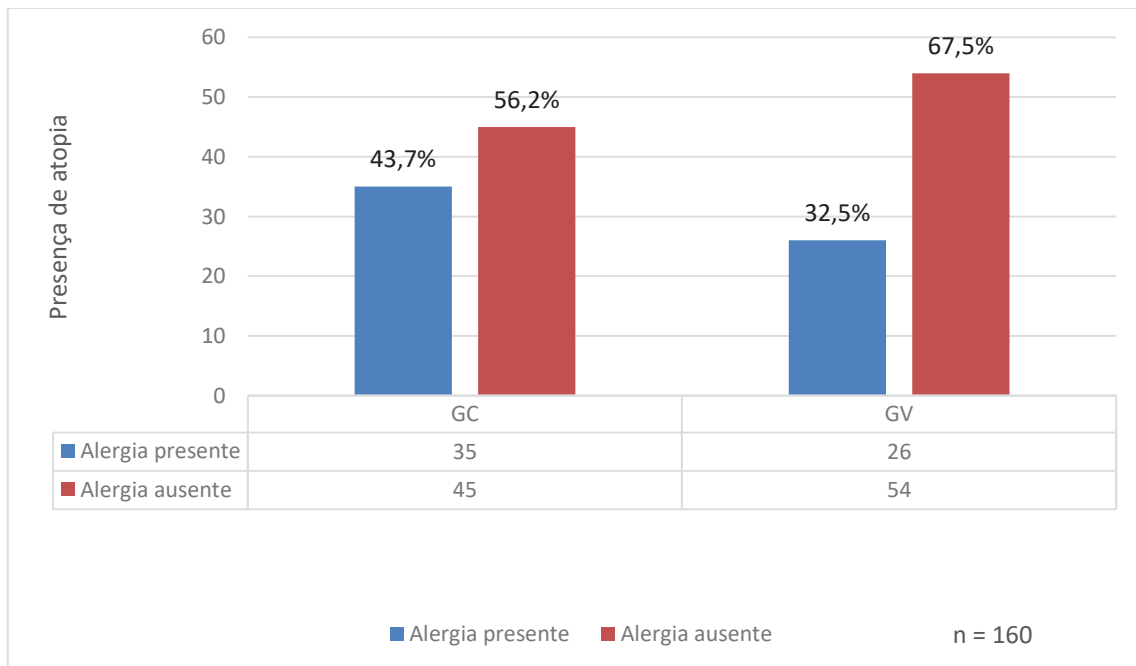
FONTE : O Autor (2017)

Nota: TCA = Teste cutâneo alérgico. Teste exato de Fisher two-tailed.

4.5 ALERGIA E VERRUGAS VIRAIS

O diagnóstico de alergia foi considerado quando havia associação dos seguintes itens: positividade do teste cutâneo alérgico a pelo menos um alérgeno e presença de pelo menos uma doença alérgica (asma, rinoconjuntivite ou dermatite atópica). Preencheram estes critérios 35 (43,7%) participantes do GC e 26 (32,5%) do GV ($p = 0,19$) (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 - FREQUÊNCIA DE ALERGIA NOS GC E GV CONSIDERANDO DIAGNÓSTICO CLÍNICO ASSOCIADO AO TCA POSITIVO/ CHC-UFPR, 2014-2016



FONTE: O Autor (2017)

Nota: GV = Grupo com verrugas. GC = Grupo controle. Teste Qui-quadrado de Pearson/Yates: $p = 0,19$

4.6 DOENÇAS ALÉRGICAS E QUANTIDADE DE VERRUGAS

Dos 80 participantes do GV, 15 apresentaram mais de 5 lesões e 65 até 5 lesões no exame físico. Apresentaram diagnóstico de DA quatro (21,0%) participantes com mais de cinco lesões e 15 (78,9%) participantes com até cinco lesões ($p = 0,74$). Três participantes com mais de cinco lesões (11,5%) e 23 (88,4%) do grupo com até cinco lesões foram considerados atópicos ($p = 0,36$) (Tabela 8).

TABELA 8 – FREQUÊNCIA DE DOENÇAS ATÓPICAS NOS GRUPOS COM ATÉ 5 LESÕES OU MAIS/ CHC-UFPR, 2014-2016

Questões	Até 5 lesões n = 65 n (%)	Mais de 5 lesões n = 15 n (%)	p
Diagnóstico médico de dermatite atópica	15 (78,9)	4 (21,0)	0,74
Diagnóstico médico de asma	6 (60,0)	4 (40,0)	0,08
Diagnóstico médico de rinite	27 (79,4)	7 (20,5)	0,77
Presença de atopia	23 (88,4)	3 (11,5)	0,36

FONTE: O Autor (2017)

Nota: n = número de participantes. Teste exato de Fisher two-tailed.

Dos 80 participantes do GV, 36 apresentaram lesão única e 44 múltiplas lesões ao exame físico. Apresentaram diagnóstico de DA nove (47,3%) participantes com lesão única e 10 (52,6%) participantes com múltiplas lesões ($p = 1,00$). Quatorze participantes com lesão única (53,8%) e 12 (46,1%) do grupo com múltiplas lesões foram considerados atópicos ($p = 0,33$) (Tabela 9).

TABELA 9 – FREQUÊNCIA DE DOENÇAS ATÓPICAS NOS GRUPOS COM UMA OU MÚLTIPLAS LESÕES/ CHC-UFPR, 2014-2016

Questões	Lesão única n = 36 n (%)	Múltiplas lesões n = 44 n (%)	p
Diagnóstico médico de dermatite atópica	9 (47,3)	10 (52,6)	1,00
Diagnóstico médico de asma	5 (50,0)	5 (50,0)	0,74
Diagnóstico médico de rinite	16 (47,0)	18 (53,0)	0,82
Presença de atopia	14 (53,8)	12 (46,1)	0,33

FONTE: O Autor (2017)

Nota: n = número de participantes. Teste exato de Fisher two-tailed.

5 DISCUSSÃO

A sugestão da associação entre os diagnósticos de alergia e verrugas virais é controversa. Enquanto alguns estudos apontam alergia como fator de risco para desenvolvimento de verrugas virais e outras infecções cutâneas (RUZICKA; GELTINGER, 1995; RUBBEN *et al.*, 1997, MANTI *et al.*, 2017), outros autores não encontram o mesmo dado (WILLIAMS *et al.*, 1993; HAYASHIDA *et al.*, 2010).

As primeiras publicações abordando esta relação utilizavam diagnóstico clínico para doenças alérgicas e estudavam a prevalência de infecções virais (cutâneas e sistêmicas) nos pacientes atópicos. Como infecção viral eram consideradas as verrugas virais, as infecções herpéticas, o molusco contagioso e as infecções de vias aéreas superiores, sendo este grupo de doenças mais frequentes nos pacientes atópicos quando comparados à população em geral (STRANNEGARD *et al.*, 1985; GIANNETTI, 1987).

Sabe-se que os pacientes com DA apresentam alterações na barreira cutânea e repostas imunológicas aberrantes; logo, é sugerido haver maior prevalência de verrugas virais em pacientes com esta dermatose, uma vez que a pele traumatizada e as alterações imunológicas propiciariam maior susceptibilidade à instalação do HPV (CURRIE *et al.*, 1971; GIANNETTI, 1987). No entanto, os critérios aplicados para o diagnóstico de atopia são divergentes nos estudos, o que dificulta a comparação dos dados (RUZICKA; GELTINGER, 1995; RUBBEN *et al.*, 1997; WILLIAMS *et al.*, 1993). Não há, de nosso conhecimento, estudo publicado que compare a frequência de doenças atópicas em pacientes com verrugas por meio da utilização de grupo controle composto por participantes que não apresentaram diagnóstico atual ou prévio de verrugas virais

O presente estudo pesquisou a frequência de doença atópica nos participantes com e sem verrugas por meio da classificação dos mesmos em grupo controle (pacientes sem diagnóstico atual ou prévio de verrugas) e grupo com verrugas (lesão evidenciada pela pesquisadora na consulta). Os participantes foram pareados por idade, apresentando, tanto no grupo com verrugas quanto no grupo controle, mediana de idade de 10 anos, concordando com a literatura, que descreve o diagnóstico de verrugas como possível em qualquer idade, porém com pico de incidência próximo aos doze anos, na pré-adolescência (NASCIMENTO *et al.*, 2011; URAL *et al.*, 2014). Na amostra aqui estudada, não houve diferença entre os sexos

dos participantes dos dois grupos. Isso possibilita a análise dos resultados sem a presença desse fator de confusão.

A atopia foi avaliada por meio do teste cutâneo alérgico e do questionário ISAAC. O primeiro módulo do questionário ISAAC avalia a prevalência da asma, que no presente estudo foi de 12,5%, semelhante a prevalência de 11,1% encontrada em Florianópolis em 2016, porém menor do que a encontrada na fase III do estudo ISAAC em Curitiba nos anos de 2002 e 2003 de 18,9% (SOLEÉ *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2016). Não houve diferença entre a frequência de asma nos GC e GV. O diagnóstico médico de asma foi avaliado pela questão 6: “alguma vez você já teve asma?”. Essa pergunta investiga o diagnóstico prévio de asma e apresenta alta especificidade, porém baixa sensibilidade (BURR *et al.*, 1989). O emprego desta pergunta para a identificação dos possíveis casos induz ao subdiagnóstico. No presente estudo 11,2% da população teve diagnóstico médico de asma, a fase III do estudo ISAAC em Curitiba encontrou 9,2% de diagnóstico médico desta doença nos anos de 2002 e 2003 (SOLEÉ *et al.*, 2014). Estudo com aplicação de 3530 questionários em Curitiba encontrou, em 2012, prevalência de asma de 17,5% e diagnóstico médico em 13,1% (SOLEÉ *et al.*, 2015). Percebe-se que, no presente estudo, houve menor diferença entre as prevalências de asma e diagnóstico médico de asma quando comparadas aos resultados encontrados na fase III do estudo ISAAC, que encontrou, em 2002 e 2003 em Curitiba, prevalência de asma de 18,9% e de diagnóstico médico de asma de 9,2% (SOLEÉ *et al.*, 2014). Esta diferença se deve, provavelmente, a população alvo do estudo. O estudo ISAAC avaliou estudantes de diversos centros do país, independentemente de seu acompanhamento médico, já o presente estudo aplicou o questionário em crianças e adolescentes em acompanhamento médico especializado em hospital de atenção terciária, o que aumenta a probabilidade do diagnóstico médico da asma, no entanto o pequeno número avaliado na amostra é um fator limitante para analisar prevalência de asma.

O segundo módulo do questionário ISAAC tem como objetivo identificar os participantes com rinoconjuntivite. No presente estudo, sintomas de rinite na ausência de infecções de vias aéreas superiores nos últimos 12 meses ocorreram em 48,1% da amostra, prevalência superior a encontrada na fase III do estudo ISAAC em Curitiba em 2002 e 2003 de 39,2% e à média nacional de 37,2% evidenciada por Solé *et al.* (2015), porém abaixo da encontrada em estudo

realizado com aplicação de 2558 questionários em adolescentes em Florianópolis que evidenciou prevalência de 59,7% de rinoconjuntivite (SILVA *et al.*, 2016). Não houve diferença estatística entre a prevalência de rinite nos GC e GV.

O terceiro módulo do protocolo ISAAC avalia a prevalência de dermatite atópica utilizando resposta afirmativa concomitante as questões dois (“manchas na pele, que aparecem e desaparecem por pelo menos 6 meses no último ano”) e três (“manchas em flexuras”), sendo este um critério combinado. Esse critério apresentou 84% de sensibilidade e 93% de especificidade quando comparado ao diagnóstico de dermatologista do Reino Unido (WILLIAMS *et al.*, 1999). Utilizando o critério combinado, 23,1% da amostra apresentou dermatite atópica, prevalência acima da encontrada na fase III do estudo ISAAC em 2002 e 2003 em Curitiba de 3,7% e da média nacional de 5,6% avaliada em 2012 nas seguintes cidades: Belém, Aracaju, Recife, Maceió, Belo Horizonte, São Paulo e Curitiba (BORGES *et al.*, 2008; LAI *et al.*, 2009; SOLÉ *et al.*, 2015). Esta diferença se deve provavelmente à alta prevalência de pacientes com esse diagnóstico em acompanhamento no Serviço de Dermatologia Pediátrica do CHC – UFPR, uma vez que este é ambulatório de referência para tratamento de DA. No presente estudo não foi evidenciada diferença na frequência de diagnóstico médico de dermatite atópica, presente em 35,0% dos participantes do GC e 23,7% dos participantes do GV ($p = 0,16$). Considerando diagnóstico de dermatite atópica realizado por meio do questionário ISAAC, houve tendência a menor frequência de verrugas virais, porém não foi possível a realização de teste estatístico fidedigno devido ao tamanho da amostra. Não há, de nosso conhecimento, dados na literatura científica que comparem frequência de doenças alérgicas por meio de questionário validado em participantes com e sem verrugas virais. Hayashida *et al.* entrevistaram e realizaram exame dermatológico em 1117 crianças japonesas entre 0 e 6 anos, com o objetivo de estudar se pacientes com dermatite atópica apresentavam maior prevalência de molusco contagioso, impetigo ou doenças herpéticas. Concluíram que os participantes com dermatite atópica possuem maior prevalência de impetigo, mas não de infecções virais (HAYASHIDA *et al.*, 2010), em concordância com os achados do presente estudo.

Com o objetivo de confirmar o diagnóstico de atopia, todos os participantes da amostra foram submetidos ao teste cutâneo alérgico de leitura imediata. Pacientes sem história prévia ou atual de verrugas virais apresentaram maior frequência de positividade do TCA, 46 (57,5%) do GC e 32 (40,0%) do GV ($p = 0,03$), ou seja,

participantes sem diagnóstico de verrugas apresentaram maior sensibilização a aeroalérgenos quando comparados aos participantes com diagnóstico de verruga. A positividade ao teste cutâneo alérgico foi um dos critérios utilizados por Ruzicka e Geltinger (1995) ao estudarem a associação de condiloma acuminado e atopia em 58 pacientes com idade média de 28 anos. Os autores encontraram 41,0% de positividade ao TCA nos pacientes com condiloma acuminado diagnosticado pelo Serviço de Dermatologia da Universidade de Munique, valor que está em concordância com o encontrado no GV do presente estudo, mas não realizaram comparação dos dados com grupo controle. A positividade ao TCA foi somada a presença de estigmas atópicos ou de IgE total aumentada ou de RAST positivo para a construção de uma pontuação para diagnóstico de atopia, assim, os autores encontraram frequência de 83% de atopia em pacientes com condiloma acuminado (RUZICKA; GELTINGER, 1995). A supervalorização da presença de sinais menores de atopia no seu diagnóstico pode implicar no aumento do número de pacientes diagnosticados com atopia. Não foi encontrado, na literatura científica, comparação entre a positividade do teste cutâneo alérgico em pacientes com e sem verrugas virais.

Há autores que defendem que a relação entre atopia e verrugas virais é dependente do tipo de HPV envolvido. Em 1997, Rubbenet *al.* (1997) estudaram 238 participantes com diagnóstico de verruga vulgar: determinaram o genótipo viral por meio de PCR e coletaram dados de tempo e recorrência da doença, tratamentos prévios e história pessoal de doença alérgica por meio de entrevista previamente protocolada. Os dados foram comparados ao grupo controle, composto por pacientes sem história de verruga vulgar ou que apresentaram a lesão por tempo menor que 24 meses. Encontraram associação positiva entre verruga vulgar causada pelo HPV – 2 e história pessoal de doença alérgica, sendo que 39,8% pacientes com verrugas causadas pelo HPV-2 possuíam história de atopia enquanto 20,6% dos participantes do grupo controle apresentavam doença atópica. A inclusão de participantes que tiveram verrugas virais por menos de 24 meses no grupo controle pode comprometer a interpretação da associação entre essas duas afecções, uma vez que os pacientes do grupo controle podem apresentar a mesma pressuposta susceptibilidade a atopia por já terem tido verrugas virais previamente. O diagnóstico de atopia realizado por meio da pesquisa de história pessoal de doenças alérgicas, na anamnese, pode alterar a prevalência de atopia, seja por viés de

memória ou confusão do diagnóstico pelo participante. O presente estudo apresenta diagnóstico confiável de atopia e grupo controle composto por participantes sem história atual ou prévia de verrugas virais, porém possui a limitação de não ter pesquisado o genótipo dos vírus envolvidos nas lesões dos participantes.

A pesquisa da persistência e recorrência de lesões genitais e sua associação com doenças atópicas também foi realizada por Stefanaki *et al.* (2010). Participaram do estudo 390 adultos que realizaram tratamento com crioterapia para verrugas virais genitais. Os participantes foram questionados quanto a história pessoal ou familiar de doenças alérgicas (asma, rinoconjuntivite e dermatite atópica), história pessoal de verrugas vulgares e número e recorrência das lesões genitais por meio de entrevista telefônica quatro a cinco anos após sua consulta na clínica. Após análise dos resultados, os autores concluíram que as recorrências das lesões eram mais comuns nos pacientes com história pessoal ou familiar de atopia, sendo que 78,0% destes participantes apresentaram recorrências contra 36,2% dos participantes sem história de atopia ($p < 0,001$) (STEFANAKI *et al.*, 2010). A identificação da recorrência e persistência das lesões verrucosas por meio de entrevistas telefônicas cinco anos após o tratamento pode ter influência do viés de memória dos participantes, assim como o diagnóstico de atopia por meio da pesquisa de história pessoal ou familiar de doenças alérgicas nestas entrevistas diminui a confiabilidade da resposta obtida no estudo.

Em 2014, 9417 crianças e adolescentes entre 0 e 17 anos participaram de um estudo com entrevista de seus responsáveis. O questionário foi aplicado pessoalmente por aproximadamente 400 entrevistadores treinados pelo escritório do Censo dos Estados Unidos da América. O diagnóstico de dermatite atópica foi pesquisado por meio da pergunta “Nos últimos 12 meses o médico ou profissional de saúde afirmou que a criança tem/teve eczema ou algum tipo de alergia de pele?”. Diagnóstico de história pessoal de asma foi pesquisada por meio da pergunta: “Alguma vez o médico ou outro profissional de saúde disse que a criança tem asma?”. História atual de asma foi pesquisada pela pergunta: “A criança ainda tem asma?”. O diagnóstico de rinite foi pesquisado pela pergunta: “Nos últimos 12 meses, o médico ou outro profissional de saúde afirmou que a criança apresentou algum tipo de alergia respiratória?” e alergia alimentar foi evidenciada pela pergunta: “Nos últimos 12 meses, algum médico ou outro profissional de saúde afirmou que a criança possui alguma alergia alimentar ou digestória?”. A presença de verrugas

virais foi pesquisada pela pergunta: “Nos últimos 12 meses, a criança teve verrugas?”. Os autores concluíram que a associação da DA a verrugas virais aumenta o risco de desenvolver asma (83,8% nos participantes com verrugas e 79,5% nos participantes sem verrugas), rinite (49,6% nos participantes com verrugas e 18,7% nos participantes sem verrugas) e alergias alimentares (17,4% nos participantes com verrugas e 11,8% nos participantes sem verrugas) ($p < 0,0001$), evidenciando associação positiva entre doenças alérgicas e verrugas virais (SILVERBERG; SILVERBERG, 2014). O estudo deve ser valorizado devido ao tamanho da amostra, que é representativa da população norte americana; porém, foi solicitado ao responsável da criança a informação de história prévia ou atual de doenças alérgicas e a presença de verrugas no último ano, o que diminui a confiabilidade dos dois diagnósticos. A prevalência de doenças alérgicas pode ter sido subestimada devido a pesquisa de diagnóstico médico prévio destas doenças, pois parte dos pacientes com asma, rinoconjuntivite, dermatite atópica ou alergia alimentar pode não apresentar o diagnóstico médico da doença no momento da entrevista.

O presente estudo utilizou a positividade do teste cutâneo alérgico associado a presença de diagnóstico clínico de doenças alérgicas por meio de questionário validado (questionário ISAAC) para definir doença atópica. Não foi evidenciada associação positiva entre doença atópica e verrugas; em concordância com Williams e colaboradores (1993) que observaram tendência de associação inversa entre estes diagnósticos. Em estudo de *coorte* realizado com 9263 pacientes entre 11 e 16 anos acompanhados desde o nascimento, os autores analisaram a presença de dermatite atópica sintomática e o diagnóstico clínico de verrugas virais. A prevalência de verrugas virais encontrada nos pacientes com dermatite atópica foi de 5,4%, enquanto nos pacientes sem este diagnóstico foi de 8,7% ($p = 0,02$), isso traduz-se no risco relativo de verrugas virais nos pacientes com DA de 0,6 (WILLIAMS *et al.*, 1993). Williams *et al.* (1993) têm grande mérito devido ao tamanho da amostra estudada (9263 participantes) e à confiabilidade do diagnóstico de dermatite atópica e verrugas virais, que, apesar de serem diagnósticos clínicos, foram feitos por médicos britânicos que acompanharam seus pacientes desde o nascimento. Não houve, neste estudo, descrição dos critérios diagnósticos para dermatite atópica ou verrugas virais, nem utilização de qualquer exame complementar ou questionário validado para diagnóstico dessas doenças. O

resultado do presente estudo está em concordância com Williams e colaboradores e, complementando-o, apresenta diagnóstico de alergia baseado em questionário validado (ISAAC), exame clínico e teste cutâneo alérgico, que são considerados padrão-ouro para seu diagnóstico.

Analisando os estudos previamente citados, pode-se perceber a necessidade de diagnóstico mais preciso de atopia para estudo da sua prevalência em pacientes com verrugas. Os estudos usaram diferentes métodos e protocolos para o diagnóstico de atopia e doenças alérgicas, porém, não houve utilização prévia de questionário validado associado a positividade do teste cutâneo alérgico para a análise dessas prevalências. A maior parte dos estudos sobre a relação entre atopia e verrugas virais aponta para a associação positiva entre esses diagnósticos (RUZICKA; GELTINGER, 1995; RUBBEN *et al.*, 1997; SILVERBERG; SILVERBERG, 2014), porém Williams *et al.* (1993) encontraram relação inversa entre eles. As frequências de sensibilização a aeroalérgenos, de diagnósticos de doenças alérgicas e de alergia encontradas no presente estudo, tanto no grupo controle quanto no grupo com verrugas, são mais altas do que as esperadas para a população desta idade. Esta é uma limitação do estudo e ocorreu, provavelmente, devido a população selecionada para o estudo, composta por crianças em acompanhamento médico em hospital terciário. O presente estudo evidenciou frequência semelhante de atopia em participantes dos GC e GV, destacando-se pela presença de grupo controle pareado por idade, pelo protocolo de diagnóstico de atopia que envolveu questionário validado, realização de exame físico e teste cutâneo alérgico e pela realização de todos os procedimentos envolvidos no estudo pelo mesmo pesquisador.

6 CONCLUSÃO

Não houve diferença estatística na frequência de asma, rinoconjuntivite e dermatite atópica nos participantes com e sem verruga.

Pacientes com diagnóstico de dermatite atópica pelo questionário ISAAC tiveram frequência semelhante verrugas virais.

A positividade ao TCA foi maior no grupo controle do que no grupo com verrugas.

A frequência de alergia, quando considerado doença atópica associada a TCA positivo foi igual entre os participantes com e sem verruga.

REFERÊNCIAS

AKDIS, C. A.; AKDIS, M.; BIEBER, T.; BINDSLEV-JENSEN, C.; BOGUNIEWICZ, M.; EIGENMANN, P.; LUGER, T. A. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/Practall Consensus Report. **Allergy**. v. 61, n. 8, p. 969-87, 2006.

AZULAY, Rubem David; AZULAY-ABULAFIA, Luna. **Dermatologia**. 5 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

BECKER, Y. The changes in the T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) cytokine balance during HIV-1 infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by Th2 cytokine inhibitors and immune response modifiers--a review and hypothesis. **Virus Genes**. v.28, n.1, p.5-18, 2004.

BOULL, C.; GROTH, D. Update: Treatment of Cutaneous Viral Warts in Children. **Pediatric Dermatology**. v. 28, n. 3, p. 217-29, 2011.

BORGES, W.G.; BURNS, D.A.R.; GUIMARÃES, F.A.T.M.; FELIZOLA, M.L.B.M.; BORGES, V.M. Dermatite atópica em adolescentes do Distrito Federal. Comparação entre as Fases I e III do ISAAC, de acordo com a situação socioeconômica, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.31, n. 4, p.146-150, 2008.

BRANDT, H.R.C.; FERNANDES, J.D.; PATRIOTA, R.C.R.; CRIADO, P.R.; BELDA, W. J. Treatment of human papillomavirus in childhood with imiquimod 5% cream. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 84, n.5, p.549-53, 2009.

BURR, M.L.; BUTLAND, B.K.; KING, S.; VAUGHAN-WILLIAMS, E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart, **Archives of Disease in Childhood**, v.64, n. 10, p.1452-1456, 1989.

CACCAVALE, S.; CACCAVALE, T.; LA MONTAGNA, M. Facial flat warts in young patient with previous trauma: an example of isotraumatopic response. **International Journal of Dermatology**. June/2016.

CARVALHO, V. O. *et al.* Updated practical guide on atopic dermatitis - Part II: treatment approach. Joint position paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**. v. 1, n. 2, p. 157-82, 2017.

CASTRO, A.P.M.; SOLÉ, D.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; JACOB, C.M.; RIZZO, M.C.F.V.; FERNANDES, M.D.F M.; VALE, S.O. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica: opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. v. 29, n. 6, p. 268-82, 2006.

CHONG NETO, H. J.; ROSARIO, N. A. Studying specific IgE: in vivo or in vitro. **Allergologia et Immunopathologia**. v. 37, n.1, p. 31-35, 2009.

CHOPRA, R; VAKHARIA, P. P.; SACOTTE, R.; SILVERBERG, J. I. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. **Ann Allergy Asthma Immunol**. v. 119, p. 435-40, 2017.

CLIFTON, M. M.; JOHNSON, S.M.; ROBERSON, P. K.; KINCANNON, J.; HORN, T. D. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or Candida antigens. **Pediatric Dermatology**. v. 20, n.3, p. 268-71, 2003.

COLEMAN, N.; BIRLEY, H. D.; RENTON, A. M.; HANNA, N. F.; RYAIT, B. K.; BYRNE, M.; TAYLOR-ROBINSON, D.; STANLEY, M. A. Immunological events in regressing genital warts. **American Journal of Clinical Pathology**. v.102, n. 6, p. 768-74, 1994.

CURRIE, J. M.; WRIGHT, R. C.; MILLER, O. W. The frequency of warts in atopic patients. **Cutis**. v.8, p. 244-45, 1971.

DORTAS JUNIOR, S. D; LEV, S. A. P; PIRES, A. H. S.; ABE, A. T.; VALLE, S. O. R.; COELHO, V. P.; HAHNSTADT, L. R.; FRANÇA, A. T. Teste de contato atópico com aeroalérgenos: uma ferramenta promissora no diagnóstico da dermatite atópica. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. v.1, n. 1, p. 65-70, 2013.

EGAWA, N.; DOORBAR, J. The low-risk papillomaviruses. **Virus Research**. v. 231, p.119 – 27, 2017.

ESTEVES, P.; ROSARIO, N.; TRIPPIA, S.; CALEFFE, L. Atopic sensitization among schoolchildren and adults in Curitiba, Paraná. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. v. 22, p. 156-60, 1999.

GIANNETTI, A. Viral Skin Diseases in Atopic Dermatitis. **Pediatric Dermatology**. 1987.

GIRALDI, Susana. **Estudo epidemiológico dos pacientes do ambulatório de dermatologia pediátrica do hospital de clínicas da universidade federal do paraná de 1978 a 1996**. Disserta o (Mestrado). Curso de P s-Gradua o em Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 1999.

GRAHAM, S. V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. **Clinical Science**. v. 131, n. 17, p. 2201-221, 2017.

GRUSSENDORF-CONEN, EI.; JACOBS, S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. **Pediatric Dermatology**. v. 19, p. 263-66, 2002.

HABIF, T. P. **Clinical Dermatology: A color guide to diagnosis and therapy**. 5 ed. Estados Unidos da América: Mosby, 2009.

HAN, H.; ROAN, F.; ZIEGLER, S. F. The atopic march: current insights into the skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. **Immunology Reviews**. v. 278, n. 1, p. 116-30, 2017.

HAYASHIDA, S. *et al.* Are lifetime impetigo, molluscum and herpes infection really increased in children having atopic dermatitis?. **Journal of Dermatological Science**. v. 60, p. 173 – 78, 2010.

HOLGATE, S.; LACK, G. Improving the management of atopic disease. **Archives of disease in childhood**. v. 90, n. 8, p. 826-31, 2005.

HURWITZ, Sidney. **Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology – A Textbook of skin Disorders of Childhood and Adolescence**. 3 edition. Rio de Janeiro: Revinter, 2009.

HSU, V. M.; ALDAHAN, A. S.; TSATALIS, J. P.; PEPER, M.; NOURI, K. Efficacy of Nd:YAG laser therapy for the treatment of verrucae: a literature review. **Lasers Medicine Science**. v. 32, n. 5, p. 1207-1211, 2017.

ILLI, S.; VON MUTIUS, E.; LAU, S. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 113, n. 5, p. 925-31, 2004.

KAPOOR, R.; MENON, C.; HOFFSTAD, O.; BILKER, W.; LECLERC, P.; MARGOLIS, D.J. The prevalence of atopic triad in children with physicianconfirmed atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 58, n. 1, p. 68-73, 2008.

LAI, C.K.; BEASLEY, R.; CRANE, J.; FOLIAKI, S.; SHAH, J.; WEILAND, S.; AND THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD PHASE THREE SATUDY GROUP. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **Thorax**, v.64, n. 6 , p.476-483, 2009.

LEE, H. S.; LEE, J. H.; CHOO, J. Y.; BYUN, H. J.; JUN, J. H.; LEE, J. Y. Immunohistochemistry and Polymerase Chain Reaction for Detection Human

Papilloma Virus in Warts: A Comparative Study. **Annals of Dermatology**. v. 28, n. 4, 2016.

LETO, M. G. P.; SANTOS JR, G. F.; PORRO, A. M.; TOMIMORI, J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 86, n.2, p. 306-17, 2011.

MANTI, S. *et al.* Filaggrin mutations and Molluscum contagiosum skin infection in patients with atopic dermatitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**.v.119, p. 446-51, 2017.

MCLAUGHLIN, J. S.; SHAFRITZ, A. B. Cutaneous warts. **Journal of Hand Surgery (American volume)**. v. 36, n. 2, p. 343-44, 2011.

MORGAN, T. K.; HANIFIN, J.; MAHMOOD, M.; LARSON, B.; BAIG-LEWIS, S.; LONG, T.; LIM, J. Y.; BERLIN, M.; WEESE, K. Atopic dermatitis is associated with cervical high risk human papillomavirus infection. **Journal of Lower Genital Tract Diseases**. v. 19, n. 4, p. 345-49, 2015.

MOTTA, A. A.; KALIL, J.; BARROS, M. T. Cutaneous test. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. v. 28, n. 2, 2015.

NASCIMENTO, K. T. S.; TRAJANO, F. M. P.; MENESES, L. B. A. Cutaneous Warts: a Review. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v. 15, n. 2, p. 245-48, 2011.

NOFAL, A.; MAREI, A.; AMER, A.; AMEN, H. Significance of interferon gamma in the prediction of successful therapy of common warts by intralesional injevtion of Candida antigen. **International Journal of Dermatology**. v. 56, n. 10, p. 1003-1009, 2017.

ODHIAMBO *et al.* Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase III. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. V. 124, n. 6, p. 1251-58, 2009.

RAYALA, B. Z.; MORRELL, D.S. Common skin conditions in children: skin infections. **FP Essentials**. v. 432, p. 26-32, 2017.

ROSÁRIO FILHO, N.A. Sensibilização atópica a aeroalérgenos em crianças asmáticas em Curitiba. **Jornal Paranaense de Pediatria**. v.3, n.4, p.80-82, 2002.

RUBBEN, A.; KALKA, K.; SPELTEN, B.; GRUSSENDORF-CONEN, E. Clinical features and age distribution of patients with HPV 2/27/57-induced common warts. **Archives of Dermatological Research**. v.289, n.6, p. 337-40, 1997.

RUZICKA, T.; GELTINGER, S. High prevalence of atopy suggesting a role as co-factor in the clinical manifestation of condylomata acuminata. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. v. 4, p. 224-29, 1995.

SANCLEMENTE, G.; GILL, D. K. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**. v. 16, n. 3, p. 231-40, 2002.

SILVA, A. C. B. *et al.* Prevalence of asthma and rhinoconjunctivitis using the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) and the 22-Item Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) questionnaires in 13- to 14-year-old adolescents. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**. v. 4, n. 1, p. 31-50, 2016.

SILVERBERG, J. I.; SILVERBERG, N. B. Childhood atopic dermatitis and warts are associated with increased risk of infection: a US-population based study. **Journal of Allergy and Clinical immunology**. v. 133, n. 4, p. 1041-47, 2014.

SOLÉ, D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): o que nos ensinou?. **Jornal brasileiro de pneumologia**. v. 31, n. 2, p. 93-94, 2005.

SOLÉ, D.; WANDALSEN, G. F.; CAMELO-NUNES, I. C.; NASPITZ, C. K. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and

adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. **Jornal de Pediatria**. v. 82, n. 5, p. 341-46, 2006.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I. C.; WANDALSEN, G. F.; MALLOZI, M. C. Asthma in children and adolescents in Brazil: Contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Revista Paulista de Pediatria**. v. 32, n.1, p. 114-25, 2014.

SOLÉ, D.; ROSÁRIO, N. A. F.; SARINHO, E. S.; CAMELO-NUNES, I. C.; BARRETO, B. A., MEDEIROS, M. L. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). **Jornal de Pediatria**. v. 91, n. 1, p. 30-5, 2015.

STEFANAKI, C.; STEFANAKI, I.; HADJIVASSILOU, M.; CARONI, C.; BETHIMOUTHIS, G.; PAPADOGEORGAKI, H.; STAVROPOULOS, P.; KOSTAKI, M.; ANTONIOU, C.; KATSAMBAS, A. Atopic patients with genital warts have a more protracted clinical course and a greater probability of recurrences. **International Journal of STD and AIDS**. v. 10, n. 21, p. 723-27, 2010.

STRACHAN, D. P.; AIT-KHALED, N.; FOLIAKI, S.; MALLOL, J.; ODHIAMBO, J.; PEARCE, N.; WILLIAMS, H. C.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. **Clinical & Experimental Allergy**. v. 45, p. 126-36, 2015.

STRANNEGARD, O.; STRANNEGARD, IL.; RYSTEDT, I. Viral infections in atopic dermatitis. **Acta Derm Venereol Suppl**. V. 11, p.121–24, 1985.

STULBERG, D. L.; HUTCHINSON, A. D. Molluscum contagiosum and warts. **American Family Physician**. v. 67, n. 6, p. 1233-40, 2003.

TCHERNEV, G. Sexually transmitted papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current

diagnostic and treatment options. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 84, n. 4, p. 377-89. 2009.

URAL, A.; ARSLAN, S.; ERSOZ, S.; DEGER, B. Verruca vulgaris of the tongue: a case report with literature review. **Bosnian Journal of Basic Medical Science**. v. 14, n. 3, p. 136-38, 2014.

VLAHOVIC, T. C.; KHAN, M. T. The Human Papillomavirus and Its Role in the Plantar Warts: A Comprehensive Review of Diagnosis and Management. **Clinics in Podiatric Medicine And Surgery**. v. 33, n.3, p. 337-53, 2016.

WANDALSEN, N. F.; GONZALEZ, C.; WANDALSEN, G. F.; SOLÉ, D. Evaluation of criteria for the diagnosis of asthma using an epidemiological questionnaire. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 35, n. 3, p. 199-205, 2009.

WESTRICH, J. A.; WARREN, C. J.; PYEON, D. Evasion of the host immune defenses by human papillomavirus. **Virus Research**. v. 231, p. 21-33, 2017.

WIENS, M. E.; SMITH, J. G. Alpha-defensin HD5 inhibits furin cleavage of human papillomavirus 16 L2 to block infection. **Journal of Virology**. v. 89, n. 5, p. 2866-74, 2015.

WINN, A. E.; KENTOSH, J.; BINGHAM, J. L. Verruca plana as a complication of CO2 laser treatment: a case report. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**. v. 17, n.2, p. 96-8, 2015.

WILLIAMS, H. C.; POTTIER, A.; STRACHAN, D. Are viral warts seen more commonly in children with eczema? **Archives of Dermatology**. v. 129, p. 717-21, 1993.

WILLIAMS, H.; ROBERTSON, C.; STEWART, A.; AIT-KHALED, N.; ANABWANI, G.; ANDERSON, R.; ASHER, I.; BEASLEY, R.; BJORKSTÉN, B.; BURR, M.; CLAYTON, T.; CRANE, J.; ELLWOOD, P.; KEIL, U.; LAI, C.; MALLOL, J.; MARTINEZ, F.; MITCHELL, E.; MONTEFORT, S.; PEARCE, N.; SHAH, J.; SIBBALD, B.;

STRACHAN, P.D.; VON MUTIUS, E.; WEILAND, S.K. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.103, n. 1, p.125-138, 1999.

WOLLENBERG, A.; WETZEL, S.; BURGDORF, W. H.; HAAS, J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 112, p. 667-74, 2003.

ZOLLNER, U.; SCHWARZ, T.F. Diseases caused by human papilloma viruses. **Deutsche Medizinische Wochenschrift**. v. 136, p. 1067-72, 2011.

DOCUMENTOS CONSULTADOS

ASADULLAH, K.; RENZ, H.; DOCKE, W. D.; OTTERBACH, H.; WAHN, U.; KOTGEN, E. Verrucosis of hands and feet in a patient with combined immune deficiency. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 36, p. 850-52, 1997.

BARROS, J. R. C.; BECKER, H. M. G.; PINTO, J. A. Evaluation of atopy among mouth-breathing pediatric patients referred for treatment to a tertiary care center. **Jornal de Pediatria**. v. 82, n. 6, p. 458-64, 2006.

BERTANHA, F.; NELUMBA, E.J.P.; FREIBERG, A.K.; SAMORANO, L.P.; FESTA NETO, C. Profile of patients admitted to a triage dermatology clinic at a tertiary hospital in São Paulo, Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v.91, n.3, p.318-25, 2016.

DE BENEDICTIS, F. M., et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 64, n. 2, p. 295-303, 2009.

EL-NABARAWY E. A.; EL-HANAFY, G. M.; RASHED, L. A.; YASIN, F. S. Expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and their receptor Tie2 in verruca vulgaris (common skin warts). **International Journal of Dermatology**. v. 55, p. 327-31, 2016.

KWOK, C. S.; GIBBS, S.; BENNETT, C.; HOLLAND, R.; ABBOTT, R. Topical treatments for cutaneous warts. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v.9, 2012.

O'REGAN, G. M.; et al. Filaggrin in atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 122, p 689-93, 2008.

PATRIZI, A.; et al. Facial eruption of viral warts in a child treated with 0,03% tacrolimus ointment for atopic dermatitis. **Pediatric Dermatology**. v. 4, p. 445-47, 2007.

PENSO-ASSATHIANY, D.; FLAHAULT, A.; ROUJEAU, J. C. Warts, swimming pools and atopy: a case-control study conducted in private dermatology practice. **Annals of Dermatology and Venereology**. v. 126, n. 10, p. 696-98, 1999.

ROSÁRIO FILHO, N.A.; JACOB, C.M.; SOLÉ, D.; CONDINO-NETO, A.; ARRUDA, L.K.; COSTA-CARVALHO, B.; COCCO, R.R.; CAMELO-NUNES, I.C.; CHONG-NETO, H.J.; WANDALSEN, G.F.; CASTRO, A.P.; YANG, A.C.; PASTORINO, A.C.; SARINHO, E.S. Pediatric allergy and immunology in Brazil. **Pediatric Allergy and Immunology**. v.24, n.4, p.402-409, 2013.

SIGFRIED, E. C.; FRASIER, L. D. Anogenital warts in children. **Advances in Dermatology**. v. 12, p. 141-67, 1997.

SINCLAIR, K. A.; WOODS C. R.; SINAL, S.H. Venereal warts in children. **Pediatrics in Review**. v. 32, p. 115-21, 2011.

STEFANI, M.; BOTTINO, G.; FONTENELLE, E.; AZULAY, D. R. Efficacy comparison between cimetidine and zinc sulphate in the treatment of multiple and recalcitrant warts. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 84, n.1, p. 23-29, 2009.

STERLING, J.C.; HANDFIELD-JONES, S.; HUDSON, P. M. Guidelines for the management of cutaneous warts. **British Journal of Dermatology**. v. 144, p. 4-11, 2001.

TUZUN, Y.; KUÇUKTAŞ, M.; AKKURT, Z. M. Topical Treatment Options for Extragenital Verrucae. **Journal of the Turkish Academy of Dermatology**. v. 3, p. 1-8, 2009.

APÊNDICES

APÊNDICE 1	- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA GRUPO COM VERRUGAS.....	72
APÊNDICE 2	- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA GRUPO CONTROLE.....	75
APÊNDICE 3	- PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DO GRUPO COM VERRUGAS.....	78
APÊNDICE 4	- PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DO GRUPO CONTROLE.....	79

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PARA GRUPO COM VERRUGAS
TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “Prevalência de Atopia em Crianças com Verrugas”.
Investigador principal: Mayara Schulze Cosechen Rosvailer

Local da Pesquisa: Hospital de Clínicas – UFPR

Endereço: R. Pe. Camargo, 530 – Curitiba/PR CEP: 80060-240

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entenda. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para que seu filho(a) participe do estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve permitir a participação no estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou retirar seu filho deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

Verrugas são infecções de pele causadas pelo vírus HPV que são transmitidas pelo contato com a lesão.

Pessoas com alterações da imunidade são predispostas a adquirir esses vírus e desenvolver doença mais disseminada com curso clínico mais prolongado.

Sabe-se que pessoas portadoras de doenças alérgicas crônicas, como asma ou bronquite asmática, rinite alérgica e dermatite atópica, apresentam um desequilíbrio imunológico sistêmico, ou seja, que envolve todo o organismo de modo geral. Essas pessoas podem estar mais propensas a infecções virais cutâneas.

Muitas vezes antes mesmo de desenvolver alguma doença alérgica já existe algum grau de sensibilização alérgica, o que significa ter um teste alérgico positivo, sem sintomas.

PROPÓSITO DA PESQUISA

O objetivo da pesquisa é descobrir se pessoas portadoras de verrugas possuem algum grau de sensibilização alérgica e se já possuem alguma doença alérgica concomitante.

SELEÇÃO

Todas as crianças atendidas no ambulatório de Dermatopediatria do Hospital de Clínicas da UFPR que possuírem verrugas ao exame físico em consulta realizada no período de coleta de casos para a pesquisa, serão convidados a participar desta pesquisa.

PROCEDIMENTOS

Os indivíduos que aceitarem participar responderão a questionário, preenchido pelo pesquisador principal, Dra Mayara Schulze Cosechen Rosvailer, sobre sintomas prévios ou atuais de doenças alérgicas, como *asma*, *rinoconjuntivite alérgica* ou *dermatite atópica*.

Em seguida testes alérgicos, com as principais substâncias causadoras dessas alergias, serão realizados. No total de **07 substâncias** (Extratos *FDA Allergenic*®) serão testadas: 02 espécies de ácaros da poeira (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*), epitélio de gatos (*Felis domesticus*), epitélio de cães (*Canis familiaris*), mix de baratas (*Blatella germânica* e *Periplaneta americana*), mix de fungos (*Aspergillus fumigatus* e *Alternaria alternata*) e mix de pólenes de gramíneas (*Lolium multiflorum*, *Paspalum notatum* e *Cynodon dactylon*). Além das substâncias testadas, outras **02 substâncias** servirão como referência para avaliar se o teste foi bem feito e válido: a histamina, que denominamos controle positivo, e a glicerina a 50%, como controle negativo.

Uma gota de cada substância ou extrato será posicionada sobre o antebraço da criança, e em seguida, uma leve escarificação da pele com puntor apropriado da *Alergofar*®, será feita sobre cada substância, conforme demonstração exibida.

Todas as pessoas reagem normalmente à histamina, se não estiverem sob efeito de nenhuma medicação antialérgica, por isso a denominamos de controle positivo. Assim como ninguém reage à glicerina, controle negativo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua decisão em permitir a participação do seu filho neste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você e seu filho não serão punidos ou perderão qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS

O Investigador responsável pelo estudo, Dra Mayara Schulze Cosechen, e equipe irá coletar informações sobre seu filho. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Vocês têm direito de acesso aos seus dados. Vocês poderão discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo Dra. Mayara Schulze Cosechen Rosvailer 96246246 ou a equipe da Dermatopediatria pelo telefone 3360-6351, em horário comercial. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de profissionais com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper a participação de meu filho (a) a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO PACIENTE

ASSINATURA

NOME DO RESPONSÁVEL
DATA

ASSINATURA

Mayara Schulze Cosechen Rosvailer

NOME DO INVESTIGADOR
DATA

ASSINATURA

APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
GRUPO CONTROLE

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “Prevalência de Atopia em Crianças com Verrugas”.
Investigador: Mayara Schulze Cosechen Rosvailer

Local da Pesquisa: Hospital de Clínicas – UFPR

Endereço: R. Pe. Camargo, 530 – Curitiba/PR CEP: 80060-240

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entenda. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para a participação do seu filho no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Ele só deve participar do estudo se vocês quiserem. Você pode se recusar a participar ou retirar seu filho deste estudo a qualquer momento.

PROPÓSITO DA PESQUISA

O objetivo da pesquisa é descobrir se pessoas portadoras de verrugas ou molusco contagioso possuem algum grau de sensibilização alérgica e se já possuem alguma doença alérgica concomitante, e comparar com o grupo controle.

GRUPO CONTROLE

Seu filho não possui nem verrugas nem molusco contagioso e por isso foi escolhido para participar do grupo controle. Para comparar com os pacientes do estudo, indivíduos saudáveis são escolhidos aleatoriamente, por sexo e faixa etária independente de serem “alérgicos” ou “não”, para comparação estatísticas dos resultados.

SELEÇÃO

Crianças atendidas no ambulatório de Dermatopediatria do Hospital de Clínicas da UFPR e na UBS Barreirinha que não possuem verrugas ou molusco contagioso ao exame físico em consulta realizada no período de coleta de casos para a pesquisa, serão convidados a participar como grupo controle desta pesquisa.

PROCEDIMENTOS

Os indivíduos que aceitarem participar responderão a questionário,

preenchido pelo pesquisador principal, Dra Mayara Schulze Cosechen Rosvailer, sobre sintomas prévios ou atuais de doenças alérgicas e serão submetidos a exame físico direcionado para olhos, narinas, pele e aparelho respiratório em busca de doenças, como *asma*, *rinoconjuntivite alérgica* ou *dermatite atópica*, e ainda sinais de alergia como pele seca, linhas faciais típicas, *eczemátide atópica*, *dermografismo branco*, e outros sinais mínimos.

Em seguida testes alérgicos, com as principais substâncias causadoras dessas alergias, serão realizados. No total de **07 substâncias** (Extratos *FDA Allergenic*®) serão testadas: 02 espécies de ácaros da poeira (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*), epitélio de gatos (*Felis domesticus*), epitélio de cães (*Canis familiaris*), mix de baratas (*Blatella germânica* e *Periplaneta americana*), mix de fungos (*Aspergillus fumigatus* e *Alternaria alternata*) e mix de pólenes de gramíneas (*Lolium multiflorum*, *Paspalum notatum* e *Cynodon dactylon*). Além das substâncias testadas, outras **02 substâncias** servirão como referência para avaliar se o teste foi bem feito: a histamina, que denominamos controle positivo, e a glicerina a 50%, como controle negativo.

Uma gota de cada substância ou extrato será posicionada sobre o antebraço da criança, e em seguida, uma leve escarificação da pele com puntor apropriado da *FDA Allergenic*®, será feita sobre cada substância, conforme demonstração exibida. Todas as pessoas reagem normalmente à histamina, se não estiverem sob efeito de nenhuma medicação antialérgica, por isso a denominamos de controle positivo. Assim como ninguém reage à glicerina, controle negativo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua decisão em permitir a participação do seu filho neste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você e seu filho não serão punidos ou perderão qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS

O Investigador responsável pelo estudo, Dra Mayara Schulze Cosechen Rosvailer, e equipe irá coletar informações sobre seu filho. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o

assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Vocês têm direito de acesso aos seus dados. Vocês poderão discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo Dra. Mayara Schulze Cosechen Rosvailer 96246246 ou a equipe da Dermatopediatria, pelo telefone 3360 6351, em horário comercial. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de profissionais com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper a participação de meu filho (a) a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO PACIENTE

ASSINATURA

NOME DO RESPONSÁVEL
DATA

ASSINATURA

Mayara Schulze Cosechen Rosvailer
NOME DO INVESTIGADOR
DATA

ASSINATURA

APÊNDICE 4- PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA O GRUPO CONTROLE

FICHA TÉCNICA: CONTROLE

Protocolo Controle nº

Nome do paciente:

Registro HC:

Telefone:

Idade:

Sexo: () M () F

Sintomas alérgicos:

() Rinite alérgica: () Espirros () Coriza () Prurido () Congestão nasal

() Asma: () Sibilos () Tosse () Chiado () Cansaço

() Dermatite atópica: () Prurido () Eczema

TESTE CUTÂNEO

Medicações em uso: _____ Última dose há: _____ dias / horas

Glicerina a 50%	mm	Epitélio de gatos	mm
Histamina	mm	Epitélio de cães	mm
<i>Der p1</i>	mm	Baratas	mm
<i>Blomia tropicalis</i>	mm	Pólen de gramíneas	mm
Fungos	mm		

Resultado Final: () Positivo () Negativo

ANEXOS

ANEXO 1	- QUESTIONÁRIO ISAAC.....	81
ANEXO 2	- APROVAÇÃO DO COMITÊ EM ÉTICA E PESQUISA.....	83

ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO ISAAC

1. Alguma vez na vida você teve sibilos (chiado no peito)?

() Sim () Não

Se você respondeu **não**, passe para a questão número 6.

2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito)?

() Sim () Não

3. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?

Nenhuma crise ()

1 a 3 crises ()

4 a 12 crises ()

mais de 12 crises ()

4. Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?

nunca acordou com chiado ()

menos de 1 noite por semana ()

uma ou mais noites por semana ()

5. Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?

() Sim () Não

6. Alguma vez na vida você já teve asma?

() Sim () Não

7. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?

() Sim () Não

8. Nos últimos 12 (doze) meses você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?

() Sim () Não

Todas as perguntas são sobre problemas que ocorreram quando você não estava gripado ou resfriado

1. Alguma vez na vida você teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal, quando não estava resfriado ou gripado?

() Sim () Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal, quando não estava gripado ou com resfriado?

() Sim () Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

3. Nos últimos 12 (doze) meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?

() Sim () Não

4. Em qual dos últimos 12 (doze) meses esse problema nasal ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais meses isto ocorreu)

() Janeiro () Maio () Setembro

() Fevereiro () Junho () Outubro

() Março () Julho () Novembro

() Abril () Agosto () Dezembro

5. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal?

Nada ()

Um pouco ()

Moderado ()

Muito ()

6. Alguma vez na vida você teve rinite?

() Sim () Não

1. Alguma vez na vida você teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?

() Sim () Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve essas manchas na pele (eczema)?

() Sim () Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

3. Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço ou olhos? ()

Sim () Não

4. Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 meses?

() Sim () Não

5. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes, aproximadamente, você ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele?

Nunca nos últimos 12 meses ()

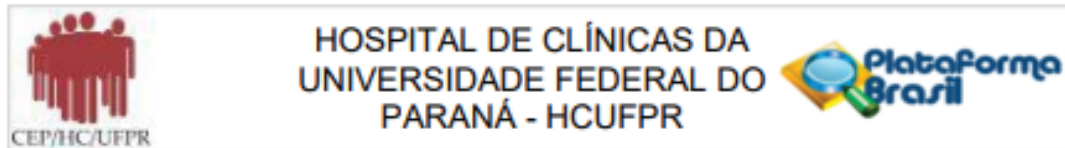
Menos de 1 noite por semana ()

Uma ou mais noites por semana ()

6. Alguma vez na vida você teve eczema?

() Sim () Não

ANEXO 2 - APROVAÇÃO DO COMITÊ EM ÉTICA E PESQUISA



Continuação do Parecer: 803.665

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados de modo adequado.

Recomendações:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda analisada e aprovada.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda. Devendo o pesquisador aguardar o parecer final da CONEP sobre o referido documento.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de Atoxia em Crianças com Verrugas e Molusco Contagioso

Pesquisador: Vânia Oliveira de Carvalho

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 00880112.9.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: FDA Allergenic
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 803.665

Data da Relatoria: 08/09/2014

Apresentação do Projeto:

Carta de solicitação de troca de pesquisador devido desligamento voluntário da outra pesquisadora.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar a prevalência de teste cutâneo atópico positivo para aeroalérgenos nos pacientes com verrugas e molusco contagioso e comparar com o grupo controle.

Objetivo Secundário:

Determinar a prevalência de asma, rinite alérgica e dermatite atópica em indivíduos com verrugas e molusco contagioso.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A nova pesquisadora proposta para ser incluída no projeto já participa do ambulatório e do Programa de Pós-graduação em pediatria como especializanda de modo que facilita a viabilidade técnica da continuidade deste trabalho

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa em andamento mediante aprovação anterior deste CEP e no momento encontra-se na fase de coleta de dados.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufrpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 803.685

CURITIBA, 24 de Setembro de 2014

Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufr.br

PRODUCCIÓN ACADÉMICA



VIII Congreso Latinoamericano de Dermatología Pediátrica



20° Aniversario

20, 21 y 22 de Octubre 2016 – Universidad Católica de Buenos Aires - Puerto Madero

Carga horaria: 40 horas - Horas crédito: 120

PRESIDENTE

Dr. José Antonio Máximo

SECRETARIA GENERAL

Dra. Ianina C. Máximo

SECRETARIA CIENTÍFICA

Dra. Graciela Manzur

COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Joseph Morelli
 Dra. Nora Tito
 Dr. Jairo Victoria
 Dr. Bernardo Gontijo
 Dr. Alberto Lavieri
 Dr. Jorge Laffargue
 Dr. Fernando Ferrero
 Dr. Luis Urrutia

**COORDINADOR DEL
COMITÉ DE GESTIÓN**

Dr. Pedro García Zubillaga

COMITÉ DE GESTIÓN

Dr. Nicolás Constantakos
 Dra. Cecilia Mazas
 Dra. Nancy Ávalos
 Dra. Luz Velázquez Perdomo
 Dra. Stella Maris Ibarra
 Dra. Heliana Hernández Herrera
 Dra. Leticia Besada
 Dra. Silvia Rossi

Por cuanto los Dres. Sandri, CO.; Carvalho, VO.; Rosvaifer, MSC. han participado en la sesión *Presentación de trabajos seleccionados II - Comunicaciones libres* con el tema: **Verrugas e Atopia: Mito ou Realidade?**, se les extiende el presente certificado.



Dra. Graciela Manzur
Secretaria Científica

Dra. Ianina Máximo
Secretaria General

Dr. José Antonio Máximo
Presidente

Pediatric Dermatology

Volume 34 Number S1 July 2017

EDITORS-IN-CHIEF:

ILONA J. FRIEDEN, M.D., *University of California, San Francisco, CA*
LAWRENCE F. EICHENFIELD, M.D., *Rady Children's Hospital/University of California, San Diego, CA*

ASSOCIATE EDITORS:

LIONEL BERCOVITCH, M.D., *Brown University, Providence, Rhode Island*
BERNARD A. COHEN, M.D., *Johns Hopkins University, Baltimore, MD*
MARIA C. GARZON, M.D., *Columbia University, New York, NY*
CATHERINE MCCUAIG, *The Sainte-Justine University Hospital Centre, Montreal, Quebec*
VIRGINIA P. SYBERT, M.D., *Group Health Permanente and University of Washington, Seattle, WA*
ALBERT YAN, M.D., *Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA*
ANDREA L. ZAENGLIN, M.D., *Penn State University/Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, PA*

INTERNATIONAL SECTION EDITOR:

ARNOLD P. ORANJE, M.D., Ph.D., *Erasmus University MC, Rotterdam, Netherlands*

SECTION EDITOR, PEDIATRIC DERMATOLOGY PHOTO QUIZ:

ANTONIO TORRELO, M.D., *Hospital del Niño Jesus, Madrid, Spain*

SECTION EDITOR, PEDIATRIC DERMATOLOGY PROCEDURES AND PEARLS:

JANE BELLET, M.D., *Duke University, Durham, NC*

SECTION EDITOR, ART AND PRACTICE OF PEDIATRIC DERMATOLOGY:

ALBERT YAN, M.D., *Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA*

EDITOR EMERITUS:

NANCY B. ESTERLY, M.D., *Atlanta, GA*

EULALIA BASELGA, M.D., *Hospital Saint Pau, Barcelona, Spain*
JOHN BROWNING, M.D., *University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas*

SARAH CHAMLIN, M.D., *Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL*

KELLY CORDORO, M.D., *University of California, San Francisco, CA*

DAWN MARIE R. DAVIS, M.D., *Mayo Clinic, Rochester, MN*

BETH ANN DROLET, M.D., *MCW Clinics of Froedtert, Milwaukee, WI*

CAROLA DURAN, M.D., *Mexico City, Mexico*

GAYLE O. FISCHER, M.D., *Australia*

SHEILA FRIEDLANDER, M.D., *Rady Children's Hospital, San Diego, CA*

A. HOWLAND HARTLEY, M.D., *Prince Frederick, MD*

ANGELA HERNANDEZ-MARTIN, MD., *Hospital Niño Jesus, Madrid, Spain*

PETER H. HOEGER, M.D., *Catholic Children's Hospital Wilhelmsstift Hamburg, Hamburg, Germany*

DANIEL HOHL, M.D., *Hospital Beaumont, Lausanne, Switzerland*

KIMBERLY HORRI, M.D., *Children's Mercy Hospital, Kansas City, Missouri*

A.J. KANWAR, M.D., *Government Medical College and Hospital, India*

JOSEPH LAM, M.D., *University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada*

MARGARITA M. LARRALDE, M.D., *Buenos Aires, Argentina*

CHRISTINE LEAUTE-LABREZE, M.D., *Pellegrin Children's Hospital, Bordeaux, France*

ANTHONY MANCINI, M.D., *Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL*

BRANDON NEWELL, M.D., *Children's Mercy Hospitals and Clinics, Kansas City, MO*

ANNALISA PATRIZI, M.D., *Dipartimento di Medicina Clinica Specialistica e Sperimentale, Sezione di Clinica Dermatologica, Bologna, Italy*

HOWARD B. PRIDE, M.D., *Geisinger Medical Center, Danville, PA*

CHULABHORN PRUKASCHATKUN, M.D., *Chiang Mai University, Thailand*

ROBERT SIDBURY, M.D., M.P.H., *Seattle Children's, Seattle, WA*

DAWN H. SIEGEL, M.D., *Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI*

JEFFREY SUGARMAN, M.D., Ph.D., *Redwood Family Dermatology, Santa Rosa, CA*

YONG KWANG TAY, M.D., *Changi General Hospital, Singapore*

WYNNIS TOM, M.D., *Rady Children's Hospital, San Diego, CA*

JAMES R. TREAT, M.D., *Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA*

PIERRE VABRES, M.D., *Hopital du Bocage, Dijon, France*

ALEX ZVULUNOV, M.D., *Schneider Children's Hospital, Israel*

MANAGING EDITOR:

HILLARY BIXBY

Wiley Periodicals, Inc., Hoboken, NJ

PUBLISHING MANAGER:

BART WACEK

Wiley Periodicals, Inc., Hoboken, NJ

ENDORISING SOCIETIES:



Dutch-Belgian Pediatric Dermatology Society
Sociedad Latinoamericana de Dermatología
Pediátrica
Spanish Society of Pediatric Dermatology

PEDIATRIC DERMATOLOGY (Print ISSN 0736-8046, Online ISSN 1525-1470), is published bimonthly on behalf of The Society for Pediatric Dermatology by Wiley Subscription Services, Inc., a Wiley Company, 111 River St., Hoboken, NJ 07030-5774 USA.

Periodicals Postage Paid at Hoboken, NJ and additional offices.
Postmaster: Send all address changes to PEDIATRIC DERMATOLOGY, John Wiley & Sons, Inc., CO The Sheridan Press, PO Box 465, Hanover, PA 17331 USA.

Copyright © 2017 Wiley Periodicals, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder.

Authorization to copy items for internal and personal use is granted by the copyright holder for libraries and other users registered with their local Reproduction Rights Organization (RRO), e.g. Copyright Clearance Center (CCC), 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA (www.copyright.com), provided the appropriate fee is paid directly to the RRO. This consent does not extend to other kinds of copying such as appropriate fee is paid directly to the RRO. This consent does not extend to other kinds of copying such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for republication, for creating new collective works or for resale. Permissions for such reuse can be obtained using the Rightslink "Request Permissions" link on Wiley Online Library. Special requests should be addressed to: permissions@wiley.com

Information for subscribers:
PEDIATRIC DERMATOLOGY is published in 6 issues per year. Institutional subscription prices for 2017 are: Print & Online: US\$1791 (The Americas, excluding Canada and Mexico), US\$1847 (Canada and Mexico), US\$2294 (Rest of World), €1682 (Europe), £1328 (UK). Prices are exclusive of tax. Asia-Pacific GST, Canadian GST/HST and European VAT will be applied at the appropriate rates. For more information on current tax rates, please go to www.wileyonlinelibrary.com/tax-vat. The price includes online access to the current and all online backfiles to January 1st 2013, where available. For other pricing options, including access information and terms and conditions, please visit www.wileyonlinelibrary.com/access.

Delivery Terms and Legal Title
Where the subscription price includes print issues and delivery is to the recipient's address, delivery terms are Delivered Duty Unpaid (DDU), the recipient is responsible for paying any import duty or taxes. Title to all issues transfers FOB our shipping point, freight prepaid. We will endeavor to fulfill claims for missing or damaged copies within six months of publication, within our reasonable discretion and subject to availability.

Back Issues: Single issues from current and recent volumes are available at the current single issue price from cs-journals@wiley.com. Earlier issues may be obtained from Periodicals Service Company, 351 Fairview Avenue - Ste 300, Hudson, NY 12534, USA. Tel: +1 518 822-9300, Fax: +1 518 822-9305, Email: psc@periodicals.com

Disclaimer
The Publisher, Societies and Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal; the views and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher, Societies and Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher, Societies and Editors of the products advertised.

This Journal is available online at Wiley Online Library. Visit wileyonlinelibrary.com to search the articles and register for table of contents email alerts.

Access to this journal is available free online within institutions in the developing world through the HINARI initiative with the WHO. For information, visit www.healthinter.net

Publisher: PEDIATRIC DERMATOLOGY is published by Wiley Periodicals, Inc., Commerce Place, 350 Main St., Malden, MA 02148-5020, Tel: 781 388 8200, Fax: 781 388 8210.

Journal Customer Services: For ordering information, claims and any enquiry concerning your journal subscription please go to www.wileycustomerhelp.com/ask or contact your nearest office.

Americas: Email: cs-journals@wiley.com; Tel: +1 781 388 8598 or +1 800 835 6770 (toll free in the USA & Canada).

Europe, Middle East and Africa: Email: cs-journals@wiley.com; Tel: +44 (0) 1865 778315.

Asia Pacific: Email: cs-journals@wiley.com; Tel: +65 6511 8000.

Japan: For Japanese speaking support, Email: cs-japan@wiley.com.

Visit our Online Customer Help available in 7 languages at www.wileycustomerhelp.com/ask

Production Editor: Mildred P. Bayas (email: PDE@wiley.com)

Advertising: Stephen Donohue (email: sdonohue@wiley.com)

Reprints: (email: commercialreprints@wiley.com)

Wiley's Corporate Citizenship initiative seeks to address the environmental, social, economic, and ethical challenges faced in our business and which are important to our diverse stakeholder groups. Since launching the initiative, we have focused on sharing our content with those in need, enhancing community philanthropy, reducing our carbon impact, creating global guidelines and best practices for paper use, establishing a vendor code of ethics, and engaging our colleagues and other stakeholders in our efforts. Follow our progress at www.wiley.com/go/citizenship

View this journal online at wileyonlinelibrary.com/journal/pde

Wiley is a founding member of the UN-backed HINARI, AGORA, and OARE initiatives. They are now collectively known as Research4Life, making online scientific content available free or at nominal cost to researchers in developing countries. Please visit Wiley's Content Access - Corporate Citizenship site: http://www.wiley.com/WileyCDA/Section/id-398082.html

Printed in Singapore by C.O.S. Printers Pte Ltd.

The Journal is indexed by Index Medicus/MEDLINE, Current Contents/Clinical Medicine, SciSearch/SCI Expanded, CABI, Embase/Excerpta Medica, EBSCO, and PASCAL.

PEDIATRIC DERMATOLOGY accepts articles for Open Access publication. Please visit http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-828081.html for further information about OnlineOpen.

For submission instructions, subscription and all other information visit: wileyonlinelibrary.com/journal/pde

Taieb, MD, Hanan M. Fayed, MD, Sanaa S. Aly, MD, and Ahmed K. Ibrahim, MD. 2013 American Contact Dermatitis Society. Correlation between serum vitamin D level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. Seon Ah Lee, Soyoung Hong, Hyun Jung Kim, Soo Hyung Lee, Hye Yung Yum. Allergy Asthma Immunol Res. 2013 July;5(4):207-210.

Atopic Dermatitis: Skin-Directed Management, Megha M. Tollefson, Anna L. Bruckner and SECTION ON DERMATOLOGY, *Pediatrics*, 2014;134:e1735; originally published online November 24, 2014.

Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, 2013 by the American Academy of Dermatology.

Atopic dermatitis clinical practice, The New England Journal of Medicine 2005.

Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012, 2013 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology.

Atopic Diseases and Systemic Lupus Erythematosus: An Epidemiological Study of the Risks and Correlations.

Atopy as a risk factor for thyroid autoimmunity in children affected with atopic dermatitis.

Autoimmune disease comorbidities in patients with atopic dermatitis: a nationwide case-control study in Taiwan.

A Review on Vitamin D Deficiency Treatment in Pediatric Patients. Ji Yeon Lee, PharmD, Tsz-Yin So, PharmD, and Jennifer Thackray, PharmD, *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013;18(4):277-291.

Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index, Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis, *Dermatology* 1993;186:23-31.

Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. Tissa R. Hata, MD, Paul Kotol, BS, Michelle Jackson, MD, Meggie Nguyen, BS, Aimee Paik, MD, Don Udall, MD, Kimi Kanada, BS, Kenshi Yamasaki, MD, PhD, Doru Alexandrescu, MD, Richard L. Gallo, MD, PhD, *J Allergy Clin Immunol*. 2008 October.

LP-022

WARTS AND ATOPY: A CASE-CONTROL STUDY
M. Rosvailer, V. Carvalho, N. Rosário-Filho
Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil

Background/Objectives: The association between atopy and warts is commonly performed despite the absence of sufficient scientific evidence to prove it. Previous studies suggest that this association is due to aberrant immune response, leading to a higher number of cutaneous infectious diseases. This study's objective is to verify if children with diagnosis of atopy have a higher frequency of warts.

Methods: Observational, analytical, case-control study with prospective data collection in children aged 5 to 15 years with diagnosis of warts from October 2014 to November 2016. To define atopy diagnosis, it was used a validated questionnaire (ISAAC) on the history of rhinitis, asthma or atopic dermatitis and it was performed prick test with the main aeroallergens: mites, epithelium of cats and dogs, cockroaches, mix fungi and grass pollen, in addition to positive (Histamine) and negative controls (Glycerin). Patients who presented positive results to both prick test and ISAAC were considered atopic. The findings were compared with the group without warts. All patients were submitted to physical examination, questionnaire application and prick test by the same researcher.

Results: 70 patients with warts (warts group-WG) and 70 children without warts (control group-CG), matched by age, presenting the

mean age of 9.70 ± 2.72 years, participated of the study. In the WG the clinical presentation was of wart vulgaris in 75.71%, the number of lesions at diagnosis ranged from 1 to 21, with a median of 2, and in 55.71% of the cases, the patients had already undergone previous treatment. Comparison of the CG and WG frequency for the presence of eczema was respectively $31.43\% \times 15.71\%$ ($p = 0.0045$), for rhinitis was $44.29\% \times 55.71\%$ ($p = 0.23$) and for asthma was 4.29×11.43 ($p = 0.12$). The positivity of prick test for aeroallergens found in CG and WG was respectively $58.57\% \times 41.43\%$ ($p = 0.06$). Were considered atopic 44.29% of the patients in CG and 32.86% in WG ($p = 0.22$).

Conclusion: The diagnosis of atopy in patients with and without warts was similar in the studied population and both groups showed similar positivity to prick test for aeroallergens.

Bibliography:

1. McLaughlin JS, Shafritz AB. Cutaneous warts. *J Hand Surg Am* 2011; 36: 115-21.
2. Boull C, Groth D. Update: treatment of cutaneous viral warts in children. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 217-29.
3. Ruben A, Kalka A, Spelten B, Grussendorf-Conen EI. Clinical features and age distribution of patients with HPV 2/27/57-induced common warts. *Arch Dermatol Res* 1997; May 289(6):337-40.
3. Silverberg JI, Silverberg NB. Childhood atopic dermatitis and warts are associated with increase risk of infection: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2014. Apr 133(4): 1041-7.
4. C, Stefanaki, et al. Atopic patients with genital warts have a more protracted clinical course and a greater probability of recurrences. *Int J STD AIDS*. 2010.Oct 21: 723-7.
5. Williams, HC, Pottier, A e Strachan, D. Are viral warts seen more commonly in children with eczema? *Arch Dermatol*. 1993. 129: 717-721.
6. Ruzicka, T e Geltinger, S. High prevalence of atopy suggesting a role as co-factor in the clinical manifestation of condylomata acuminata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1995.4:224-229.

LP-023

ESSENTIAL ROLE OF FLG GENE MUTATION IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

M. Salohiddinov
Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

Background: Atopic dermatitis (AD) is a pruritic disease of unknown origin that usually starts in early infancy (an adult-onset variant is recognized); it is characterized by pruritus, eczematous lesions, xerosis (dry skin), and lichenification (thickening of the skin and an increase in skin markings).

Introduction: One of the factors in the pathogenesis of atopic dermatitis is a dysfunction of the skin barrier protein filaggrin as a result of the skin defect.

Objective: To determine the clinical significance of mutations in 2282 del CAGT, R501X, R2447X, S3247X in FLG gene in children with atopic dermatitis.

Methods: The study included 58 children with atopic dermatitis. Serum concentration of specific immunoglobulin E to household, food, epidermal allergens (100 ImmunoCAP, Phadia AB) were determined in all patients and performed a genetic analysis of four mutations in FLG gene. DNA from patients studied was isolated from whole blood using a commercial kit for DNA extraction Agen-court® Genfind™ V2 (Beckman Coulter, USA). The PCR reaction

PRODUÇÃO CIENTÍFICA – ARTIGO REFERENTE À TESE DE DISSERTAÇÃO A SER SUBMETIDO AO PERIÓDICO PEDIATRIC DERMATOLOGY

Titlte WARTS AND ATOPY: MYTH OR REALITY? - A CASE-CONTROL STUDY

Mayara Schulze Cosechen Rosvailer – Professor at the Faculdades Pequeno Príncipe, Avenida Iguaçu 333, Curitiba, Paraná, Brazil.

E-mail: mayarasc@gmail.com

Vânia Oliveira Carvalho, M.D. – Professor at the Division of Pediatric Dermatology – Department of Pediatrics- Federal University of Paraná, Hospital de Clínicas da UFPR, Rua General Carneiro 181, 14 andar, Curitiba, Paraná, Brazil.

E-mail: rcarvalho50@hotmail.com

Nelson Augusto Rosário Filho,

M.D.– Professor at Division of Allergy and Immunology - Department of Pediatrics- Federal University of Paraná, Hospital de Clínicas da UFPR, Rua General Carneiro 181, 14 andar, Curitiba, Paraná, Brazil.

E- mail : nelson.rosario@ufpr.br

Abstract

Background/Objectives: Association between atopy and warts is commonly performed despite the absence of sufficient scientific evidence to prove it. Previous studies suggest that this association is due to aberrant immune response, leading to a higher number of cutaneous infectious diseases. This study's objective is to compare the frequency of atopy in patients with and without warts. **Methods:** transversal, analytical, case-control study involving children from 4 to 15 years old seen in a Brazilian tertiary hospital in Curitiba. To define atopy diagnosis, it was used a validated questionnaire (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) on the history of rhinitis, asthma or atopic dermatitis and skin prick test with the main aeroallergens. Patients who presented positive results to both prick test and ISAAC were considered atopic. The findings were compared with the control group without warts. The same researcher evaluated all patients. **Results:** 80 patients with warts (warts group-WG) and 80 children without warts (control group-CG), matched by age, participated of the study. The diagnostic of eczema by a physician was present in 35% of the CG and 23.75% of the WG ($p = 0.16$). Comparison between CG and WG frequency for allergic diseases using ISAAC questionnaire evidenced that the presence of eczema was respectively 31.25% x 15%, for rhinitis was 43.75% x 52.5% ($p = 0.14$) and for asthma was 3.75% x 11.25% ($p = 0.45$). The positivity of prick test for aeroallergens found in CG and WG was 57.5% x 40% ($p = 0.03$). Were considered atopic 43.75% of the patients in CG and 32.5% in WG ($p = 0.19$). **Conclusion:** The diagnosis of atopy in patients with warts was not more frequent in the studied population and control group demonstrated greater positivity to prick test to aeroallergens.

Keywords: warts, atopy, HPV, eczema, atopic dermatitis, children.

Introduction

Common warts are benign epidermal tumors of viral origin, generally more common among children and young adults, and present worldwide [1]. Although various types of human papilloma virus (HPV) are involved at the physiopathology of warts [2], an important role of co-factors is suggested, as only a part of those infected with the virus develop clinically manifest disease [3].

Susceptibility to viral warts has been linked to the diagnosis of allergic diseases, especially atopic dermatitis (AD), despite the conflicting reports about the risk for acquisition of warts in atopic patients. This association is biologically plausible because there is barrier disruption and impaired immune responses in AD [4, 3, 5]. Some authors defend that atopic diseases influence the number of warts recurrences [6], while others believe that the epidemiology and morphology of common warts, as well as its relation to atopic diseases, are linked to the genotype of the virus [7]. The evidence in favor of an increased risk of viral warts in atopic patients is based largely in studies without standardized diagnostic criteria of atopy or without control group [8, 3, 5]. Questions regarding allergic diseases as risk factor for development of viral warts were raised when a cohort population-based study contradicted the previous beliefs of an increased risk of warts in atopic patients by finding higher prevalence of warts in children without visible eczema (8.7%) when compared with those with eczema (5.4%) ($p = 0.027$) [4].

Prompted by the above data we conducted a case control study to compare the frequency of atopy in patients with and without warts.

Methods

This was a case-control study of children seen in a Brazilian tertiary hospital, with prospective data collection. Patients were evaluated between October 2014 and November 2016 in the Pediatric Dermatology division, categorized according to the presence or absence of warts and paired by age. Our institution's Human Research Ethics Committee approved the study. Children from four to 15 years old who were

diagnosed with warts by the researcher and whose parents agreed participating in the study were included in the wart group. Children from 4 to 15 years old, matched by age with the wart group, who has not had warts and whose parents agreed participating in the study were included in the control group (Figure 1). Use of any kind of medication that could interfere on the results of the Prick Test, history of anaphylaxis to allergic tests or immunotherapy and refuse to participate of the study were exclusion criteria.

All patients underwent medical interview, application of ISAAC questionnaire, dermatological examination and Prick Test by the same researcher.

Sex, age, morphology and quantity of warts, duration of disease and previous treatments were questioned during medical interview. All participants answered the ISAAC questionnaire for the diagnosis of atopic diseases. The ISAAC questionnaire is divided into three parts: the first on asthma, the second on allergic rhinitis and the third on atopic dermatitis. The asthma part is composed of eight questions and exposes symptoms from the mildest (such as dry cough at night in the absence of respiratory infection) to the most serious ones (such as wheezing crises that prevent the formation of short phrases) that precede in twelve months the application of the questionnaire. The allergic rhinitis part is composed of six questions that address the classic symptoms of the disease (sneezing, runny nose and nasal obstruction), its association with allergic conjunctivitis, the seasonality of symptoms and their impact on the patient's daily life. The atopic dermatitis part is composed by six questions focus on the presence or absence of skin lesions at the characteristic sites of the disease (cubital and popliteal flexures), its impact on the daily life of the patient and eventual improvement of the lesions in the twelve months preceding application of the questionnaire. The investigation through the questionnaire is limited to the last twelve months of the participant's life by remarkably reducing memory errors.

After skin examination, all participants had the Prick Test performed with seven FDA allergenic standardized extract for the most common aeroallergens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Felis domesticus*, *Canis familiaris*, *Blattella germanica*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata* and grass pollen), besides positive (Histamin) and a negative (Glicerín 50%) controls. The test was performed on the antecubital face of the forearm and followed the instructions of the Brazilian Association of Allergy and Immunology.

Those who tested positive for at least one of the allergens and had diagnosis of any allergic disease by the ISAAC questionnaire, were considered atopic.

The data were analyzed using Statistica 10.0 software (Statsoft, Tulsa). Chi-square, Pearson and Fisher analyses were used. The central tendency and dispersion measures are expressed as means and standard deviation (mean \pm SD) for the continuous symmetrical distribution variables and in medians, minimum and maximum values (median, minimum - maximum) for the asymmetric distribution variables.

Results

A total of 80 patients with warts (WG) and 80 without warts (CG) were subjects of this study. The mean age was 9.7 ± 2.7 years, being the minimum age 4 and the maximum age 15 years old. The group characteristics are described in Table 1.

Three (3.75%) patients from CG and 9 (11.25%) from WG had wheezing in the last twelve months ($p = 0.45$). Regarding the number of wheezing attacks in the last year, nine (11.25%) of the CG and twelve (15%) of the WG had no wheezing attacks and three (3.75%) of the CG and seven (11.25%) presented one to three attacks ($p = 0.69$).

Eight (10%) participants of the CG and 10 (12.5%) of the WG responded affirmatively to the question: "Do you have asthma?" Related to the medical diagnosis of asthma ($p = 0.80$).

Related to the diagnosis of rhinitis, sneezing and coryza in the last 12 months were reported by 35 (43.75%) participants of CG and 42 (52.5%) of WG ($p = 0.14$). Regarding the seasonality of the symptoms, it was observed that the three months with the highest frequency of rhinitis symptoms were June, July and August, with July being the month with the highest prevalence of symptoms.

Twenty-five (31.25%) patients from CG and twelve (15%) from WG had lesions typical of atopic dermatitis, with twenty-eight (35%) participants of CG and 19 (23.75%) of WG presenting a medical diagnosis of atopic dermatitis ($p = 0.16$).

Related to the results for skin prick test, forty-six (57.5%) of CG and 32 (40.0%) of WG had positivity to at least one allergen in the prick test ($p = 0.03$), with

Dermatophagoides pteronyssinus being the most positive aeroallergen in the WG and *Blomia tropicalis* with the highest positivity in the control group (Graph 1).

Were considered atopic 35 (43.75%) participants of the CG and twenty six (32.5%) of the WG ($p = 0.19$). Table 2 shows the frequency of allergic diseases and atopy in CG and WG.

Discussion

It is a widely held notion among physicians that the frequency of viral warts is increased in atopic eczema, although the suggestion of this association is controversial. While there are studies that defend the presence of atopic diseases as a risk factor for the development of viral warts [3, 7] some argue against it [4, 9].

We found no evidence of positive association between viral warts and atopy, in agreement with a British cohort study [4]. Williams and cols collected data from the National Child Development Survey (NCDS), which gathered detailed information on over 98% of babies born The United Kingdom during a week of March in 1958. These individuals have been followed up at the age of 33 years. Individuals for whom the presence or absence of visible eczema and warts was recorded at the ages of 11 and 16 years have been included as the source population for this study ($n = 9263$). Authors analyzed the presence of viral warts and symptomatic atopic dermatitis and its possible association, suggesting that the prevalence of warts was less in British children with visible eczema (5.4%) compared with those without (8.7%) ($p = 0.027$). This study has great merit due to the size of the sample studied and the reliability of the diagnosis [4]. The results of the present study are in agreement with Williams and cols and, complementing it, presents a diagnosis of atopy based on validated questionnaire (ISAAC), clinical examination and skin prick test, which are gold standard for its diagnosis.

The association between atopy and viral warts had also been linked to HPV type. Tissue specimens of common warts were obtained from 238 German patients and virus typing was performed by a polymerase chain reaction (PCR). In addition, anamnestic data were collected recording the duration of wart disease, previous treatment and presence of atopic diseases. Data were compared to a control group composed by participants who had never have warts or who had warts for less than 24 months: 39.8% of patients with warts caused by HPV - 2 had a history of atopic

disease compared to 20.6% of the participants in the control group ($p = 0.05$) [7]. The presence of participants who had already have warts, even if for less than 24 months, may compromise the interpretation of these results, since patients in the control group may present the same suspected susceptibility to atopy because they have previously had viral warts. Our study did not obtain HPV typing of the wart group, so we could not confirm the link between HPV-2 to atopic diseases.

According to Stefanaki et al., patients who presents with genital warts and personal history of allergic diseases are predisposed to have more relapses rates than those who are not atopic. Data were collected from 390 adults with diagnosis of genital warts treated on a British tertiary hospital and patients were also asked by telephone, five years after the consultation, to respond to a standard questionnaire about any personal or family history of asthma, eczema or rhinitis. Recurrences of the lesions were more common in patients with a personal or family history of atopy: 78% of these participants had relapses against 36.2% of the participants without a history of atopy ($P < 0.001$) [6].

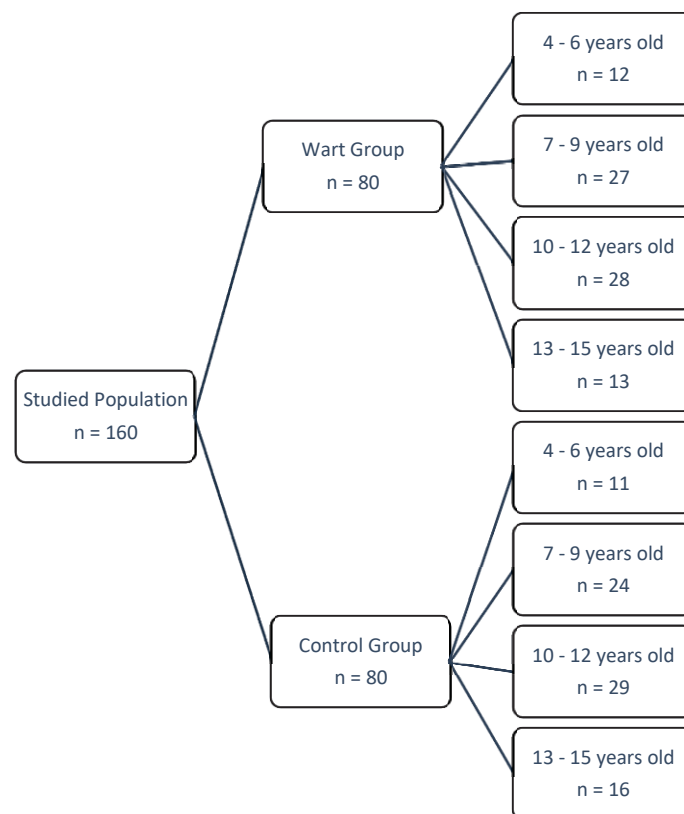
In agreement to Stefanaki et al. and complementing its results, Silverberg and Silverberg studied 9417 children and adolescents between the ages of 0 and 17 through interviews of those responsible. The questionnaire was personally administered by approximately 400 trained interviewers from the United States Census Bureau. The authors concluded that the association of AD with viral warts increases the risk of developing asthma (83.8% in participants with warts x 79.5% in participants without warts), rhinitis (49.6% in participants with warts x 18.7% in participants without warts) and food allergies (17.4% in participants with warts x 11.8% in participants without warts) ($p < 0.0001$), evidencing a positive association between allergic diseases and viral warts [5].

Analyzing the main publications that dealt with the association between viral warts and atopy, one can perceive the need for a more accurate diagnosis of atopy for the study of its prevalence in patients with warts. The studies used different methods and protocols for the diagnosis of atopy and allergic diseases. However, there was no prior use of a validated questionnaire associated with skin prick test positivity for the analysis of these frequencies.

Our study concluded that the frequency of atopy is not more often in patients with viral warts. Also, participants with medical diagnosis of eczema, rhinitis or asthma did not have higher frequency of warts. The absence of the HPV typing and

the size of the sample limited the interpretation of our results, indicating the need to continue data collection for further prevalence study and longitudinal evaluation.

Figure 1: Allocation of the study population



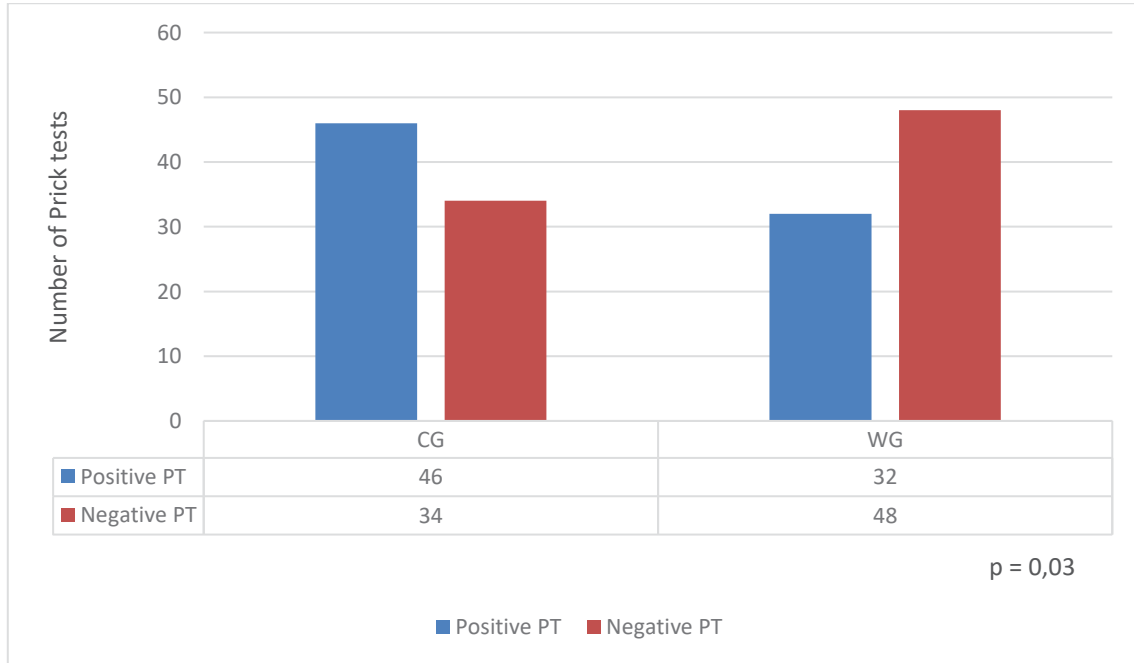
n, number of participants

Table 1 – Clinical and demographic characteristics of the sample.

Characteristic	CG n (%)	WG n (%)	p
Sex			
Female	49 (61.2%)	45 (56.2%)	0.63
Male	31 (38.2%)	35 (43.7%)	0.63
Type of wart			
Common wart		60 (75.0%)	
Filiform wart		10 (12.5%)	
Plantar wart		5 (6.2%)	
Flat wart		3 (3.7%)	
Common and filiforme warts		2 (2.5%)	
Location of the wart			
Hands		35 (43.7%)	
Face		14 (17.5%)	
Feet		8 (10.0%)	
Legs		7 (8.7%)	
Periungueal (hands)		3 (3.7%)	
Abdomen		1 (1.2%)	
Genital		1 (1.2%)	
Glutes		1 (1.2%)	
More than one		10 (12.5%)	
Characteristic			
Number of warts (median / min-max)		2 / 1 - 48	
Durations of warts (median / min-max)		10,5 months/ 0,1 – 84 months	
Previous treatment			
Yes		46(57.5%)	
No		35 (42.5%)	

n, number of participants/WG, wart group /CG, control group / min, minimum / max, maximum

Figure 1 – Positivity to the skin prick test in CG and WG.



PT, prick test/ CG, control group/ WG, wart group

Table 2 – Frequency of allergic diseases and atopy.

Characteristic	CG	WG	Total	p
1.Diagnosis of asthma - ISAAC	3 (3.7%)	9 (11.2%)	12 (7.5%)	0,45
2.Diagnosis of asthma – Physician	8 (10.0%)	10 (12.5%)	18(11.2%)	0.80
3.Diagnosis of rhinitis - ISAAC	35(43.7%)	42 (52.5%)	77(48.1%)	0.14
4.Diagnosis of rhinitis - Physician	27(33.7%)	34 (42.5%)	71(44.3%)	0.32
5.Diagnosis of AD - ISAAC				
Rash last year	29 (36.2%)	16 (20.0%)	45 (28.1%)	*
Flexural rash	25(31.2%)	12(15.0%)	37(23.1%)	*
6.Diagnosis of AD – Physician	28 (35.0%)	19(23.7%)	47(29.3%)	0.16
7. Atopy	35(43.7%)	26 (32.5%)	61(38.1%)	0.19

AD, atopic dermatitis/ CG, control group/ WG, wart group

References

1. Nascimento, K. T. S.; Trajano, F. M. P.; Meneses, L. B. A. Cutaneous Warts: a Review. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v. 15, n. 2, p. 245-48, 2011.
2. Leto, M. G. P.; Santos Jr, G. F.; Porro, A. M.; Tomimori, J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 86, n.2, p. 306-17, 2011.
3. Ruzicka, T.; Geltinger, S. High prevalence of atopy suggesting a role as co-factor in the clinical manifestation of condylomata acuminata. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. v. 4, p. 224-29, 1995.
4. Williams, H. C.; Pottier, A.; Strachan, D. Are viral warts seen more commonly in children with eczema? **Archives of Dermatology**. v. 129, p. 717-21, 1993
5. Silverberg, J. I.; Silverberg, N. B. Childhood atopic dermatitis and warts are associated with increased risk of infection: a US-population based study. **Journal of Allergy and Clinical immunology**. v. 133, n. 4, p. 1041-47, 2014
6. Stefanaki, C.; Stefanaki, I.; Hadjivassilou, M.; Caroni, C.; Bethimouthis, G.; Papadogeorgaki, H.; Stavropoulos, P.; Kostaki, M.; Antoniou, C.; Katsambas, A. Atopic patients with genital warts have a more protracted clinical course and a greater probability of recurrences. **International Journal of STD and AIDS**. v. 10, n. 21, p. 723-27, 2010.
7. Rübber, A.; Kalka, K.; Spelten, B.; Grussendorf-conen, E. Clinical features and age distribution of patients with HPV 2/27/57-induced common warts. **Archives of Dermatological Research**. v.289, n.6, p. 337-40, 1997.
8. Giannetti, A. Viral Skin Diseases in Atopic Dermatitis. **Pediatric Dermatology**. 1987.
9. Hayashida, S; Furucho, N;Uchi, H. *et al.*Are lifetime impetigo, molluscum and herpes infection really increased in children having atopic dermatitis?. **Journal of Dermatological Science**. v. 60, p. 173 – 78, 2010.