

Aplicações do Interferon no Tratamento das Infecções Virais Sexualmente Transmissíveis

Omar Lupe da Rosa Santos ¹

Marcia Ramos e Silva ²

Os interferons (IFN) são um grupo de substâncias de grande potencial terapêutico, devido às suas propriedades antivirais e anti-proliferativas em células neoplásicas, além dos profundos efeitos no sistema imunológico¹. Os IFN são o protótipo de um grupo de substâncias de funções similares, conhecidas como citocinas, capazes de regular múltiplas funções intra e intercelulares^{2,3}. Tais substâncias foram inicialmente identificadas em meios de cultura contendo células infectadas por vírus. O efeito de inibição da replicação viral gerou o termo "interferon"⁴.

Os IFN têm uma importante participação na defesa antiviral⁵, no controle da proliferação de diversos clones de células neoplásicas⁵, no controle do crescimento e diferenciação celular⁶, na expressão de moléculas de membranas e na proliferação e maturação de linfócitos⁷.

Os IFN são classificados em três subtipos básicos: IFN- α e o IFN- β estão intimamente relacionados e encontram-se agrupados no cromossomo 9. São produzidos por leucócitos, fibroblastos e células epiteliais^{2,8}. Sua função primordial é regular o crescimento das células normais e neoplásicas, controlando o processo de metastatização⁹. O IFN- γ relaciona-se ao cromossomo 12, sendo codificado por linfócitos^{2,10}. Funciona principalmente como um imunomodulador, ativando a função macrofágica, estimulando a diferenciação de linfócitos T citotóxicos e células *natural killer*, além de ativar a população de linfócitos B na produção de IgG^{9,11}.

A produção dos IFN é estritamente controlada e a expressão dos seus genes codificadores é reprimida. Os IFN podem ser detectados, no entanto, em diversos tecidos humanos mesmo na ausência de qualquer estímulo específico^{2,3}. Esta produção "fisiológica" do IFN exerce importante função na repressão da replicação viral e neoplásica, ausente em cobaias tratadas com anticorpos contra o IFN- α e o IFN- β ⁵.

INTERFERON- α

A família do IFN- α é formada por cerca de quinze diferentes proteínas, que funcionam sinergicamente. Existem diversos tipos de IFN- α recombinantes (rIFN- α) disponíveis comercialmente para uso clínico, obtidos pela estimulação de células linfoblásticas pelo vírus Sendai inativado². No Brasil, tais medicamentos encontram-se liberados apenas para a terapêutica da leucemia de células pilosas ("hairy-cell" leukemia). O roferon-A[®] é composto pelo rIFN- α 2a purificado, um subtipo de IFN dotado de destacada capacidade

antiproliferativa celular. O intron-A[®] é composto pelo subtipo rIFN- α 2b, obtido de cepas de "Escherichia coli" hibridizada com um gene humano capaz de sintetizar o produto. A dosagem de IFN- α preconizada é de 2 milhões de UI/m² de superfície corporal, fracionada em três doses semanais.

Quadros de reação anafilática como urticária, angioedema e crises de broncoespasmo, já foram relatadas^{12,13}. Febre, adinamia, mialgia e cefaléia parecem ser comuns durante a terapêutica com o IFN- α , regredindo dentro das primeiras 72 horas. Dosagens superiores a 10 milhões de UI/dia associam-se com o desenvolvimento de anormalidades da função hepática, hipotensão arterial, arritmias cardíacas e parestesias^{8,14,15}.

A Tabela 1 sintetiza as possíveis indicações dermatológicas do IFN- α . O uso racional dos IFN em doenças de etiologia viral baseiam-se nos seus efeitos antivirais *in vitro*. A administração subcutânea do rIFN- α acelera a regressão do quadro cutâneo de herpes simples e permite uma redução do número de recorrências¹². O uso tópico da substância proporciona resultados semelhantes¹⁶. Levin e cols.¹⁷ demonstraram, no entanto, que o IFN- α não apresentou vantagens quando comparado ao aciclovir, no tratamento da primo infecção herpética.

O IFN- α é utilizado no tratamento das infecções pelo papilomavírus humano (HPV). A administração subcutânea ou intralesional do rIFN- α produz uma remissão total das lesões cutâneas em 30% a 80% dos casos^{15,18}. A citocina parece ser especialmente útil no controle das recidivas e no tratamento das cepas de HPV com maior potencial oncogênico².

INTERFERON- β

O IFN- β é uma glicoproteína secretada, por fibroblastos, composta por 166 aminoácidos^{2,4}. As tentativas de produzir compostos recombinantes desta citocina reduziram sua ação antiproliferativa e antiviral. O frone[®] é composto pelo rIFN- β . Pode ser utilizado por via tópica ou intra-lesional, na dosagem de 2 milhões de UI/dia, por 10 dias consecutivos. Os baixos níveis séricos do IFN- β reduzem a incidência de efeitos colaterais².

A Tabela 2 demonstra as múltiplas indicações desta citocina. O rIFN- β acelera a cicatrização das lesões de herpes simples, de forma similar ao rIFN- β ¹⁹. O tratamento do HPV parece ser mais vantajoso com o rIFN- β , havendo remissão completa em 81% dos casos²⁰.

INTERFERON- γ

O IFN- γ distingue-se dos demais tipos de IFN por suas propriedades físico-químicas e seus efeitos biológicos. A cadeia polipeptídica do IFN- γ é mais curta, contando com 143 aminoácidos². Liga-se a um receptor próprio, que não apresenta semelhanças estruturais com os receptores dos outros IFN. Estudos farmacocinéticos^{10,21} revelaram que a meia-vida

Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Medicina (Área: Dermatologia) - Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ)

1 Mestrando

2 Professora Adjunta

desta citocina é de 30 minutos, após sua administração endovenosa ou intramuscular.

Existem diversos estudos avaliando a resposta das dermatoviroses ao IFN- γ , com resultados contraditórios. Gross e cols.²² observaram regressão total de lesões de condiloma acuminado em 60% dos casos (Quadro 3). Diversos autores^{23, 24}, no entanto, obtiveram índices de cura entre 10 e 30%, utilizando doses subcutâneas de 200 μ g/dia, por três semanas. Brzoska e cols.²⁵ não observaram qualquer tipo de resposta do HPV à citocina. O herpes simples não responde ao tratamento com o IFN- γ ²⁶.

A depleção da população e das funções linfocitárias na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) poderiam sugerir um efeito benéfico do IFN- γ na terapêutica da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Estudos preliminares utilizando o IFN- γ recombinante (rIFN- γ) demonstraram, no entanto, uma rápida progressão da doença e do sarcoma de Kaposi em pacientes tratados com esta citocina²⁷.

QUADRO 1

Indicações Terapêuticas do α -Interferon

Infecções virais

Herpes simples
Herpes zoster
Infecção pelo HPV

Neoplasias cutâneas

Micose fungoíde
Sarcoma de Kaposi associado ao vírus da imunodeficiência humana
Melanoma maligno
Carcinoma basocelular
Carcinoma espinocelular

Dermatoses inflamatórias

Doenças de Behcet
Psoríase
Eczema atópico

QUADRO 2

Indicações Terapêuticas do β -Interferon

Infecções virais

Herpes simples
Infecção pelo HPV

Neoplasias cutâneas

Melanoma maligno
Carcinoma espinocelular
Metástases cutâneas

QUADRO 3

Indicações Terapêuticas do γ -Interferon

Infecções virais

Herpes zoster
Infecção pelo HPV
Neoplasias cutâneas
Carcinoma basocelular
Micose fungoíde

Dermatoses inflamatórias

Artrite psoriásica e psoríase vulgar
Eczema atópico

Doença de Behcet

Colagenoses

Esclerodermia

Lupus eritematoso

Outras infecções

Hanseníase

Leishmaniose tegumentar

Referências Bibliográficas

- Krikwood, J.M.; Einhoff, M.S. Interferons in the treatment of human cancer. *J. Clin. Oncol.* 2: 336-339, 1984.
- Stadler, R.; Ruszczak, Z. Interferons - New additions and indications for use. *Derm. Clin.*, 11(1): 187-199, 1993.
- Lugert, T.A.; Schwarz, T. Evidence for epidermal cytokine network. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 100-105, 1990.
- Landlow, R.K. The interferons - a clinician's view. *Derm. Clin.*, 6(4): 569-574, 1988.
- Greenway, H.T.; Comell, R.C.; Tanner, D.J.; et al. Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 15: 437-439, 1986.
- Granstein, R.D.; Flotte, T.J.; Amento, E.P. Interferons and collagen production. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 75-80, 1990.
- Ruszczak, Z.; Detmar, M.; Imcke, E.; et al. Effects of rIFN-alpha, beta and gamma on the morphology, proliferation and cell surface antigen expression of human dermal microvascular endothelial cells in vitro. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 693-698, 1990.
- Galbraith, G.M.P. Therapeutic immunomodulation. *Derm. Clin.*, 6(4): 561-568, 1988.
- Ruszczak, Z.; Detmar, M.; Imcke, E.; et al. rIFN-alpha, rIFN-beta and rIFN-gamma induce immunophenotypic and ultrastructural alterations in human dermal microvascular endothelial cells in vitro. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 486-488, 1990.
- Balkwill, F.R. Interferons. *Lancet*, 1: 1060-1065, 1989.
- Krasagakis, K.; Garbe, C.; Krüger, S.; et al. Effects of interferons on cultured human melanocytes in vitro: interferon-beta but not alpha or gamma inhibits proliferation and all interferons significantly modulate the cell phenotype. *J. Invest. Dermatol.*, 97: 364-367, 1991.
- Pazin, G.J.; Hager, J.H.; Armstrong, J.A.; et al. Leukocyte interferon for treating first episode of genital herpes in women. *J. Infect. Dis.*, 156: 891-895, 1987.
- Duschetz, P.; Schwarz, T.; Soyer, P.; et al. Treatment of herpes zoster. Recombinant alpha interferon versus acyclovir. *Int. J. Dermatol.*, 27: 4-10, 1988.
- Lassus, A.; Bergelin, I.; Paloranta, A.; et al. Efficacy of interferon and placebo in the treatment of the recurrent genital herpes: a double blind trial. *Sex. Transm. Dis.*, 14: 185-189, 1987.
- Vance, J.C.; Bart, B.J.; Hansen, R.C.; et al. Intralesional recombinant alpha-2 interferon for the treatment of patients with condylomata acuminata or verruca plantaris. *Arch. Dermatol.*, 122: 272-275, 1986.
- Glezerman, M.; Lunenfeld, E.; Cohen, V.; et al. Placebo controlled trial of topical interferon in labial and genital herpes. *Lancet*, 1: 150-155, 1988.
- Levin, M.J.; Judson, E.N.; Eron, L.; et al. Comparison of intramuscular recombinant alpha interferon (rIFN-2a) with topical acyclovir for the treatment of first-episode herpes genitalis and prevention of recurrences. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33: 649-652, 1989.
- Reichman, R.C.; Oakes, D.; Bonnez, A.; et al. Treatment of condylomata acuminatum with three different interferons administered intralesionally. *Ann. Intern. Med.*, 108: 675-677, 1988.
- Uyeno, K.; Yasuno, H.; Niimura, M.; et al. Clinical trial of rIFN-beta on herpes zoster in immunocompromised patients. *J. Invest. Dermatol.*, 93: 583-585, 1989.
- Niimura, M. Application of beta-interferon in virus-induced papillomas. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 149-151, 1990.
- Mahrle, G.; Schultze, H.J. Recombinant interferon gamma (rIFN-gamma) in dermatology. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 132-139, 1990.
- Gross, G.; Roussaki, A.; Pfister, H. Low doses of systemically administered recombinant interferon gamma effective in the treatment of genital warts. *J. Invest. Dermatol.*, 90: 242-245, 1988.
- Zachariae, H.; Thestrup-Pedersten, K. Interferon alpha and etretinate combination treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 206-210, 1990.
- Zouboulis, C.C.; Stadler, R.; Ikenberg, H. Systemic recombinant interferon-gamma for the treatment of condylomata acuminata. *J. Invest. Dermatol.*, 93: 586-589, 1989.
- Brzoska, J.; Ober, H.J. Immunomodulatory functions of interferon gamma in the therapy of rheumatoid arthritis and genital warts. *J. Interf. Res.*, 9: 213-216, 1989.
- Gross, G.; Roussaki, A.; Papendick, U. Efficiency of interferons on Bowenoid papulosis and other precancerous lesions. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 152-155, 1990.
- Ganser, A.; Brücher, W.; Brodt, H.R.; et al. Treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma with recombinant gamma interferon. *Oncologie*, 9: 163-166, 1986.

Endereço para correspondência:

Omar Lúpi da Rosa Santos - Rua Botucatu, 71 - Grajaú
20541-340 - Rio de Janeiro - RJ