

Tratamento da verruga periungueal: revisão da literatura

Treatment of periungual wart: a literature review

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2025170402>

RESUMO

As verrugas periungueais são os tumores mais comuns da região periungueal, acometendo principalmente crianças e adolescentes. São causadas pelo papilomavírus humano (HPV) e podem levar a uma desfiguração estética nos pacientes. Existem diversas opções terapêuticas para o tratamento dessa patologia, e a escolha do tratamento depende do número de verrugas, da idade do paciente, do estado imunológico e da habilidade do dermatologista. Devido ao alto índice de recidiva e às inúmeras possibilidades terapêuticas, este artigo de revisão fornece um resumo abrangente da patologia, com foco principal nas formas de tratamento.

Palavras-chave: Verrugas; Doenças da Unha; Infecções por Papilomavírus.

ABSTRACT

Periungual warts are the most common tumors of the periungual region, primarily affecting children and adolescents. Caused by human papillomavirus (HPV), they can lead to cosmetic disfigurement in patients. There are several therapeutic options for the treatment of this condition, and the choice of treatment depends on the number of warts, patient age, immune status, and skill of the dermatologist. Given the high recurrence rate and numerous therapeutic possibilities, this review article provides a comprehensive summary of the condition, with a particular focus on treatment modalities.

Keywords: Warts; Nail Diseases; Papillomavirus Infections.

Artigo de Revisão

Autores:

Emerson Henrique Padoveze^{1,2}
Suelen Montagner³
Thamires Prado Dantas²
Nilton Gioia Di Chiacchio^{4,5}
Nilton Di Chiacchio⁴

- ¹ Universidade Estadual de Campinas, Dermatologia, Campinas (SP), Brasil
- ² Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic, Dermatologia, Campinas (SP), Brasil
- ³ Clínica Privada, Dermatologia, Campinas (SP), Brasil
- ⁴ Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, Dermatologia, São Paulo (SP), Brasil
- ⁵ Faculdade de Medicina do ABC, Dermatologia, São Paulo (SP), Brasil

Correspondência:

Emerson Henrique Padoveze
E-mail: epadoveze@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 04/09/2024

Decisão final: 03/10/2024

Como citar este artigo:

Padoveze EH, Montagner S, Dantas TP, Di Chiacchio NG, Di Chiacchio N. Tratamento da verruga periungueal: revisão da literatura. Surg Cosmet Dermatol. 2025;17:e20250402.



INTRODUÇÃO

As verrugas periungueais são os tumores mais comuns da região periungueal, acometendo principalmente crianças e adolescentes. São causadas pelo papilomavírus humano (HPV) e podem levar a uma desfiguração estética nos pacientes. Existem diversas opções terapêuticas para o tratamento dessa patologia, e a escolha do tratamento depende do número de verrugas, da idade do paciente, do estado imunológico e da habilidade do dermatologista. Devido ao alto índice de recidiva e às inúmeras possibilidades terapêuticas, este artigo de revisão fornece um resumo abrangente da patologia, com foco principal nas formas de tratamento.

VERRUGA PERIUNGUEAL

As verrugas causadas pelo HPV podem ocorrer em qualquer parte do corpo.¹ Quando localizadas ao redor da unha, são chamadas de verrugas periungueais, enquanto as que ocorrem debaixo da unha são denominadas subungueais. Existem cerca de 218 tipos de HPV, e os genótipos 1, 2, 4, 27 e 57 são os mais frequentemente associados às verrugas periungueais.^{2,3} Afetam com mais frequência crianças e adolescentes (pico entre os 12 e 16 anos),⁴ atingindo uma prevalência estimada de 33% nessa faixa etária e de 22% na população geral.^{5,6} A penetração do HPV na pele é facilitada pela abrasão ou maceração,^{4,7} que expõem os queratinócitos da camada basal, permitindo a entrada do vírus.^{8,9} Isso explica a maior prevalência de verrugas periungueais em indivíduos que roem as unhas, chupam os dedos ou trabalham em ambientes úmidos. As verrugas são adquiridas por contato direto ou indireto com o HPV, e o desenvolvimento da infecção depende de fatores locais e sistêmicos, incluindo a predisposição e a imunidade do hospedeiro. Pacientes com HIV, malignidades hematológicas e transplantados tendem a apresentar lesões maiores e múltiplas.¹⁰ Em geral, as verrugas são pouco contagiosas.¹¹ O aparecimento das lesões clínicas pode ocorrer após algumas semanas ou, até mesmo, 1 ano após a infecção.⁴ A presença do DNA viral em peles aparentemente normais indica a existência de infecções subclínicas pelo vírus.¹² A maioria dos pacientes com verruga periungueal necessita de tratamento devido à desfiguração estética, bem como preocupações funcionais e sociais. Existem diversas abordagens para o tratamento dessa patologia, incluindo o uso de agentes citotóxicos, crioterapia, eletrocirurgia, imunoterapia e laser. Contudo, apesar dessas opções de tratamento, muitas lesões são resistentes e recalcitrantes, tornando a sua cura um desafio. Dentre todas as verrugas virais, as lesões localizadas nas regiões periungueal e plantar apresentam as maiores taxas de recidiva.^{13,14} Diante desse desafio, este artigo de revisão fornece um resumo abrangente da patologia, com foco principal nas formas de tratamento. Classificamos as modalidades terapêuticas em três grupos de acordo com seus mecanismos de ação: tratamentos destrutivos, caracterizados pela destruição epidérmica ou queratólise; imunoterapia, focada na produção de citocinas antivirais e estímulo da resposta imune mediada por células; e agentes citotóxicos, projetados para inter-

ferir na replicação viral. Para cada modalidade, serão discutidas as dosagens, os intervalos de administração dos medicamentos e os possíveis eventos adversos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As verrugas periungueais podem se originar nas pregas ungueais proximal e laterais ou no hiponíquio. Inicialmente se manifestam como pápulas normocrômicas hiperqueratóticas de 1 mm, que posteriormente podem crescer até 1 cm de diâmetro ou coalescer, formando placas. Quando a prega ungueal proximal é acometida, pode simular uma cutícula hiperqueratótica. Alterações na placa ungueal são raras, pois o HPV geralmente não afeta a matriz ungueal. Entretanto, a compressão externa pode levar à formação de ranhuras e sulcos. Quando há acometimento do leito ungueal, podem ocorrer onicólise e estrias hemorrágicas. Em casos raros, pode ser observada hipercurvatura ungueal.⁴ (Figura 1) A dermatoscopia é uma ferramenta diagnóstica útil, revelando projeções digitiformes e dilatações capilares características.¹⁵ (Figura 2)

HISTOLOGIA

O exame anatomopatológico revela hiperplasia epitelial com acantose, papilomatose e hiperqueratose com paraqueratose do estrato córneo. Trombos em capilares dilatados e células mononucleares podem estar presentes na derme.⁸

Como confirmar o diagnóstico

O diagnóstico da verruga periungueal é geralmente clínico. O sinal clínico clássico das verrugas são os pontos hemorrágicos resultantes do trauma dos capilares.⁴ Em casos duvidosos, a dermatoscopia e a biópsia podem auxiliar no diagnóstico. A hibridização *in situ* e a técnica da reação em cadeia da polimerase (polymerase chain reaction [PCR]) permitem a identificação viral.^{16,17} Em pacientes idosos com lesões únicas de longa duração ou em casos refratários ao tratamento convencional, deve-se descartar o diagnóstico de carcinoma espinocelular através da biópsia. O HPV 16 é o subtipo mais comum em casos malignos.

TRATAMENTO

O tratamento das verrugas periungueais é desafiador em comparação ao de outros tipos de verrugas virais devido à alta recorrência e à dor associada ao tratamento. Embora se acreditasse que 65% das verrugas pudessem desaparecer espontaneamente,¹⁸ a resolução espontânea é mais comum em crianças. Em adultos e adolescentes, essas lesões não tendem a desaparecer espontaneamente. Além disso, lesões não tratadas podem se espalhar para outros locais, adquirir extensões maiores e, até mesmo, ser fonte de contágio para outros indivíduos. Existem diversas modalidades terapêuticas, que podem ser divididas em destrutivas, imunoterápicas e citotóxicas. A escolha do tratamento depende do número, localização (periungueal ou subungueal) e duração das verrugas, da idade e estado imunológico do pa-



FIGURA 1: Verruga subungueal ocasionando hipercurvatura da placa

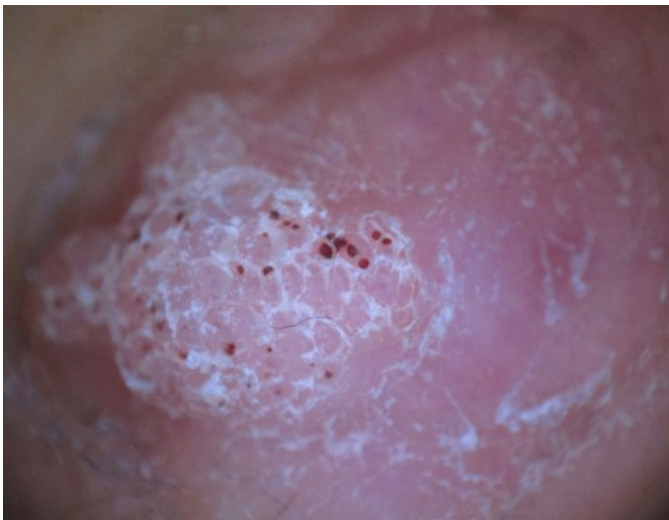


FIGURA 2: Dermatoscopia evidenciando projeções digitiformes e dilatações capilares

ciente e da habilidade do dermatologista.⁴ A seguir, abordaremos as particularidades de cada modalidade terapêutica.

I – TRATAMENTO DESTRUTIVO

Tratamentos tópicos

São considerados uma boa opção de tratamento conservador, especialmente para crianças, visto que algumas lesões podem regredir espontaneamente nessa faixa etária.¹⁸ Essa categoria inclui os agentes queratolíticos e agentes cáusticos como a cantaridina, o ácido tricloroacético e o ácido nítrico fumegante.

Agentes queratolíticos

Correspondem ao tratamento mais popular para verrugas periungueais e são particularmente adequados para crianças devido à sua segurança, menor dor e aplicação tópica em cremes,

pomadas ou acrilatos de secagem rápida.⁴ Atuam destruindo e irritando os queratinócitos infectados pelo vírus na epiderme.¹⁹ O ácido salicílico, na concentração de 16% a 50%, é o agente mais utilizado. Recomenda-se aplicá-lo 5-7 vezes por semana por 12 semanas, o que proporciona uma taxa de cura superior ao placebo (15% e 8%, respectivamente).⁸

Cantaridina

A cantaridina é um vesicante que provoca acantólise e formação de bolhas na epiderme. É isolada do inseto *Cantharis vesicatoria*. Na concentração de 0,7%, é aplicada sobre a verruga com um cotonete, protegendo-se a pele saudável ao redor. O paciente deve cobrir a área tratada por 4 a 8 horas e, posteriormente, lavá-la com água e sabonete. A formação de uma bolha no local é comum e geralmente se resolve em 1 a 2 semanas. A eficácia relatada na literatura é de aproximadamente 80%.²⁰ Dor e queimação podem ocorrer como eventos adversos. Este medicamento não está disponível no Brasil.

Crioterapia

O tratamento envolve a aplicação de nitrogênio líquido a -196°C sobre a lesão por aproximadamente 10 a 15 segundos. Esse processo causa danos irreversíveis às membranas celulares dos queratinócitos devido ao congelamento e estimula uma resposta imune celular. Para lesões hiperqueratóticas, é possível realizar uma curetagem prévia para aumentar a penetração do nitrogênio líquido.⁴ A crioterapia apresenta uma eficácia de aproximadamente 70% e é geralmente bem tolerada.²¹ Os eventos adversos incluem dor no local da aplicação, que pode persistir por até 72 horas, hipocromia ou hiperpigmentação e formação de cicatrizes. Verrugas localizadas na prega ungueal proximal tratadas com crioterapia podem evoluir com leuconíquia, linhas de Beau e onicomadese. Danos severos à matriz ungueal podem provocar atrofia irreversível da unha.⁸

Laser

O laser de corante pulsado de 585 nm atua na hemoglobina. O mecanismo de ação é atribuído à lesão térmica do HPV e à destruição dos vasos sanguíneos que nutrem as verrugas.²² Estudos geralmente indicam taxas de cura similares às dos métodos convencionais, e este tratamento é considerado seguro para adultos e crianças.²² Possíveis eventos adversos incluem hipopigmentação, cicatrizes, púrpura, dor e queimação no local da aplicação.^{23,24} O laser de CO_2 emite a 10.600 nm, um comprimento de onda absorvido pela água, o que causa lesão térmica e vaporização das células epidérmicas infectadas pelo HPV. Para lesões subungueais, é necessária a remoção da placa ungueal antes da aplicação do laser.⁴ Lim & Goh²⁵ observaram uma taxa de cura de 57,4% utilizando potências de 3 a 15 W e um tamanho de ponto de 2 mm. A dor é o evento adverso mais comum, mas também podem ocorrer alterações ungueais como onicolise, afinamento da placa ungueal e alterações transitórias de sensibilidade.²⁶ O laser Er:YAG emite a 2.940 nm, um com-

primento de onda também absorvido pela água, e atua de forma semelhante ao laser de CO₂. Porém, é mais seletivo, resultando em menor lesão tecidual e, consequentemente, menos eventos adversos. Embora existam relatos do uso do laser Er:YAG para verrugas planas na face com uma taxa de cura de 62,5%,²⁷ não há estudos publicados sobre seu uso para verrugas periungueais.

Eletrocirurgia

A eletrocirurgia deve ser evitada para destruição tecidual em áreas afetadas por verrugas devido ao risco de formação de cicatrizes e dano permanente à matriz ungueal.⁸ Além disso, essa abordagem está associada a tempos de cicatrização prolongados e dor no pós-operatório. Em geral, independentemente do método selecionado, a agressividade da técnica não está relacionada à taxa de cura.

II – IMUNOTERAPIA

Imiquimode

Atua como um imunomodulador devido a sua capacidade de estimular a produção de citocinas (em especial o interferon) e a migração de células de Langerhans.^{28,29} A literatura apresenta posologias variáveis, geralmente entre 3 e 5 vezes por semana. Alguns autores utilizam o imiquimode sob curativo oclusivo ou associado a queratolíticos,³⁰ pois, quando utilizado isoladamente, tem a sua eficácia reduzida devido à dificuldade de penetração do medicamento na superfície queratótica das verrugas.³¹ Micali et al.³² demonstraram uma taxa de cura de 80% para verrugas periungueais e subungueais aplicando imiquimode a 5% por 5 dias consecutivos na semana por 6 semanas, associado ao ácido salicílico a 50% em vaselina. (Figura 3) Além disso, a literatura também indica que o uso associado de imiquimode e lasers ablativos para verrugas recalcitrantes produz resultados superiores em comparação ao uso de imiquimode de forma isolada.¹⁰

Imunoterapia de contato

A difenciprona é um sensibilizante utilizado em aplicações semanais, com diluições que variam de 0,001% a 3% de acordo com a resposta do paciente. O objetivo do tratamento é induzir uma dermatite de contato leve.³³ Rampen et al.,³⁴ em um estudo com verrugas periungueais e palmoplantares, aplicaram uma solução de 0,1–3% de difenciprona às verrugas uma vez por semana durante 8 semanas, em 154 pacientes. Os resultados mostraram uma taxa de cura de 8% após 2 meses, e de 44% após um acompanhamento de 4 meses.³⁴ Os eventos adversos foram considerados leves.

Imunoterapia intralesional e tópica

Outra opção de imunoterapia é a aplicação de vitamina D3 (calcipotriol), topicamente ou injetável. Acredita-se que a vitamina D regule a proliferação e a diferenciação das células epidérmicas e module a produção de citocinas.³⁵ O calcipotriol tópico pode ser aplicado de 1 a 3 vezes ao dia, com uma duração de tratamento entre 3 e 18 meses, conforme relatado na literatura.^{36–38} No caso da vitamina D injetável, a dose descrita é de 0,2 mL de vitamina D em uma concentração de 15 mg/mL, administrada na base da verruga periungueal após a aplicação de um anestésico local.^{10,39} Podem ocorrer eventos adversos como dor leve, edema e eritema no local da aplicação.⁴⁰ Um estudo recente comparando a vitamina D intralesional e o derivado de proteína purificada (purified protein derivative [PPD]) para o tratamento de verrugas extragenitais mostrou uma eficácia levemente inferior no grupo da vitamina D (21,7% vs. 59%).¹⁰ A aplicação do antígeno PPD promove um aumento dos níveis de interleucina (IL)-12 e IL-14, que contribuem para uma reação mediada por células. As taxas de cura com essa modalidade terapêutica variam de 23% a 77%.^{40–42} Os eventos adversos incluem dor, bolhas e eritema.



FIGURA 3: Paciente tratado com imiquimode. Vista esquerda, antes do tratamento e após 3 meses

Imunoterapia sistêmica – cimetidina

A cimetidina, um antagonista do receptor H₂ da histamina, tem demonstrado eficácia variável no tratamento de verrugas. Sua ação é atribuída ao aumento das células T, levando a uma resposta imune celular. A posologia relatada na literatura é de 25-40 mg/kg/dia, fracionada em três doses diárias.⁸ Este medicamento é geralmente bem tolerado, e os eventos adversos mais frequentemente relatados são distúrbios gastrointestinais, tontura e sonolência.⁴³ A principal desvantagem do tratamento com cimetidina é a necessidade de múltiplas administrações diárias por meses, o que pode impactar a adesão ao tratamento.⁴⁴ Em crianças com verrugas múltiplas, extensas ou recalcitrantes, o tratamento com cimetidina apresenta taxas de cura entre 56% e 82%.^{29,45}

Vacinas contra o HPV

As vacinas contra o HPV, que contêm partículas não infecciosas semelhantes a vírus da proteína do capsídeo L1, possuem uma eficácia bem estabelecida na prevenção de doenças causadas pelo HPV, como verrugas anogenitais e cânceres cervical, vulvar, vaginal e anal. Atualmente, existem três tipos de vacinas disponíveis: bivalente – contra HPV 16 e 18; quadrivalente – contra HPV 6, 11, 16 e 18; e nonavalente – contra HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58. Essas vacinas estão associadas a uma forte resposta imune celular e à produção de anticorpos neutralizantes específicos para cada tipo de HPV.⁴⁶ No tratamento de verrugas causadas por cepas de HPV não incluídas na vacina, acredita-se que ocorra uma resposta imunológica cruzada, levando ao desaparecimento das lesões não genitais.^{47,48} Existem estudos sobre o uso das vacinas bivalente,⁴⁷ quadrivalente^{49,50} e nonavalente⁵¹ (administradas aos 0, 2 e 6 meses) no tratamento de verrugas periungueais. No tratamento de verrugas vulgares, um estudo comparativo entre a vacina bivalente intralesional e intramuscular apresentou uma taxa de cura de 81,8% no grupo intralesional e 63,3% no grupo intramuscular, sem diferença significativa entre os grupos.⁴⁷ Shin et al.⁵¹ trataram 45 pacientes com verrugas extragenitais recalcitrantes, predominantemente plantares e periungueais, utilizando a vacina nonavalente. A dose de 0,5 mL foi administrada por via intramuscular aos 0, 2 e 6 meses, resultando em uma taxa de cura de 62,2%. Possíveis eventos adversos incluíram dor no local da aplicação, prurido e fadiga.

III - TRATAMENTO CITOTÓXICO

Bleomicina

É um agente antimitótico seguro e eficaz no tratamento de verrugas periungueais há mais de cinco décadas.⁵² Sua ação principal ocorre na clivagem do DNA53 e na promoção de dano endotelial,⁵⁴ resultando em altas taxas de cura, que variam de 92% a 96%. A maioria dos estudos sugere que a dose ideal deve estar entre 0,1 e 0,3 U/lesão, sendo 3 U a dose máxima recomendada por sessão. A aplicação do medicamento pode ser realizada com agulha na base da lesão ou através da deposição de uma gota da solução de bleomicina na superfície da lesão,



FIGURA 4: Paciente tratado com bleomicina. Vista esquerda, antes do tratamento e após 3 meses



FIGURA 5: Necrose hemorrágica após a aplicação da bleomicina

seguida de múltiplas punções. Em geral, são necessárias de duas a três sessões, com um intervalo de 3 a 4 semanas entre elas.⁵⁵ (Figura 4)

O principal fator limitante desse tratamento é a dor, que pode variar de moderada a intensa durante a aplicação.¹¹ No entanto, a dor pode ser amenizada com a adição de anestésico durante a diluição do medicamento ou pela realização de bloqueio nervoso digital antes da infiltração. Outros efeitos colaterais incluem eritema, edema, ulceração, formação de crostas hemorrágicas, hipopigmentação ou hiperpigmentação transitórias, cicatrizes atróficas ou hipertróficas e hematomas. Eventos adversos menos frequentes incluem o fenômeno de Raynaud, necrose tecidual, distrofia ungueal e perda ungueal. (Figura 5)

Cidofovir

O cidofovir é um agente antiviral análogo de nucleosídeo que se assemelha à citosina. Após a fosforilação intracelular,

o metabólito ativo difosfato de cidofovir atua como substrato para a DNA polimerase viral, sendo incorporado ao DNA viral e interrompendo a sua replicação. Possui maior afinidade pela DNA polimerase viral (25 a 50 vezes) em comparação à celular e, ao contrário de outros análogos de nucleosídeo (aciclovir e ganciclovir), não requer enzimas virais para a ativação molecular, tornando-o eficaz contra cepas virais resistentes à tirosina quinase.^{56,57} Devido à baixa biodisponibilidade oral, o cidofovir é frequentemente administrado por vias endovenosa, tópica e intralesional. A via intralesional apresenta as maiores taxas de cura para o tratamento de verrugas virais (75,9%–100%), com dose recomendada de 15 mg/mL a cada 15–30 dias, podendo ser precedida por anestesia local com lidocaína. Possíveis eventos adversos incluem eritema, prurido e bolha no local da aplicação.⁵⁸ O uso do cidofovir em creme (1%–3%), aplicado 2 vezes ao dia com ou sem oclusão, apresenta uma taxa de cura de 55,2%. Pode ser utilizado em adultos e crianças, imunossuprimidos ou não.^{59,60} Devido a uma possível resposta tardia, o tratamento pode ser estendido por pelo menos 10–12 semanas.⁶¹ Os eventos adversos incluem eritema, prurido e queimação. O cidofovir in-

jetável, administrado na dose de 3,5–5 mg/kg por um período de 2 semanas a 4 meses, atinge uma taxa de cura de 75%. Contudo, seu uso deve ser cauteloso, pois pode provocar nefrotoxicidade e imunossupressão.¹⁰ Em geral, apesar dos resultados promissores, o uso do cidofovir é limitado pelo seu custo elevado.

CONCLUSÃO

O tratamento das verrugas periungueais representa um desafio na prática dermatológica, principalmente devido ao risco de lesões cicatríciais e à dor associada aos procedimentos. Embora diversas modalidades terapêuticas estejam disponíveis atualmente, a escolha do método mais adequado requer uma consideração cuidadosa de fatores como o número de lesões, a idade do paciente, o grau de imunossupressão e a disponibilidade e o custo do tratamento. Dentre as opções existentes, a bleomicina tem sido o nosso tratamento de escolha devido às altas taxas de cura e boa tolerabilidade. As imunoterapias emergem como uma alternativa promissora, sendo seguras e menos invasivas. Entretanto, são necessários estudos adicionais para demonstrar a real eficácia dessas novas opções terapêuticas. ●

REFERÊNCIAS:

- Xu J, Zhang D, Feng L, Liu Y, Diao Q. The efficacy and safety of topical Tretinoin combined with superficial X-ray therapy (SXRT) in treating periungual warts. *Dermatol Therap.* 2022;35(3):e15295.
- Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th ed. Nova York: McGraw-Hill (US); 1999.2484p.
- Herschthal J, McLeod MP, Zaiac M. Management of ungual warts. *Dermatol Therap.* 2012;25(6):545-50.
- Tosti A, Piraccini BM. Warts of the nail unit: surgical and nonsurgical approaches. *Dermatol Surg.* 2001;27(3):235-9.
- Bruggink SC, Koning MNC, Gussekloo J, Egberts PF, Schegget JT, Feltkamp MCW, et al. Cutaneous wart-associated HPV types: prevalence and relation with patient characteristics. *J Clin Virol.* 2012;55(3):250-5.
- Kilkenny M, Merlin K, Young R, Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 1. Common, plane and plantar viral warts. *Br J Dermatol.* 1998;138(5):840-5.
- Jablonska S, Obalek S, Golebiowska A, Favre M, Orth G. Epidemiology of butchers' warts. *Arch Dermatol Res.* 1988;280:524-8.
- Sonali Nanda, Rachel Fayne, Martin N. Zaiac. Warts. In: Nilton di Chiacchio, Antonella Tosti, editors. *Therapies for Nail Disorders*. Boca Raton. 2020, p. 156-67.
- Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses.* 2015;7(7):3863-90.
- Kanchana L, Sasima T, Poonkiat S, Suthinee R. A comprehensive review of treatment options for recalcitrant nongenital cutaneous warts. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(1):23-40.
- Silgal A, Grover C. Efficacy and safety of intralesional bleomycin in the management of ungual warts. *Skin Appendage Disord.* 2020;6(6):346-50.
- Boxman IL, Berkhout RJ, Mulder LH, Wolkers MC, Bavinck JNB, Vermeer BJ, et al. Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J Invest Dermatol.* 1997;108(5):712-5.
- Leung L. Treating common warts - options and evidence. *Aust Fam Physician.* 2010;39(12):933-7.
- Choi Y, Kim DH, Jin SY, Lee Ai-Young, Lee SH. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone is effective and preferred in the treatment of periungual warts. *Ann Dermatol.* 2013;25(4):434-9.
- Piraccini BM, Bruni F, Starace M. Dermoscopy of non-skin cancer nail disorders. *Dermatol Ther.* 2012;25(6):594-602.
- Callen JP, Jorizzo JL, Bologna JL, Zane JJ, Piette WW. *Dermatological signs of internal diseases*. 4th ed. New York: Saunders Elsevier; 2009. p.311-24.
- Sterlin JC, Tyring SK. *Human papillomaviruses: clinical and scientific advances*. New York: Oxford University Press; 2001.p.10-23.
- Laurent R, Kienzler JL. Epidemiology of HPV infections. *Clin Dermatol.* 1985;3(4):64-70.
- Sterling J. Treatment of warts and molluscum: what does the evidence show? *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(4):490-9.
- Wolverton SE. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Philadelphia: W.B Saunders Company; 2001. p.524-36.
- Walkzuk I, Eertmans F, Rossel B, Cegielska A, Stockfleth E, Antunes A, et al. Efficacy and safety of three cryotherapy devices for wart treatment: a randomized, controlled, investigator-blinded, comparative study. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2018;8(2):203-16.
- Jacobsen E, McGraw R, McCagh S. Pulsed dye laser efficacy as initial therapy for warts and against recalcitrant verrucae. *Cutis.* 1997;59(4):206-8.
- Nguyen J, Korta DZ, Chapman LW, Kelly KM. Laser treatment of nongenital verrucae: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2016;152(9):1025-34.
- Park HS, Choi WS. Pulsed dye laser treatment for viral warts: a study of 120 patients. *J Dermatol.* 2008;35(8):491-8.
- Lim JT, Goh CL. Carbon dioxide laser treatment of periungual and subungual viral warts. *Australas J Dermatol.* 1992;33(2):87-91.
- Street ML, Roenigk RK. Recalcitrant periungual verrucae: the role of carbon dioxide laser vaporization. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(1): 115-20.
- Balevi A, Ustuner P, Ozdemir M. Use of Er:YAG for the treatment of recalcitrant facial verruca plana. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(4):368-71.
- Suzuki H, Wang B, Shivji GM, Toto P, Amerio P, Tomai MA, et al. Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol.* 2000;114(1):135-41.
- Veasey JV, Miguel BAF, Campaner AB, Manzione TS. Imiquimod use for the treatment of extramammary Paget disease: series of four cases. *Surg Cosmet Dermatol.* 2018;10(4):309-13.
- Ahn CS, Huang WW. Imiquimod in the treatment of cutaneous warts: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(5):387-99.
- Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:512-7.
- Micali G, Dall'Oglio F, Nasca MR. An open label evaluation of the efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant subungual and periungual cutaneous warts. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(4):233-6.
- Silverberg NB, Lim JK, Paller AS, Mancini AJ. Squaric acid immunotherapy for warts in children. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(5 Pt 1):803-8.
- Rampen FH, Steijlen PM. Diphenylcyclopropenone in the management of refractory palmo-plantar and periungual warts: an open study. *Dermatology.* 1996;193(3):236-8.

35. Osborne JE, Hutchinson PE. Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *Br J Dermatol*. 2002;147(2):197-213.
36. Egawa K, Ono T. Topical vitamin D3 derivatives for recalcitrant warts in three immunocompromised patients. *Br J Dermatol*. 2004;150(2):374-6.
37. Moscarelli L, Annunziata F, Mjeshtri A, Paudice N, Tsalouchos A, Zanazzi M, et al. Successful treatment of refractory wart with a topical activated vitamin d in a renal transplant recipient. *Case Rep Transplant*. 2011;2011:368623.
38. Imagawa I, Suzuki H. Successful treatment of refractory warts with topical vitamin D3 derivative (maxacalcitol, 1alpha, 25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) in 17 patients. *J Dermatol*. 2007;34(4):264-6.
39. Jain Sk, Mohta A. Recalcitrant periungual warts in a paediatric patient treated with intralesional vitamin D3. *Indian J Med Res*. 2020;152 (Suppl 1):S44.
40. Abd-Elazeim FM, Mohammed GF, Fathy A, Mohamed RW. Evaluation of IL-12 serum level in patients with recalcitrant multiple common warts, treated by intralesional tuberculin antigen. *J Dermatolog Treat*. 2014;25(3):264-7.
41. Amirnia M, Khodaeiani E, Fouladi DF, Masoudnia S. Intralesional immunotherapy with tuberculin purified protein derivative (PPD) in recalcitrant wart: a randomized, placebo- controlled, double-blind clinical trial including an extra group of candidates for cryotherapy. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(2):173-8.
42. Kus S, Ergun T, Gun D, Akin O. Intralesional tuberculin for treatment of refractory warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(4):515-6.
43. Jafarzadeh A, Nemati M, Khorramdelazad H, Hassan ZM. Immunomodulatory properties of cimetidine: its therapeutic potentials for treatment of immune-related diseases. *Int Immunopharmacol*. 2019;70:156-66.
44. Arancibia NR, Varas C, Munoz ER. Severe and recalcitrant periungual warts in a child successfully treated with cimetidine. *Dermatol Therap*. 2021;34(6):151-4.
45. Chern E, Cheng YW. Treatment of recalcitrant periungual warts with cimetidine in pediatrics. *J Dermatolog Treat*. 2010;21:314-6.
46. Ahn J, Best SRA & Tunkel DE. Advances in Vaccine Technology. In: Campisi P. editor. *Recurrent Respiratory Papillomatosis*. Springer: Cham. 2018; p.45-58.
47. Nofal A, Marei A, Ibrahim Al-Shimaa M, Nofal E, Nabil M. Intralesional versus intramuscular bivalent human papillomavirus vaccine in the treatment of recalcitrant common warts. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:94-100.
48. Lowe J, Panda D, Rose S, Jensen T, Hughes WA, Tso FY, et al. Evolutionary and structural analyses of alpha-papillomavirus capsid proteins yields novel insights into L2 structure and interaction with L1. *Virology*. 2008;5(1):150.
49. Waldman A, Whiting D, Rani M, Alam M. HPV vaccine for treatment of recalcitrant cutaneous warts in adults: a retrospective cohort study. *Dermatol Surg*. 2019;45(12):1739-41.
50. Yang MY, Son JH, Kim GW, Kim HS, Ko HC, Kim MB, et al. Quadrivalent human papilloma virus vaccine for the treatment of multiple warts: a retrospective analysis of 30 patients. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(4):405-9.
51. Shin JO, Son JH, Lee J, Kim HS, Ko HC, Kim BS, et al. Nonavalent human papilloma virus vaccine for the treatment of multiple recalcitrant warts: an open-label study. *J Am Acad Dermatol*. 86(4):940-1.
52. Umenzawa H, Maeda K, Takeuchi T. New antibiotics, bleomycin A and B. *J Antibiot*. 1966;19:200-9.
53. Saitta P, Krishnamurthy K, Brown LH. Bleomycin in dermatology: a review of intralesional applications. *Dermatol Surg*. 2008;34(10):1299-313.
54. Lee JH, Burm JS, Yang WY, Kang SY, Byun SW. Treatment of verruca vulgaris in both external auditory canals using bleomycin injections. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015;8(3):295-7.
55. Noriega LF, Valandro LS, Di Chiacchio NG, Vieiral ML, Di Chiacchio N. Treatment of viral warts with intralesional bleomycin. *Surg Cosmet Dermatol*. 2018;10(1):16-20.
56. Zabawski J, Cockerell CJ. Topical and intralesional cidofovir: a review of pharmacology and therapeutic effects. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(5 Pt 1):741-5.
57. Gnann JW, Salvaggio MR. Drugs for herpesvirus infections. *Infect Dis*. 2010;2:1454-63.
58. Cook Mk, Hagen EM, Feldman SR. Cidofovir in the management of non-genital warts: a review. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(10):1009-16.
59. Cha S, Johnston L, Natkunam Y, Brown J. Treatment of verruca vulgaris with topical cidofovir in an immuno- compromised patient: a case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2005;7(3-):158-61.
60. Gupta M, Bayliss SJ, Berk DR. Topical cidofovir for refractory verrucae in children. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(1):131-4.
61. Spaña LP, Boz J, Morano TF, Villafranca JA, Troya M. Successful treatment of periungual warts with topical cidofovir. *Dermatol Therap*. 2014;27(6):337-42.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Emerson Henrique Padoveze  ORCID 0009-0001-3025-0372

Aprovação da versão final do manuscrito, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do manuscrito.

Suelen Montagner  ORCID 0000-0002-6597-2981

Aprovação da versão final do manuscrito, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do manuscrito.

Thamires Prado Dantas  ORCID 0009-0002-8379-1401

Aprovação da versão final do manuscrito, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do manuscrito.

Nilton Gioia Di Chiacchio  ORCID 0000-0001-5944-7737

Aprovação da versão final do manuscrito, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do manuscrito.

Nilton Di Chiacchio  ORCID 0000-0001-9536-2263

Aprovação da versão final do manuscrito, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do manuscrito.

