

# DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição XVIII

## Capítulo 9

# VERRUGAS VULGARES: OPÇÕES DE TRATAMENTO E PERSPECTIVAS FUTURAS

PEDRO HENRIQUE SERRA CARVALHO DOS SANTOS<sup>1</sup>  
VINICIUS VEIGA PIERRE <sup>1</sup>  
FELIPE LEMOS MARTINS<sup>1</sup>  
LEONARDO DE FELICE WOLFF<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Discente – Medicina na Faculdade de Ciências Médicas de Santos/ Centro Universitário Lusíada

*Palavras-chave: Verruga Vulgar; Tratamento; HPV*

DOI

10.59290/1009050422

**EP** EDITORA  
**PASTEUR**

## INTRODUÇÃO

As verrugas representam proliferações epiteliais benignas da pele e das mucosas, resultantes da infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Dentre suas apresentações clínicas, as verrugas vulgares constituem a forma mais prevalente, caracterizando-se por pápulas firmes, hiperqueratósicas e de superfície irregular, frequentemente contendo pontos escuros que correspondem a microtromboses capilares nas papilas dérmicas. Essa forma clínica acomete, predominantemente, crianças e adolescentes, localizando-se com maior frequência no dorso das mãos, nos dedos e na região periungueal. Embora sejam lesões benignas, podem ocasionar importante desconforto físico e psicológico aos pacientes (KANE *et al.*, 2018).

Os papilomavírus (HPVs) são pequenos vírus DNA de fita dupla não-envelopados que infectam epitélios mucosos e cutâneos. O genoma do HPV pode ser dividido em três regiões: E (*early, precoce*), L (*late, tardia*) e LCR (*long control region*, região longa de controle). Essas regiões estão relacionadas com o ciclo de vida do vírus e a infecção no indivíduo. A infecção pelo HPV inicia-se quando há uma descontinuidade no epitélio (feridas ou microlesões), permitindo que o vírus alcance a camada basal. O HPV só infecta queratinócitos em divisão, presentes durante a regeneração tecidual. Assim, a expressão dos genes supracitados são responsáveis pelo processo de replicação celular e diferenciação tecidual, atingindo todas as camadas do epitélio (MLYNARCZYK-BONIKOWSKA & RUDNICKA, 2024).

A infecção pelo HPV é restrita à epiderme e epitélio mucoso, sem citólise nem entrada na corrente sanguínea, o que limita a exposição ao sistema imune. Anticorpos têm papel preventivo, mas a imunidade adaptativa, com linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, é essencial para eliminar

a infecção. O vírus evita a resposta imune por meio das proteínas E5, E6 e E7, que reduzem a expressão de HLA, modulam citocinas, interferons e genes do hospedeiro, e induzem linfócitos T reguladores. Apesar da evasão, HPVs de alto risco, podem ser eliminados mais facilmente que os de baixo risco, embora representem maior risco de lesões precursoras (MLYNARCZYK-BONIKOWSKA & RUDNICKA, 2024).

Existem mais de 400 tipos de HPVs. Os subtipos mais associados com as verrugas vulgares são: 2, 4, 7, 27, 29. Há uma associação entre os tipos de HPV e a localização com o seu potencial oncogênico. As verrugas vulgares apresentam um baixo potencial oncogênico (KANE *et al.*, 2018).

O contágio pode ocorrer tanto por contato direto quanto indireto, sendo que lesões cutâneas atuam como importantes portas de entrada que favorecem a inoculação viral. Além disso, diversos fatores de risco têm sido descritos, incluindo a dermatite atópica, condições de imunossupressão, hiperidrose, consumo excessivo de álcool e, ainda, o compartilhamento de objetos pessoais (KANE *et al.*, 2018).

Apesar da ampla variedade de opções terapêuticas disponíveis, a resolução das verrugas vulgares costuma ser lenta, e a recorrência permanece um desafio frequente. Além disso, essas lesões podem impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, ocasionando constrangimento, frustração e limitações no convívio social. Estudos demonstram que 51,7% dos pacientes relatam desconforto de moderado a intenso, enquanto 38,8% apresentam prejuízos em atividades sociais ou de lazer em grau semelhante (LIPKE, 2006). Nesse contexto, torna-se evidente a necessidade de investigar estratégias terapêuticas mais eficazes e duradouras. Assim, o objetivo deste capítulo é apresentar informações atualizadas sobre verru-

gas vulgares, sintetizar as evidências disponíveis acerca de seu tratamento e discutir perspectivas futuras no manejo clínico dessas lesões.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada em 2025, com o objetivo de reunir e sintetizar as principais evidências científicas sobre o tratamento das verrugas vulgares. As buscas foram conduzidas nas bases PubMed, LILACS, SciELO e *Cochrane Library*, utilizando os descritores: verruga vulgar, HPV, tratamento, fatores de risco e perspectivas futuras.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos publicados, nos idiomas português e inglês, que abordassem diretamente as temáticas propostas, além de estudos do tipo revisão ou meta-análise, desde que disponíveis na íntegra. Como critérios de exclusão, consideraram-se artigos duplicados, disponíveis apenas em formato de resumo, aqueles que não tratavam diretamente do tema central da pesquisa ou que não atendiam aos demais critérios de elegibilidade. Os estudos selecionados abrangeram fisiopatologia, diagnóstico e tratamento das verrugas vulgares, priorizando publicações relevantes e de alto impacto, sem restrição de data, para contemplar tanto conceitos clássicos quanto evidências recentes.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos selecionados foram submetidos à leitura crítica e analítica, visando à extração das informações mais relevantes. Os achados foram organizados e apresentados de forma descritiva, de modo a permitir a integração e discussão das evidências identificadas. Foram divididos em categorias temáticas abordando: diagnóstico e clínica, objetivos do tratamento e critérios de cura, abordagem expectante, métodos destrutivos, terapias imunomoduladoras, terapias antiproliferativas e perspectivas futuras.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Diagnóstico e Clínica

O diagnóstico de verrugas vulgares é essencialmente clínico o qual são observados pápulas firmes, hiperqueratósicas e de superfície irregular, frequentemente contendo pontos escuros que correspondem a microtromboses capilares nas papilas dérmicas. Um estudo demonstrou que essas características de pontos enegrecidos é o preditor mais forte da presença de HPV na lesão (HOGENDOORN *et al.*, 2018). A dermatoscopia também auxilia na identificação e na avaliação das lesões. Alguns diagnósticos diferenciais da patologia estudada são: calos, ceratose seborreica e o líquen nítido.

### Objetivo do Tratamento e Critérios de Cura

O tratamento das verrugas tem como principal objetivo eliminar as lesões e aliviar os sintomas, ao mesmo tempo em que se busca reduzir a presença do vírus ao redor da lesão para minimizar o risco de recidivas. A cura é considerada quando as verrugas desaparecem completamente em até quatro semanas e não reaparecem por pelo menos seis meses (ZHU *et al.*, 2022).

Existem diversas opções terapêuticas para o tratamento das verrugas vulgares, que atuam por diferentes mecanismos. As abordagens mais comuns envolvem a destruição direta do tecido afetado, seja por métodos químicos, ou por métodos físicos. Outra estratégia é estimular a resposta imunológica local, utilizando técnicas de imunoterapia tópica e intralesional, que buscam favorecer o reconhecimento e a eliminação do vírus pelo próprio organismo. Por fim, em casos mais resistentes, podem ser empregadas terapias anti proliferativas, que atuam inibindo a multiplicação celular e promovendo a regressão das lesões (STERLING *et al.*, 2014). Cada tipo de terapia será melhor descrita a seguir.

### Abordagem Expectante

A abordagem expectante consiste em não realizar intervenções ativas sobre as verrugas, aguardando sua resolução espontânea. Muitas verrugas em crianças e adolescentes regridem naturalmente dentro de seis meses a dois anos, sem necessidade de tratamento. Um estudo realizado na Holanda com 366 crianças diagnosticadas com verrugas mostrou que metade dos participantes apresentou regressão das lesões em um ano (BRISTOW *et al.*, 2022). A regressão espontânea está relacionada à resposta imunológica do hospedeiro, sendo mais comum em indivíduos imunocompetentes.

A conduta expectante é indicada para verrugas pequenas, assintomáticas, em áreas de baixo impacto funcional ou estético, que não prejudicam significativamente a qualidade de vida ou também para pacientes que desejam evitar efeitos adversos ou apresentam contraindicações. Suas limitações incluem o tempo prolongado até a resolução das lesões e o risco de disseminação viral (STERLING *et al.*, 2014).

### Métodos Destrutivos

Os métodos destrutivos são estratégias centrais no tratamento das verrugas, podendo ser químicos ou físicos. Eles promovem destruição controlada do epitélio infectado, reduzindo a proliferação celular e estimulando a resposta imunológica local, favorecendo a eliminação viral.

#### Ácido Salicílico

Dentre os tratamentos químicos, o ácido salicílico (AS) se destaca como a opção mais utilizada e respaldada por evidências científicas pois é barato, com menos efeitos colaterais, dor mínima associada ao tratamento, eficácia razoável e conveniência de aplicação (SETHY *et al.*, 2021). O mecanismo de ação do AS envolve a esfoliação progressiva das camadas epidérmicas, removendo quimicamente o excesso de

queratina resultando em afinamento da verruga e exposição dos antígenos virais.

Estudos afirmaram que a crioterapia com nitrogênio líquido demonstrou ser menos eficaz, e ter mais efeitos adversos do que o ácido salicílico (WITCHEY *et al.*, 2018). Os efeitos adversos incluem irritação local, queimaduras químicas e dermatite de contato.

#### Ácido Tricloroacético

O ácido tricloroacético é outra solução cáustica usada no tratamento de verrugas comuns. Em um ensaio clínico randomizado simples-cego com 62 pacientes, o ácido tricloroacético a 80% mostrou maior eficácia que a formulação a 35%, promovendo redução >75% das verrugas em 47% versus 12% dos casos (PEZESHKPOOR *et al.*, 2012). Um outro estudo comparou a eficácia da crioterapia com nitrogênio líquido e do ácido tricloroacético (ATA) a 90% no tratamento de verrugas comuns. Ambos os métodos promoveram redução significativa no tamanho das verrugas; contudo, a crioterapia demonstrou superioridade (83,1% vs. 21,3%) (ABDEL MEGUID *et al.*, 2019). Apesar de não ser a primeira escolha de tratamento, o ácido tricloroacético pode ser uma opção.

#### Cantaridina

A cantaridina é uma toxina natural produzida pelo besouro vesicante. Possui propriedades vesicantes e ceratolíticas, que levam ao descolamento dos desmossomos dos tonofilamentos promovendo acantólise (ALDAWSARI & MASTERPOL, 2016). Sua aplicação é feita em verrugas individuais e, em seguida, coberta com fita adesiva, causando inchaço local e dor significativa apenas após a formação das bolhas, que ocorre após 2 a 24 horas da aplicação (STERLING *et al.*, 2014). Estudos demonstraram altas taxas de eficácia (62,5%) com a formulação CPS [cantaridina (1%), podofílina (5%) e ácido salicílico (30%)] sendo que dos

pacientes curados 86,67% necessitaram de apenas uma ou duas aplicações, podendo ser uma alternativa de fácil adesão para os pacientes (AMO-NAVARRETE *et al.*, 2024).

### Crioterapia

A crioterapia é considerada um dos tratamentos de primeira linha para verrugas vulgares, pela boa eficácia, fácil aplicação e baixo custo (STERLING *et al.*, 2014). O método baseia-se na destruição do tecido infectado pelo HPV por congelamento rápido e descongelamento subsequente, geralmente com nitrogênio líquido a  $-196^{\circ}\text{C}$ . Esse processo causa necrose celular, dano vascular e estimula uma resposta imune local, favorecendo também a regressão de lesões próximas.

O procedimento é simples, realizado em consultório e, em geral, dispensa anestesia. Costuma ser aplicado em sessões a cada 2 a 4 semanas, com taxas de cura variando de 50% a 70%, conforme a técnica utilizada e o número de aplicações (STERLING *et al.*, 2014). Os principais efeitos adversos são dor, bolhas, crostas e alterações pigmentares transitórias, mas o risco de cicatriz é baixo, o que sustenta sua ampla recomendação nas diretrizes internacionais.

### Laser

O laser de  $\text{CO}_2$  emite um feixe de 10.600 nm absorvido pela água, promovendo destruição térmica das células infectadas pelo HPV. Atua por dois modos: o desfocado, que vaporiza a epiderme infectada, e o focado, usado para excisão das lesões. Embora não existam ensaios clínicos randomizados comparando-o a placebo, estudos prévios relataram taxas de resolução entre 50% e 100%, com melhores resultados quando se combinam os dois modos. É indicado para verrugas vulgares recalcitrantes, mas pode causar dor, cicatrizes e alterações pigmentares (LEERUNYAKUL *et al.*, 2022).

O laser PDL (*Pulsed-Dye Laser*), que emite luz entre 585–595 nm, age por fototermólise seletiva, destruindo os vasos sanguíneos que nutrem as células infectadas e promovendo morte térmica do HPV. Estudos clínicos mostram taxas de resolução entre 32% e 92%, sendo mais eficaz em verrugas recalcitrantes do que em lesões simples. Os efeitos adversos relatados incluem dor leve, púrpura e alterações pigmentares transitórias. O PDL é considerado seguro para adultos e crianças e pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com outras terapias (LEERUNYAKUL *et al.*, 2022).

O laser Nd:YAG (Neodymium:YAG), com comprimento de onda de 1.064 nm, apresenta maior penetração tecidual e atua coagulando os vasos dérmicos que irrigam as células infectadas, de forma semelhante ao PDL. Estudos relatam eficácia entre 69,7% e 100%, especialmente em verrugas recalcitrantes plantares e palmares. Um ensaio clínico comparativo mostrou resultados semelhantes ao PDL (78,3% vs 73,9%), porém com maior frequência de hematomas e dor. Apesar de eficaz, apresenta menor tolerabilidade, sendo o PDL preferido em casos de maior sensibilidade (LEERUNYAKUL *et al.*, 2022).

### Terapia Fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (PDT) é um método minimamente invasivo, que destrói seletivamente as células infectadas pelo HPV, preservando o tecido saudável, e pode ser utilizada especialmente em verrugas recalcitrantes ou resistentes a outros tratamentos. Ela combina um agente fotossensibilizante (normalmente utiliza-se ácido aminolevulínico - ALA), uma fonte de luz e oxigênio tecidual para destruir seletivamente células-alvo. A comparação das taxas de eficácia da PDT é difícil devido à variação nos protocolos, incluindo tempo de aplicação, tipo de luz, intensidade e número de sessões.

Ensaios clínicos e estudos retrospectivos demonstram que a terapia fotodinâmica com ALA é eficaz no tratamento de verrugas faciais planas resistentes, especialmente na concentração de 10%, embora associada a efeitos adversos leves. Para verrugas cutâneas resistentes, a ALA-PDT a 20% mostrou maior eficácia que o placebo. Estratégias como o aplainamento superficial prévio e a combinação com lasers (CO<sub>2</sub>, Er:YAG e PDL) potencializam os resultados (LEERUNYAKUL *et al.*, 2022).

### Terapias Imunomoduladoras

A persistência das verrugas vulgares causadas pela infecção do papilomavírus humano (HPV) se relaciona à capacidade do vírus em evadir a resposta imunológica do hospedeiro. Essa evasão ocorre porque o HPV apresenta expressão antigênica restrita e suprime mecanismos de defesa celular, o que dificulta o reconhecimento e a eliminação viral. Diante disso, terapias que estimulam a resposta imune, conhecidas como terapias imunomoduladoras, têm ganhado destaque como alternativa para casos resistentes aos tratamentos convencionais, como crioterapia e ácido salicílico. A terapia imunomoduladora tem como princípio reativar ou potencializar a resposta imune celular e humoral contra o HPV, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias (como IFN- $\gamma$ , IL-2 e TNF- $\alpha$ ) e a ativação de linfócitos T e células natural killer. Essas terapias podem ser classificadas em tópicas (imiquimode e zinco) e intralesionais [Candida albicans, MMR (sarampo, caxumba e rubéola), tuberculina (PPD) e vitamina D3] variando conforme a via de administração e o mecanismo de indução imunológica (GARCÍA-OREJA *et al.*, 2021).

#### Terapias Tópicas

##### *Imiquimode*

O imiquimode atua como um imunomodulador tópico, estimulando os receptores TLR-7

e ativando a imunidade inata e adaptativa, com liberação de interferon- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  e IL-12, o que promove a destruição das células infectadas pelo HPV. Apesar desse mecanismo, sua eficácia isolada em verrugas comuns recalcitrantes é limitada, em parte devido à baixa penetração na superfície hiperqueratósica das lesões. Em um estudo de coorte aberto com aplicação de imiquimode 5% duas vezes ao dia, observou-se clareamento completo em apenas 27% de 37 pacientes, após média de 19,2 semanas de tratamento. Contudo, quando associado a agentes queratolíticos, como o ácido salicílico a 50%, ou a métodos ablativos, como laser Er:YAG ou CO<sub>2</sub>, sua eficácia aumentou expressivamente, atingindo taxas de cura entre 72% e 100%, sem recidivas em seguimentos prolongados, evidenciando que o uso combinado potencializa a penetração do fármaco e a ativação imune local (LEERUNYAKUL *et al.*, 2022).

##### *Zinco*

O zinco atua como imunomodulador essencial, regulando a resposta imune celular e humoral por meio da ativação de linfócitos T e células natural killer, além da modulação de citocinas pró-inflamatórias. Baixos níveis séricos estão associados à persistência de infecções virais, o que justifica seu uso terapêutico nas verrugas por HPV. Embora sua eficácia em verrugas simples permaneça controversa, estudos demonstram resultados expressivos em casos resistentes: o sulfato de zinco oral (10 mg/kg/dia) alcançou taxas de resolução entre 78% e 86,9%, enquanto a via intralesional com sulfato de zinco a 2% atingiu até 98,2% de cura, com poucos efeitos adversos. O uso tópico do complexo nítrico-zinco também mostrou eficácia variável (20,7%–88,3%) em verrugas refratárias. De modo geral, o zinco apresenta potencial terapêutico relevante como agente imunomodulador, embora a heterogeneidade dos estudos e a

escassez de ensaios controlados limitem conclusões definitivas sobre sua eficácia (LEERUNYAKUL *et al.*, 2022).

### Terapias Intralesionais

#### *BCG*

A vacina BCG atua estimulando a resposta imune celular, ativando macrófagos, células NK e linfócitos T e B, que auxiliam na eliminação das verrugas virais. No estudo analisado, foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, no qual 80 pacientes com verrugas vulgares (comuns) receberam aplicação tópica de pasta de BCG viável uma vez por semana, durante oito semanas. Os resultados mostraram resposta completa em 20%, resposta parcial em 37,5% e sem recidivas após seis meses de acompanhamento, com poucos efeitos adversos leves. Conclui-se que a vacina BCG tópica é uma alternativa eficaz, segura e indolor para o tratamento de verrugas comuns, principalmente em lesões recentes e em pequeno número (YAGHOobi *et al.*, 2022).

#### *Derivado de Proteína Purificada (PPD)*

O derivado proteico purificado (PPD), extraído do *Mycobacterium tuberculosis*, atua estimulando a imunidade celular, promovendo uma resposta tipo Th1 mediada por linfócitos T citotóxicos que reconhecem e destroem células infectadas pelo HPV, levando à regressão das verrugas. O estudo analisado foi um ensaio clínico randomizado e aberto, com 66 pacientes portadores de verrugas vulgares múltiplas, comparando aplicações intralesionais únicas versus múltiplas de PPD a cada duas semanas por até 12 semanas. Os resultados mostraram maior taxa de clareamento com múltiplas injeções (79,3%) em comparação à dose única (58,6%), além de resolução mais rápida, sem recorrência após seis meses e com efeitos adversos leves. Conclui-se que o PPD intralesional é

uma alternativa eficaz, segura e imunomoduladora para o tratamento de verrugas comuns múltiplas, com melhores resultados quando aplicado em múltiplas sessões (MILANTE *et al.*, 2019).

#### *Candida*

O antígeno de *Candida albicans* atua como imunoterápico ao estimular a resposta imune celular, induzindo a produção de citocinas do tipo Th1 (como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) que ativam linfócitos T citotóxicos e células NK, responsáveis pela destruição de células infectadas pelo HPV. O estudo foi uma revisão sistemática e metanálise que avaliou 24 ensaios clínicos randomizados, totalizando quase 2.000 participantes com verrugas cutâneas e genitais tratados com injeções intralesionais de antígeno de *Candida*. Os resultados mostraram melhor taxa de clareamento completo em comparação ao placebo (RR 5,39) e eficácia semelhante a outras imunoterapias, como PPD, MMR e vitamina D3, com efeitos adversos leves e autolimitados. Dessa forma, o tratamento intralesional com antígeno de *Candida albicans* demonstra ser eficaz, seguro e bem tolerado, configurando uma opção terapêutica promissora especialmente para verrugas múltiplas ou recalcitrantes (CHANG *et al.*, 2024).

#### *Tríplice viral/MMR*

A vacina tríplice viral (MMR), composta por vírus atenuados do sarampo, caxumba e rubéola, estimula a imunidade celular, promovendo uma resposta Th1 mediada por linfócitos T e citocinas como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , que favorece a destruição das células infectadas pelo HPV. Um ensaio clínico randomizado e controlado com 135 pacientes portadores de verrugas vulgares, recalcitrantes ou não, comparou injeções intralesionais de MMR com soro fisiológico, aplicadas a cada duas semanas, por até cinco sessões. A resposta completa foi observada em

81,4% dos pacientes tratados com MMR, frente a 27,5% no grupo controle, sem recidivas após seis meses. Os efeitos adversos foram leves, incluindo dor local e sintomas gripais transitórios. Esses achados indicam que a imunoterapia intralesional com MMR é eficaz, segura e de baixo custo, sendo especialmente útil para verrugas múltiplas ou recalcitrantes (NOFAL & NOFAL, 2010).

#### *Vitamina D3*

A vitamina D3 intralesional estimula a imunidade local, promovendo diferenciação e apoptose das queratinócitos infectadas pelo HPV. No ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, pacientes com verrugas cutâneas receberam injeções intralesionais de vitamina D3 ou placebo em intervalos regulares. O tratamento resultou em resposta completa em 80% dos pacientes do grupo vitamina D3, significativamente superior ao grupo placebo, com efeitos adversos leves limitados à dor local. Esses achados indicam que a vitamina D3 intralesional é eficaz e segura, sendo especialmente recomendada para verrugas comuns múltiplas ou recalcitrantes (MERRY *et al.*, 2025).

#### **Terapias Antiproliferativas**

Em casos de verrugas que não regredem espontaneamente, ou que sejam refratárias às terapias convencionais, acaba sendo levado em consideração terapias alternativas por agentes com ação antiproliferativa como tratamento, e que ultimamente vem sendo evidenciado uma grande eficácia no tratamento de verrugas e com boa satisfação pelos pacientes que passaram pelo processo.

#### Bleomicina

A bleomicina é um antibiótico antineoplásico com efeito citotóxico decorrente do bloqueio do ciclo celular e clivagem do DNA. A via de administração mais escolhida é a intralesional, sendo diluída com solução salina normal

ou água destilada na concentração de 0,5 ou 1,0 U/mL, e injetada diretamente na verruga, com intervalo de 2 semanas entre as injeções, promovendo efeito necrotizante. Além disso, a terapia com bleomicina apresentou alta eficácia de cura e satisfação, evidenciado em um estudo em que setenta e quatro por cento (34/46) dos pacientes que passaram pelo processo apresentaram resolução completa de todas as verrugas, e setenta e oito por cento (36/46) dos pacientes no estudo estavam satisfeitos com o tratamento e o recomendariam a outros (KRUTER. *et al.*, 2015). Quanto aos efeitos adversos do tratamento, observou-se apenas alterações locais como eritema, escurecimento, formação de escaras e ulceração superficial, e não foi evidenciado nenhum efeito sistêmico (BIK *et al.*, 2020).

#### 5-fluorouracil

O 5-fluorouracil tópico e intralesional tem sido utilizado com eficácia no tratamento de verrugas vulgares. Esse fármaco inibe a timidilato sintase, inibindo a replicação do DNA e bloqueando a sua síntese. Assim, gera efeitos antineoplásicos e antimetabólicos e diminui a proliferação da verruga (MLYNARCZYK-BONIKOWSKA & RUDNICK, 2024).

Há suporte robusto para sua aplicação intralesional. Em um estudo randomizado, pacientes portadores de verrugas periungueais ou plantares receberam semanalmente, por até quatro semanas, injeções contendo fluorouracil associado a lidocaína e epinefrina ou solução salina (placebo). Os resultados demonstraram resposta completa em 70% das verrugas tratadas com fluorouracil, contrastando com apenas 29% no grupo placebo (ISÇIMEN *et al.*, 2004). O tratamento com esse fármaco é indicado quando há falha na tentativa com outras terapias.

Os principais efeitos colaterais do fluorouracil incluem reações cutâneas locais, como eritema, edema, ulceração, necrose, inflamação,

erosões e alterações na pigmentação (hiper ou hipopigmentação, especialmente em uso prolongado). Também podem ocorrer onicólise, cicatrização e, durante a aplicação, dor e sensação de queimação (STERLING *et al.*, 2014).

#### Cidofovir

O cidofovir é um potente análogo de nucleotídeo que inibe a DNA polimerase do vírus, prevenindo a replicação celular. Esse fármaco é bem sugerido no tratamento de verrugas refratárias. Seu uso é tópico, nas concentrações de 1% ou 3% em creme. Um estudo retrospectivo observacional envolvendo 126 pacientes, dos quais 97,6% apresentavam resistência a tratamentos prévios, demonstrou taxa de resposta completa em 53,2% dos casos. A formulação a 3% mostrou eficácia ligeiramente maior do que a concentração de 1% (53,8% vs 42,9%), enquanto a frequência de aplicação não apresentou impacto significativo nos desfechos. A utilização do medicamento sob oclusão apresentou resultados superiores em comparação à aplicação convencional (81,2% vs 49%). (PADILLA ESPAÑA *et al.*, 2016). Os principais efeitos adversos do cidofovir intravenoso incluem nefrite, neutropenia e acidose metabólica. Já a aplicação tópica é geralmente bem tolerada, provocando apenas irritação local (STERLING *et al.*, 2014).

#### **Perspectivas Futuras**

Nas próximas décadas, o tratamento das verrugas vulgares deve passar por mudanças significativas, com abordagens que vão além da simples remoção das lesões, focando na eliminação do vírus e na modulação da resposta imunológica, tanto local quanto sistêmica.

Uma das estratégias mais promissoras envolve terapias imunomoduladoras e moléculas voltadas contra o HPV. A proteína E1 viral apresenta baixa variabilidade entre os tipos de

HPV e tornou-se um alvo importante para novos fármacos. Pesquisas recentes identificaram compostos com potencial de inibir a replicação viral e modular a resposta imune, o que pode abrir caminho para terapias mais específicas e duradouras contra o vírus (GUNASINGHE *et al.*, 2023).

Paralelamente, vacinas terapêuticas direcionadas às proteínas virais expressas em células infectadas — especialmente E6 e E7 — vêm sendo estudadas como forma de estimular a resposta imune contra queratinócitos infectados, complementando as vacinas profiláticas já disponíveis. Embora os ensaios ainda estejam em fases iniciais, esses resultados são promissores para o tratamento de verrugas refratárias (EERKENS *et al.*, 2025).

Outra abordagem inovadora é o uso de nanotecnologia e terapias gênicas. Nanopartículas lipídicas e poliméricas permitem a entrega direcionada de antivirais, imunomoduladores e oligonucleotídeos, aumentando a eficácia e reduzindo efeitos adversos. Essas plataformas também possibilitam a combinação de vacinas terapêuticas e moléculas de RNA ou siRNA que atuam sobre proteínas virais específicas, ampliando o potencial terapêutico (SHARMA *et al.*, 2025).

Além disso, tecnologias emergentes, como inteligência artificial, devem futuramente auxiliar na personalização dos tratamentos, integrando dados clínicos, imagens e histórico do paciente para prever a resposta às terapias e otimizar decisões médicas.

Em síntese, as estratégias atuais apontam para um futuro de tratamentos mais eficazes, específicos e menos agressivos para as verrugas vulgares. Embora a maioria dos estudos ainda se concentre em subtipos oncogênicos do HPV, essas descobertas formam a base para avanços terapêuticos aplicáveis às formas cutâneas da infecção.

## CONCLUSÃO

As verrugas vulgares representam uma condição comum, geralmente benigna, mas com impacto físico e psicológico significativo. Apesar da variedade de terapias disponíveis, a resolução espontânea pode ser lenta e a recorrência é frequente. Os métodos destrutivos, como crioterapia e ácido salicílico, continuam sendo a primeira opção de tratamento, enquanto terapias imunomoduladoras e antiproliferativas têm se mostrado promissoras, especialmente em casos recalcitrantes.

Os dados clínicos indicam que injeções intralesionais com bleomicina, 5-fluorouracil ou cidofovir apresentam altas taxas de cura em verrugas refratárias, embora associadas a reações adversas locais transitórias, como dor, eritema e hiperpigmentação. A crioterapia mantém-se como tratamento de primeira linha, com

eficácia significativa e efeitos adversos geralmente limitados. Terapias imunomoduladoras, como imiquimode, zinco, vacinas intralesionais e agentes antiproliferativos, demonstram elevado potencial, particularmente em lesões recalcitrantes, evidenciando a importância da ativação imunológica na eliminação viral.

Perspectivas futuras incluem vacinas terapêuticas contra E6/E7, terapias moleculares e imunomoduladoras inovadoras, bem como nanotecnologia e inteligência artificial para personalizar tratamentos. A combinação de terapias convencionais com abordagens emergentes promete tratamentos mais eficazes, seguros e duradouros, contribuindo para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Ensaios clínicos controlados de alta qualidade e outros continuam sendo fundamentais para consolidar essas estratégias e otimizar o manejo das verrugas vulgares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL MEGUID, A. M. *et al.* Cryotherapy vs Trichloroacetic Acid 90% in Treatment of Common Warts. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v.18, (2), p. 608–613, 2019. DOI: 10.1111/jocd.12805
- AL-DAWSARI, N. A.; MASTERPOL, K. S. Cantharidin in Dermatology. *Skinmed*, v. 14, (2), p. 111–114, 2016.
- AMO-NAVARRETE, J. *et al.* Cantharidin (1%), Podophyllin (5%), and Salicylic acid (30%) Formulation in Recalcitrant Plantar Warts: Analysis of 48 patients. *Journal of Medical Virology*, v. 96, (9), 2024. DOI: 10.1002/jmv.29925
- BIK, L. *et al.* Efficacy and Tolerability of Intralesional Bleomycin in Dermatology: A Systematic Review. *The Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 83, p. 888-903, 2020. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.02.018
- BRISTOW, I. Paediatric Cutaneous Warts and Verrucae: An Update. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, p. 16400, 2022. DOI: 10.3390/ijerph192416400
- CHANG, C.H. *et al.* Efficacy of intralesional Candida injection in the treatment of cutaneous warts: a systematic review and meta-analysis. *Acta Dermato-Venereologica*, v. 104, p. adv40819, 2024. DOI: 10.2340/actadv.v104.40819
- EERKENS, A.L. *et al.* Vvax001, a therapeutic vaccine, for patients with HPV16-positive high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a phase II trial. *Clinical Cancer Research*, v. 31, p. 1016-1026, 2025. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1662
- GARCÍA-OREJA, S. *et al.* Topical treatment for plantar warts: a systematic review. *Dermatologic Therapy*, v. 34, p. e14621, 2021. DOI: 10.1111/dth.14621
- GUNASINGHE, J. *et al.* In-silico Discovery of Inhibitors Against Human Papillomavirus E1 protein. *Journal of Bio-molecular Structure and Dynamics*, v. 41, p. 5583-5596, 2023. DOI: 10.1080/07391102.2022.2091659
- HOGENDOORN, G.K. *et al.* Morphological Characteristics and Human Papillomavirus Genotype Predict the Treatment Response in Cutaneous Warts. *The British Journal of Dermatology*, v. 178, p. 253-260, 2018. DOI: 10.1111/bjd.15758
- ISÇIMEN, A. *et al.* Intralesional 5-Fluorouracil, Lidocaine and Epinephrine Mixture for the Treatment of Verrucae: A Prospective Placebo-Controlled, Single-Blind Randomized Study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 18, p. 455-458, 2004. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.00984.x
- KANE, K.S.M. *et al.* Atlas colorido e texto de dermatologia pediátrica. 3. ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2018.
- KRUTER, L. *et al.* Intralesional Bleomycin for Warts: Patient Satisfaction and Treatment Outcomes. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 19, p. 470-476, 2015. DOI: 10.1177/1203475415576860
- LEERUNYAKUL, K. *et al.* A Comprehensive Review of Treatment Options for Recalcitrant Nongenital Cutaneous Warts. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 33, p. 23-40, 2022. DOI: 10.1080/09546634.2020.1737635
- LIPKE, M.M. An armamentarium of wart treatments. *Clinical Medicine & Research*, v. 4, p. 273-293, 2006. DOI: 10.3121/cm.4.4.273
- MERRY, S.P. *et al.* Intralesional Injection of Vitamin D3 for Treatment of Cutaneous Warts: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Journal of Primary Care & Community Health*, v. 16, 2025. DOI: 10.1177/215013-19251365853

MILANTE, R.R. *et al.* Efficacy and Safety of Single Versus Multiple Intralesional Immunotherapy with Purified Protein Derivative (PPD) in the Treatment of Multiple Verruca Vulgaris. *International Journal of Dermatology*, v. 58, p. 1477-1482, 2019. DOI: 10.1111/ijd.14652

MLYNARCZYK-BONIKOWSKA, B.; RUDNICKA, L. HPV Infections: Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, p. 7616, 2024. DOI: 10.3390/ijms25147616

NOFAL, A.; NOFAL, E. Intralesional Immunotherapy of Common Warts: Successful Treatment with Mumps, Measles and Rubella Vaccine. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 24, p. 1166-1170, 2010. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03611.x

PADILLA ESPAÑA, L. *et al.* Recalcitrant Warts and Topical Cidofovir: Predictive Factors of Good Response. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 30, p. 1218-1220, 2016. DOI: 10.1111/jdv.13145

PEZESHKPOOR, F. *et al.* Comparative Study of Topical 80% Trichloroacetic Acid with 35% Trichloroacetic Acid in the Treatment of the Common Wart. *Journal of Drugs in Dermatology*, v. 11, p. e66-e69, 2012.

SETHY, M. *et al.* Doughnut Wart Following Salicylic Acid Application: A Rare Case Report. *Indian Dermatology Online Journal*, v. 12, n. 3, p. 451-453, 2021. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ\_415\_20

SHARMA, U. *et al.* Emerging nanotherapeutics for HPV-associated cancers: current advances, challenges, and future directions. *Discover Oncology*, v. 16, n. 1, p. 1653, 2025. DOI: 10.1007/s12672-025-02439-w

STERLING, J.C. *et al.* British Association of Dermatologists' Guidelines for the Management of Cutaneous Warts 2014. *British Journal of Dermatology*, v. 171, n. 4, p. 696-712, 2014. DOI: 10.1111/bjd.13310

WITCHEY, D.J. *et al.* Plantar Warts: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *Journal of the American Osteopathic Association*, v. 118, n. 2, p. 92-105, 2018. DOI: 10.7556/jaoa.2018.024

YAGHOUBI, R. *et al.* Efficacy of Viable BCG Vaccine Paste in the Treatment of Common Warts: A Double-blind Randomized Control Trial. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 33, n. 4, p. 2198-2202, 2022. DOI: 10.1080/09546634.2021.1937482

ZHU, P. *et al.* Clinical Guideline for the Diagnosis and Treatment of Cutaneous Warts (2022). *Journal of Evidence-Based Medicine*, v. 15, n. 3, p. 284-301, 2022. DOI: 10.1111/jebm.12494