
AVALIAÇÃO DOS EFEITOS IMEDIATOS DO INTERFERON BETA RECOMBINANTE EM CONDILOMAS ACUMINADOS PERIANAIS RECIDIVANTES DE DOENTES HIV-POSITIVOS

SIDNEY ROBERTO NADAL - TSBCP
CARMEN RUTH MANZIONE - TSBCP
SÉRGIO HENRIQUE COUTO HORTA - TSBCP
VIVIANNE DE MOURA GALVÃO - FSBCP

NADAL SR; MANZIONE CRM; HORTA SHC; GALVÃO VM. Avaliação dos Efeitos Imediatos do Interferon Beta Recombinante em Condiomas Acuminados Perianais Recidivantes de Doentes HIV-Positivos. *Rev bras Coloproct*, 2002;22(4):268-272

RESUMO: A imunodepressão provocada pela infecção pelo HIV aumenta a incidência de recidivas e de câncer em portadores de condilomas acuminados perianais. O uso de interferon mostrou eficácia em 50% das mulheres com infecção genital pelo Papilomavirus humano (HPV) e soronegativas para o HIV. Esse produto tem ação antivirótica por inibir a multiplicação viral e impedir a infecção de células não contaminadas; tem ação antiproliferativa, impedindo a proliferação epitelial dos condilomas e ação imunoestimulante, devido a estimular as células natural killer, linfócitos T-citotóxicos e macrófagos. O produto não é exclusivo para HPV e também pode agir contra o HIV, melhorando a imunidade sistêmica e regional. **OBJETIVO:** Por esse motivo decidimos utilizar o interferon beta recombinante em 23 doentes HIV+, homossexuais masculinos, para conhecer sua eficácia em doentes imunodeprimidos, portadores de condilomas acuminados perianais recidivantes. **MÉTODO:** A dosagem foi de três milhões de unidades em dias alternados durante cinco semanas (total de 45 milhões de unidades). Para avaliar a imunidade sistêmica, fizemos a média das últimas dosagens de linfócitos T CD4+, previamente ao tratamento, e comparamos com medidas realizadas 30 dias após o término da medicação. Comparamos também a massa verrucosa no período anterior ao esquema terapêutico, no dia da última aplicação e depois de 30 dias. **RESULTADOS:** Dez doentes (43,5%) referiram sintomas de febre, calafrios, mialgia, mal estar e cefaléia que cedia com analgésicos comuns e que persistiam entre 3 e 4 horas após aplicação do produto. Um doente apresentou quadro de inapetência que provocou desnutrição grave até o terceiro mês após o término da terapia. Os condilomas desapareceram em três doentes (13%), reduziram em número e volume em 14 (61%) e permaneceram inalterados em seis (26%) até o dia da última dose. No 30º dia, oito doentes (34,8%) estavam sem lesões visíveis, 13 (56,5%) apresentavam diminuição da massa condilomatosa e dois (8,7%) não responderam ao tratamento. Observamos 24,6% de aumento médio das dosagens de linfócitos T CD4+ até 30 dias após o término do tratamento. **CONCLUSÃO:** O interferon beta 1 recombinante foi efetivo na redução da massa verrucosa dos doentes HIV-positivos portadores de condilomas acuminados perianais recidivantes.

Unitermos: Condiomas acuminados; Infecção pelo HIV, AIDS, Interferon

INTRODUÇÃO

Apresentam alguns aspectos especiais nos doentes HIV-positivos, tais como o rápido crescimento,^{1,9} podendo alcançar tamanhos extraordinários e invadir mucosa,¹ ser resistentes ao tratamento medicamentoso tópico,^{1,15} ter incidência elevada de recidivas^{1,18} e se associar com displasias e neoplasias.^{4,8,9,16-20} É também descrita a possibilidade

de progressão de carcinoma “in situ” para invasor, embora não haja casos relatados, além do que o manejo destes pacientes não é claro.¹⁸

Existem diversas modalidades de tratamento, incluindo medicações tópicas, crioterapia, excisão cirúrgica e fulguração.^{1,21} Atualmente, os principais problemas que afligem os que tratam esses doentes são a associação com displasias e a frequência aumentada de recidiva. Todavia, com a utilização dos esquemas de tratamento da AIDS com drogas anti-retrovirais associadas, incluindo os inibidores de protease, a incidência de displasias diminuiu, provavelmente pela

Trabalho realizado pela Equipe Técnica de Proctologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas – São Paulo(SP)

melhora da imunidade determinada pela medicação.²²

Revisando a literatura, encontramos índices de reincidência entre 10 e 88%, dependendo do tratamento instituído.^{5,18,21,23-25} Entretanto, é difícil diferenciar as recidivas verdadeiras dos casos de reinfecção.^{18,25} Há os que associaram as recidivas à presença de infecções latentes pelo HPV em epitélio aparentemente normal.²⁶ Daí a importância do seguimento por longo prazo e a pesquisa de meios terapêuticos para reduzir essa ocorrência. Atualmente, dois grupos de drogas têm sido testados, os interferons (IFN) e os imunomoduladores.

Os IFN têm mostrado propriedades antivirais contra essas infecções.²⁷ O IFN beta mostrou-se mais efetivo e menos tóxico que os IFN alfa ou gama.²⁸ Os IFN têm sido usados em mulheres para tratamento de condilomas genitais e displasias associadas ao HPV. Frega et al.,²⁹ utilizando IFN beta intramuscular associado com timoestimulina, observaram remissão dos condilomas em 36,8% e nenhum efeito em 36,8% das pacientes. Welander et al.³⁰ erradicaram 44% das lesões usando IFN alfa intralesional e não tiveram recidivas até 19 semanas. Entretanto, esses produtos ainda não foram testados em doentes HIV-positivos com condilomas acuminados perianais.

Apesar da introdução dos inibidores da protease estar causando menos displasias, o número de recidivas continua semelhante²² por fatores que desconhecemos. Os IFN estão sendo usados como coadjuvantes no tratamento dessas lesões, principalmente o IFN beta, que parece ser o mais efetivo, mais barato e com menos efeitos colaterais. O objetivo do nosso estudo foi testar a efetividade do IFN beta em condilomas acuminados perianais de doentes HIV-positivos, quanto à redução das lesões verrucosas.

MÉTODO

Avaliamos prospectivamente 23 doentes HIV-positivos portadores de condilomas acuminados anais recidivantes. Todos eram homens com média de idade de 32,4 anos e estavam medicados com o coquetel de drogas anti-retrovirais. Ressecamos uma das lesões sob anestesia local para confirmação anátomo-patológica e para avaliar presença de displasia. O esquema de tratamento consistiu de três milhões de UI de interferon beta 1 recombinante, por via intramuscular, três vezes por semana, em dias alternados, por cinco semanas, sem outro tratamento específico para os condilomas. Orientamos comprimidos com 750 mg de paracetamol para minorar os efeitos colaterais.

Para avaliar a imunidade sistêmica fizemos a

média das últimas dosagens de linfócitos T CD4+, previamente ao tratamento, e comparamos com medidas realizadas 30 dias após o término da medicação. Comparamos, também, a massa verrucosa no período anterior ao esquema terapêutico, no dia da última aplicação, e depois de 30 dias. O exame constou de inspeção estática e dinâmica, toque retal e retoscopia, possibilitando o diagnóstico das lesões clínicas. As lesões foram fotografadas no início, no dia da última aplicação e 30 dias após o esquema para avaliar a área envolvida pela massa verrucosa. Consideramos reduzidas as lesões cujo tamanho diminuiu em 50% ou mais em relação ao inicial. Utilizamos o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher na análise estatística dos resultados, considerando o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Dez doentes (43,5%) referiram sintomas de febre, calafrios, mialgia, mal estar e cefaléia que cediam com analgésicos comuns e que persistiam entre três e quatro horas após aplicação do produto. Um doente apresentou quadro de inapetência que provocou desnutrição grave até o terceiro mês após o término do uso do produto. A reversão do estado clínico foi obtida com nutrição parenteral total.

O valor médio dos linfócitos T CD4+, antes do início do esquema terapêutico, variou de 64 a 900 e a média global foi de 370 células/mm³. No 30º dia após o término do tratamento, o número dessas células diminuiu em três doentes (13%), manteve-se estável em quatro (17,4%) e aumentou em 16 casos (69,6%). A média foi de 461 com extremos entre 44 e 944/mm³. Apesar do aumento de 24,6%, a análise estatística não mostrou diferença significativa.

No dia da última dose, os condilomas desapareceram em três (13%), reduziram em número e volume em 14 (61%) e permaneceram inalterados em seis doentes (26%). No 30º dia, oito doentes (34,8%) estavam sem lesões visíveis, 13 (56,5%) apresentavam redução da massa condilomatosa e em dois (8,7%) não houve resposta.

DISCUSSÃO

O IFN beta aplicado três vezes por semana, num total de nove injeções, mostrou eficácia, reduzindo em até 50% a área dos condilomas, com poucos sintomas colaterais, que incluem cefaléia e astenia.^{31,32} Já o IFN alfa pode ser indicado para condilomas, mas é caro, de

ação muito lenta e de difícil uso,²¹ tendo efeitos colaterais sistêmicos e taxa de recidiva elevada (50 a 85%).³³ Por esse motivo optamos pelo IFN beta.

Sintomas de mialgia, cefaléia e mal estar ocorreram em 43,5% dos nossos doentes, enquanto outros citaram índices de até 87% usando o mesmo esquema.^{34,35} Os sintomas tiveram a duração de três a quatro horas. Por esse motivo, orientamos aplicação da medicação à noite, antes de dormir, e os sintomas não foram mais relatados, provavelmente porque desapareceram durante o sono. Necrose cutânea foi ocasionalmente relatada, principalmente em lesões pequenas e limitadas,³⁶ motivo pelo qual decidimos pelo uso sistêmico e não intralesional, temendo provocar lesões dolorosas e de difícil cicatrização em doentes com imunodepressão.

O mecanismo de ação dos IFNs ainda não está bem definido. Acredita-se que não tenham apenas ação antiviral, mas que também induzam novos antígenos de superfície nas células infectadas, tornando-as mais reconhecíveis pelo sistema imunológico.²¹ Além disso, bloqueiam a ação dos oncogenes e estimulam a dos genes supressores de tumor, afetando a diferenciação

celular.²¹ Já quanto à provável ação contra o HIV, está descrito que o IFN beta aumenta a especificidade dos linfócitos T citotóxicos contra as células infectadas pelo HIV³⁷ e que determina diminuição da produção viral e aumento da vida média dos linfócitos T CD4+.³⁸ O mesmo observamos em nossa casuística, na qual o uso do produto elevou as dosagens dessas células em 24,6%, embora sem significância estatística.

O produto foi efetivo em 91,3% dos doentes, sendo que as lesões desapareceram em 34,8% e diminuíram em 56,5% até o 30º dia após o término do esquema terapêutico. Em mulheres soronegativas com infecção genital recidivante, a taxa de sucesso ficou entre 36,4% e 79%.^{29,34,39,40} Acreditamos que ao eliminar os condilomas não estamos erradicando a doença, pois os vírus continuarão presentes e as verrugas poderão reaparecer.

O intuito destes novos esquemas de tratamento não é apenas eliminar os condilomas, mas diminuí-los em número e volume, facilitando a ressecção cirúrgica, além de reduzir a taxa de recidivas.^{21,31,32}

Concluimos que o IFN beta 1 recombinante intramuscular foi efetivo na redução da massa verrucosa dos doentes HIV-positivos, portadores de condilomas acuminados perianais recidivantes.

SUMMARY: Objective: We decided to prescribe recombinant interferon-beta in 23 HIV-positive patients, male homosexuals with recurrent anal condylomata acuminata to know its efficiency in an immunological deficient population. **METHODS:** Three MIU of interferon-beta were intramuscularly administered three times weekly for five weeks. To evaluate systemic immunity, we calculated T CD4+ counts media before and compared to a new exam 30 days after therapy. We also compared tumors sizes in different times: before treatment, on the last dose day and 30 days after. **RESULTS:** Ten patients (43.5 percent) developed flu-like syndrome, during three or four hours after application, which subsided with paracetamol. One patient presented anorexia with severe malnutrition up to the third month after therapy. He got better with total parenteral nutrition. Warts disappeared in three patients (13 percent), reduced in number and size in 14 (61 percent) and remained the same in six (26 percent) up to the last dose day. On the 30th day after therapy, eight patients (34.8 percent) had no visible lesions, 13 (56.5 percent) showed decreasing number and size of verrucas and two (8.7 percent) had no response. Number of T CD4+ lymphocytes increased in 24.6 percent. **CONCLUSION:** We concluded that recombinant interferon-beta was effective in reducing recurrent anal condylomata acuminata of HIV-positive patients.

Key words: Anal condylomata acuminata; Anal Pappilomavirus infection; HIV infection; AIDS; Interferon.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Safavi A, Gottesman L, Dailey TH. Anorectal surgery in the HIV+ patient:update. **Dis Colon Rectum** 1991;34:299-304.
2. Nadal SR, Manzione CR, Galvão VM et al. Perianal diseases in HIV-positive patients compared with a seronegative population. **Dis. Colon Rectum**, 42:649-54, 1999.
3. Wexner SD, Smithy WB, Milson JW, Dailey TH: The surgical management of anorectal diseases in AIDS and pre-AIDS patients. **Dis Colon Rectum** 1986; 29:719-723.
4. Miles AJG, Mellor CH, Gazzard B et al. Surgical management of anorectal disease in HIV-positive homosexuals. **Br J Surg** 1990;77:869-871.
5. Beck DE, Jaso RG, Zajak RA: Surgical management of anal condylomata acuminata in the HIV-positive patient. **Dis Colon Rectum** 1990;33:180-183.

6. Kiviat N, Rompalo A, Bowden R et al.. Anal human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-seropositive and seronegative men. **J Infect Dis** 1990;162:358-361.
7. Levy AJ. Anal carcinoma. In, Levy AJ HIV infection and development of cancer. ASM Press. **Washington D.C.** 1994.
8. Metcalf AM, Dean T. Risk of dysplasia in anal condyloma. **Surgery** 1995;118:724-6.
9. Consten ECJ, Slors FJM, Noten HJ et al. Anorectal surgery in human immunodeficiency virus-infected patients: clinical outcome in relation to immune status. **Dis Colon Rectum** 1995;38:1169-1175.
10. Denis BJ, May T, Bigard MA, Canton P. Lésions anales et péri-anales au cours des infections symptomatiques par le VIH. Étude prospective d'une série de 190 patients. **Gastroenterol Clin Biol** 1992;16:148-154.
11. Holly EA, Whittemore AS, Aston DA et al. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids and smoking. **J Natl Cancer Inst** 1989;81:1726-1731.
12. Palefski J, Gonzales J, Greenblatt RM et al. Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV disease. **JAMA** 1990;263:2911-2916.
13. Ramanujam PS, Venkatesh KS, Barnett TC, Fietz MJ. Study of human papillomavirus infection in patients with anal squamous carcinoma. **Dis Colon Rectum** 1996;39:37-39.
14. Almeida Filho GL, Passos MRL, Lopes PC. Papilovirose humana (condiloma acuminado) In, Passos MRL, Doenças Sexualmente Transmissíveis. Ed Cultura Médica, Rio de Janeiro, 3ª ed., 1991 p.93-106.
15. Orkin BA, Smith LE. Perianal manifestations of HIV infection. **Dis Colon Rectum** 1992;35:310-314.
16. Carter PS, de Ruiter A, Whatrup C et al. Human immunodeficiency virus infection and genital warts as risk factors for anal intraepithelial neoplasia in homosexual men. **Br J Surg** 1995;82:473-474.
17. Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK et al. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. **AIDS** 1995;9: 1255-1262.
18. Modesto VL, Gottesman L. Doenças sexualmente transmitidas e manifestações anais da AIDS. **Clin Cir Am Norte** 1994;74:1501-1534.
19. Palefsky J, Holly, EA, Gonzales J et al. Natural history of anal cytologic abnormalities and papillomavirus infection among homosexual men with group IV HIV disease. **J AIDS** 1992;5:1258-1265.
20. Surawicz CM, Critchlow C, Sayer J et al. High grade anal dysplasia in visually normal mucosa in homosexual men: seven cases. **Am J Gastroenterol** 1995;90:1776-1778.
21. Baker GE, Tyring SK. Therapeutic approaches to papillomavirus infections. **Dermatol Clin** 1997;15:331-340.
22. Manzione CR, Nadal SR, Calore EE et al. Comportamento dos condilomas acuminados anais em portadores de HIV após a introdução dos inibidores da protease. **Rev bras Coloproct** 2000;20(supl1):62.
23. Nadal SR, Manzione CR, Horta SHC et al. Tratamento tópico dos condilomas acuminados perianais em doentes HIV+. **Rev bras Coloproct** 1999;19:79-82.
24. Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. **Lancet** 1985;1146-1148.
25. Jablonska S. – Traditional therapies for the treatment of condyloma acuminata. **Australas J. Dermatol** 1998;39(suppl.1P):2-4.
26. Brown DR, Fife KH. Human papillomavirus infections of the genital tract. **Med Clin North Am** 1990;74:1455-1485.
27. Dailey TH: Anorectal disease in AIDS. In, Wexner SD, Vernava III AM, Clinical Decision Making in Colorectal Surgery. New York, Igaku-Shoin, 1995.
28. Bonnez W, Oakes D, Bailey-Farchione A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of systemically administered interferon-alpha, -beta, or -gamma in combination with cryotherapy for the treatment of condyloma acuminatum. **J Infect Dis** 1995;171:1081-9.
29. Frega A, di Renzi F, Stentella P, Pachi A. Management of human papiloma virus vulvo-perineal infection with systemic beta-interferon and thymostimulin in HIV-positive patients. **Int J Gynaecol Obstet.** 1994; 44:255-8.
30. Welander CE, Homesley HD, Smiles KA et al. Intralesional interferon alpha-2b for the treatment of genital warts. **Am J Obstet Gynecol** 1990;162:348-54.
31. Bornstein J, Pascal B, Zarfati D et al. Recombinant human interferon-beta for condylomata acuminata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of intralesional therapy. **Int J STD AIDS** 1997;8:614-21.
32. Dinsmore W, Jordan J, O'Mahony C et al. Recombinant human interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata. **Int J STD AIDS** 1997;8:622-8.
33. Wiltz OH, Torregrosa M, Wiltz O. Autogenous vaccine: the best therapy for perianal condyloma acuminata? **Dis. Colon Rectum** 1995;38:838-41.
34. Gonzalez-Sanchez JL, Martinez-Chequer JC, Hernandez-Celaya ME, Barahona-Bustillos E, Andrade-Manzano AF. Randomized placebo-controlled evaluation of intramuscular interferon beta treatment of recurrent human papillomavirus. **Obstet Gynecol** 2001;97(4): 621-4.
35. Gurtubay I, Morales G, Gallego J, Martin E, Maravi E. Tolerance to interferon beta-1b amongst patients with remittent recurrent multiple sclerosis after more than one year of treatment. **An Sist Sanit Navar**

- 1998;21(1):15-9.
36. Yang CH, Chen CH, Chan HL. Skin necrosis following a recombinant interferon-beta-1b injection. **Chang Gung Med J** 2002;25(11):774-7.
37. Hadida F, De Maeyer E, Cremer I et al. Acquired constitutive expression of interferon beta after gene transduction enhances human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T lymphocyte activity by a RANTES-dependent mechanism. **Hum Gene Ther** 1999;20:1803-10.
38. Vieillard V, Cremer I, Lauret E et al. Interferon beta transduction of peripheral blood lymphocytes from HIV-infected donor increases Th1-type cytokine production and improves the proliferative response to reclin antigens. **Proc Natl Acad Sci U S A** 1997; 94:11595-600.
39. De Aloysio D, Miliffi L, Iannicelli T, Penacchioni P, Bottiglioni F. Intramuscular interferon-beta treatment of cervical intraepithelial neoplasia II associated with human papillomavirus infection. **Acta Obstet Gynecol Scand** 1994;73(5):420-4.
40. Olmos L, Vilata J, Rodriguez Pichardo A, Lloret A, Ojeda A, Calderon MD. Double-blind, randomized clinical trial on the effect of interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata. **J STD AIDS** 1994;5(3):182-5.

Endereço para correspondência:

Dr. Sidney Roberto Nadal
Rua Dr. Virgilio de Carvalho Pinto, 381 / 23
05415-030 - São Paulo - SP
E-mail: srnadal@terra.com.br