
SISTEMATIZAÇÃO DO ATENDIMENTO DOS PORTADORES DE INFECÇÃO PERIANAL PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV)

SIDNEY ROBERTO NADAL – TSBCP
CARMEN RUTH MANZIONE – TSBCP
SÉRGIO HENRIQUE COUTO HORTA – TSBCP
EDENILSON EDUARDO CALORE

NADAL SR, MANZIONE CR, HORTA SHC, CALORE EE. Sistematização do Atendimento dos Portadores de Infecção Perianal pelo Papilomavirus Humano (HPV). *Rev bras Coloproct*, 2004;24(4):322-328.

RESUMO: O condiloma acuminado anogenital foi a doença sexualmente transmissível mais diagnosticada no Brasil durante o período de 1998 a 2001. Sua incidência vem aumentando nos últimos anos, associada ao AIDS. O diagnóstico na maioria das vezes é clínico e o diagnóstico de certeza é dado pela presença do vírus nos tecidos. Muitos doentes são resistentes ao tratamento e apresentam elevada incidência de recidivas. Pode haver associação com displasias e neoplasias, principalmente em imunodeprimidos, o que ocorre em cerca de 30% dos casos. É também descrita a possibilidade de progressão para carcinoma invasivo. Nosso objetivo é apresentar algoritmo de tratamento e seguimento de portadores de infecção perianal pelo HPV para redução das recidivas e controle da evolução para carcinoma invasivo. As verrugas regrediram totalmente em 37,2% e diminuíram em tamanho e número em 43,1% dos casos com o tratamento tópico. Essa diminuição facilitou a operação e a recuperação do doente. O tratamento foi inútil em outros 19,6%. As taxas de recidiva atingiram 51% em até seis meses. O tratamento das lesões recidivadas foi semelhante ao do pré-operatório. O tratamento clínico tópico não teve efeito em 42% dos pacientes, que necessitaram de reintervenção cirúrgica. O exame histológico mostrou NIA de baixo grau em 81,44% e NIA de alto grau de malignização em 18,56% dos doentes. No seguimento, não observamos evolução para carcinoma invasivo. Realizamos a anoscopia com ampliação de imagens após a cicatrização das verrugas perianais e na ausência de lesões clínicas e a cada seis meses até que três resultados negativos consecutivos. Notamos lesão subclínica em um quarto dos doentes. Em caso de recidiva, voltamos ao protocolo inicial. Drogas imunoterápicas podem ser usadas na doença crônica e recidivante. A experiência adquirida no manejo de doentes portadores de condilomas acuminados perianais permitiu a aplicação do presente algoritmo de tratamento.

Unitermos: Infecção pelo HPV; condiloma acuminado; neoplasia intraepitelial anal.

INTRODUÇÃO

O condiloma acuminado anogenital é causado pelo Papilomavírus humano (HPV),¹⁻³ agente que tem tropismo pelas células da camada basal dos epitélios. Foi a doença sexualmente transmissível mais diagnosticada no Brasil, tanto em homens (39,6%) como em mulheres (21%), durante o período de 1998 a 2001. Sua incidência vem aumentando nos últimos

anos, associada ao AIDS,³⁻⁷ variando de 15,7 a 62%, na literatura especializada.⁸⁻¹¹ A afecção aparece em qualquer idade, sendo mais comuns entre os jovens,¹² provavelmente quando a atividade sexual é maior.

O diagnóstico na maioria das vezes é clínico. Apresentam aspecto macroscópico característico constituído por lesões papilares, geralmente múltiplas, que podem coalescer formando grandes tumores vegetantes.¹³ Microscopicamente, têm bordas bem definidas, constituídas por epitélio escamoso pluriestratificado, acantótico, com alongamento de cones epiteliais, que por vezes se dispõem sobre pedúnculo de tecido fibroconjuntivo. Caracteristicamente, a hiperplasia da camada basal é mínima ou inexistente e o número de mitoses é normal. A camada

Trabalho realizado no Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo.

Recebido em 04/11/2004

Aceito para publicação em 13/01/2005

malpighiana apresenta maturação ordenada. Outras vezes, observam-se células epiteliais de citoplasma volumoso, claro e com núcleos irregulares, ou por vezes picnóticos, denominadas coilócitos.¹⁴ Nas lesões planas, a acantose pode ser mínima ou inexistente, dificultando o diagnóstico que nessas situações é feito pela presença de coilócitos no epitélio de revestimento. O diagnóstico de certeza é dado pela presença do vírus nos tecidos.

Técnicas especiais como imunohistoquímica, captura híbrida, hibridização *in situ* e reação em cadeia da polimerase (PCR), podem evidenciar o HPV em até 75% dos casos. Por isso, a ausência do vírus por esses métodos não permite descartar o diagnóstico de condiloma viral.¹⁵

Apresentam características especiais em imunodeprimidos. São mais agressivos e difíceis de controlar, embora os tipos virais sejam os mesmos da população em geral.¹⁶ Têm crescimento rápido,^{8,17} podendo alcançar tamanho extraordinário e invadir a mucosa.⁸ São resistentes ao tratamento medicamentoso tópico^{8,11} e apresentam alta incidência de recidivas.^{11,18} Em doentes HIV-positivos, a associação com displasias, atualmente conhecidas como neoplasias intraepiteliais anais (NIA), e neoplasias ocorrem em cerca de 30% dos doentes.^{1,2,4,5,17,19-21} É também descrita a possibilidade de progressão de carcinoma “*in situ*” para invasivo² e a maioria ocorreria na zona de transição do canal anal.²²

Existem diversas modalidades de tratamento incluindo medicações tópicas, criocirurgia, excisão cirúrgica e fulguração.^{8,23} Dentre as medicações de uso tópico, o ácido tricloroacético (ATA) é eficaz em lesões de mucosa, porém tem limitações em pele queratinizada, onde a aplicação provoca ardor intenso.²³ O 5-fluorouracil (5-FU), apesar da eficácia, causa desconforto, inflamação e, por ser teratogênico, deve ser evitado em gestantes.²³ O uso da podofilina é padronizado e seguro, todavia, não deve ser aplicado em mucosas, pois pode ser tóxico, se absorvido, nem utilizado em gestantes, pelo efeito teratogênico.²³ Em doentes imunodeprimidos com verrugas grandes e multicêntricas o tratamento tópico geralmente falha e a fulguração é o tratamento de escolha por minimizar a perda tecidual.²⁴ A ablação cirúrgica (eletrocoagulação, excisão, laserterapia) controla a doença, porém, tratamento local ou nenhum tratamento pode ser indicado.²⁴

Os artigos da literatura revista apresentaram conclusões conflitantes a respeito da efetividade do tratamento dos condilomas perianais com substâncias tópicas. Enquanto essas são inicialmente indicadas por

alguns autores,^{8,16} a ablação cirúrgica é considerada como a terapia de escolha por outros.^{1,18,25} De qualquer forma, a maior preocupação é evitar as recidivas e o aparecimento de neoplasias. Nosso objetivo é apresentar algoritmo de tratamento e seguimento de portadores de infecção perianal pelo HPV (Quadro-1) para redução das recidivas e controle da evolução para carcinoma invasivo.



Quadro 1

MÉTODOS

Embora o aspecto macroscópico dos condilomas acuminados perianais seja típico, optamos por ressecar uma das lesões para confirmação histológica e avaliar a presença de atipias. Examinamos também a área genital e a orofaringe para detectar doença à distância.

O tratamento consiste, inicialmente, de aplicações semanais de podofilina a 25%, em vaselina sólida, nas lesões da margem anal e de ácido tricloroacético (ATA) a 95% nos condilomas localizados acima da linha pectínea. Utilizamos esse esquema em todos os doentes, mesmo naqueles com

verrugas volumosas e com indicação de tratamento cirúrgico. Avaliamos os doentes após a quarta aplicação. As verrugas remanescentes são tratadas com ressecção e/ou eletrofulguração. Todo o tecido retirado é enviado para exame histológico.

O seguimento é mensal e até o sexto mês, após erradicação das verrugas, período após o qual a frequência de recidivas é pequena. Fazemos anuscopia com magnificação de imagem (AMI) nos doentes sem lesões visíveis logo ao término do tratamento tópico ou da cicatrização das feridas operatórias e no sexto mês. Não havendo recidiva após esse período, os retornos são trimestrais até dois anos. Repetimos a AMI a cada seis meses. Cauterizamos as lesões subclínicas encontradas, sob anestesia local. Após esse período, nas lesões de baixo grau e sem evidência de lesão o acompanhamento não é mais necessário. Nas lesões de alto grau, na ausência de lesões visíveis, repetimos a AMI anualmente pelo risco de aparecimento de carcinoma invasivo.

Em caso de recidiva, voltamos ao protocolo inicial. Drogas imunoterápicas podem ser usadas na doença crônica e recidivante.

RESULTADOS

O exame para pesquisar lesões à distância revelou condilomas na cavidade oral em 16% dos casos, no pênis de 24% dos homens e nos genitais externos de 80% das mulheres. As aplicações de podofilina foram eficazes em 48,9% dos casos e de ATA, em 33,3%. Em 17,1% das vezes, as lesões da margem anal sumiram, persistindo as do canal anal. As verrugas regrediram totalmente em 37,2% e diminuíram em tamanho e número em 43,1% de 105 doentes estudados prospectivamente. Constatamos diminuição do número e tamanho dos condilomas, o que posteriormente facilitou a operação e a recuperação do doente. O tratamento foi inútil em outros 19,6%.

Os doentes operados tiveram cicatrização completa em até 90 dias. Durante o acompanhamento ambulatorial observamos recidivas de 51% em até seis meses. O tratamento das lesões recidivadas foi semelhante ao do pré-operatório. O tratamento clínico tópico não teve efeito em 42% dos pacientes, que necessitaram de reintervenção cirúrgica. Todos estavam nas fases mais avançadas da AIDS.

O exame anatomo-patológico das peças cirúrgicas mostrou NIA de baixo grau (NIAB) em 81,44% e NIA de alto grau de malignização (NIAA)

em 18,56% dos doentes. As incidências foram semelhantes quando comparamos doentes com e sem imunodepressão.

Temos realizado a anuscopia com ampliação de imagens, empregando o colposcópio convencional. Avaliamos o períneo, a pele perianal e o canal anal, utilizando o ácido acético a 5% e complementando com azul de toluidina, quando necessário. Indicamos o exame após a cicatrização das verrugas perianais e na ausência de lesões clínicas. Repetimos o exame a cada seis meses até que três resultados consecutivos sejam negativos. Cauterizamos, sob anestesia local, as lesões encontradas. Não solicitamos exame histológico para os doentes em seguimento, pois o achado não modificará a conduta. Nas lesões extensas, optamos pelo esquema de produtos tópicos.

No seguimento dos portadores de condilomas com NIAA não observamos recidivas com o mesmo padrão de atipias nem evolução para carcinoma invasivo.

Dos agentes imunoterápicos, tivemos oportunidade de realizar estudo com IFN beta em portadores de AIDS. O tratamento consistiu de 15 doses de três milhões de unidades por via intramuscular em dias alternados. 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 significante.

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%). Após 30 dias, oito doentes (34,8%) estavam sem lesões visíveis, 13 (56,5%) apresentavam redução da massa condilomatosa em mais de 50% do tamanho inicial e em dois (8,7%) não houve resposta. 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.

DISCUSSÃO

Devido à ação corrosiva do ATA, caso o doente refira dor, aplicamos solução de bicarbonato de sódio a 10% que confere pronto alívio. Metade dos doentes

em que usamos podofilina queixaram de ardor perianal de intensidade fraca a moderada durante dois ou três dias, somente após a primeira aplicação. Como o produto tem ação exfoliativa, o sintoma é esperado, sendo aliviado com pomadas de óxido de zinco e vitaminas A e D.

Optamos pelo tratamento com tópicos em todos os casos, mesmo naqueles com indicação de operação. A efetividade desse tratamento foi de 43%. Observamos que, além de diminuir o tamanho e número das lesões, o período livre de recidivas duplicou.²⁶ Esse procedimento diminuiu a incidência de recidivas de 76 para 51%, até o sexto mês pós-tratamento.²⁶ O seguimento é mensal e até o sexto mês, após erradicação das verrugas, período após o qual a frequência de recidivas é menor. Fazemos AMI nos doentes sem lesões visíveis logo ao término do tratamento tópico ou da cicatrização das feridas operatórias e no sexto mês. Temos notado que 25% dos doentes têm doença subclínica. Nos condilomas com NIAA, na ausência de doença clínica, após os dois anos de seguimento inicial, repetimos a AMI anualmente pelo risco de aparecimento de carcinoma invasivo. Em nossa experiência, esse fato não ocorreu em seguimento de até 12 anos.

O método do PCR, realizado em lâminas obtidas de condilomas em blocos de parafina, revelou que 69,2% deles foram causados por tipos não oncogênicos (6, 11 e 53). Quando avaliamos o tipo do HPV e o grau de NIA, observamos que tanto os tipos oncogênicos como os não oncogênicos foram responsáveis por NIAA. Os condilomas recidivaram, até o sexto mês de pós-operatório, em 51% dos doentes. A análise estatística dos dados revelou que nem o grau de imunodepressão e nem os diferentes tipos virais determinaram maior ou menor incidência de recidiva dos condilomas. Entretanto, as verrugas com NIAA apresentaram maior incidência de recidivas que as com NIAB. Também, não observamos evolução para carcinoma invasivo, o que talvez tenha ocorrido pela eficácia do tratamento e seguimento realizados, impedindo que as lesões progredissem. A presença de NIAA e os estádios avançados de imunodepressão são fatores de risco para a recidiva dos condilomas acuminados perianais e não para sua evolução para carcinoma invasivo.²⁷

Apesar da introdução dos inibidores da protease reduzir a incidência de displasias em doentes HIV-positivos, o número de recidivas continua semelhante^{27,28} por fatores que desconhecemos.

Revisando a literatura, encontramos índices de reincidência entre 10 e 88%, dependendo do tratamento instituído.^{2,18,23,29-31} Entretanto, é difícil diferenciar as recidivas verdadeiras dos casos de reinfecção.^{2,31} Há os que associaram as recidivas à presença de infecções latentes pelo HPV em epitélio aparentemente normal.³² Daí, a importância do seguimento por longo prazo, da AMI e da pesquisa de meios terapêuticos para reduzir essa ocorrência. Acreditamos que ao eliminar os condilomas não estamos erradicando a doença, pois os vírus persistem em sua forma latente e as verrugas poderão reaparecer.

Drogas imunoterápicas podem ser usadas. Obtivemos sucesso com interferon beta intramuscular na doença crônica e recidivante, com desaparecimento ou diminuição de mais que 50% das lesões em 91% dos casos.³³ 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.^{34,35} Frega et al.,³⁶ 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.³⁷ erradicaram 44% das lesões usando IFN alfa intralesional e não tiveram recidivas até 19 semanas.

Outras substâncias imunomoduladoras podem ser usadas. Drogas imunomoduladoras e antivirais, imiquimod e cidofovir, estão sendo testadas quanto a sua efetividade, tanto como as vacinas terapêuticas para o HPV.³⁸

O cidofovir é um nucleosídeo análogo da desoxicitidina com atividade antiviral contra vários DNA vírus, incluindo herpes, pox e papilomavírus.^{39,40} Sua aplicação tópica na forma de creme a 1% em condilomas acuminados perianais mostrou eficácia na maioria dos doentes HIV-positivos, determinando longos períodos livres de recidiva.^{39,40} Os mesmos autores relataram reações de pele como inflamação e erosão, sensação de queimação. Hiperpigmentação pós-inflamatória e alopecia transitória foram observados nos locais de aplicação do produto. Todavia, não ocorreram efeitos colaterais sistêmicos.

Agentes da família da imidazoquinolina como o imiquimod e o resiquimod, medicações tópicas imunoterápicas e imunoestimulantes, atuam pela indução da secreção de citocinas pelos monócitos e macrófagos (interferon-alfa, interleucina-12 e fator de necrose tumoral-alfa).⁴¹ A melhora da imunidade local e a indução da imunidade celular controlam as doenças

provocadas por vírus, incluído o HPV. A eficácia do imiquimod tem sido comprovada em verrugas anogenitais.⁴²

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.^{23,38,43}

Em nossa experiência com realização da AMI, notamos a presença de lesão subclínica em um quarto dos doentes que considerávamos livres de lesões clínicas. Acreditamos que com esse esquema estaremos retardando o aparecimento de doença clínica. Orientamos que os doentes com verrugas genitais sejam submetidos ao exame da região perianal para detecção e tratamento de lesões subclínicas. Nesses casos, realizaremos biópsias para diagnóstico de certeza.

Em estudo recente, Byars et al.⁴⁴ encontraram o DNA do HPV em 12,2% das neoplasias anais, todas "in situ", e 3,5% de lesões "in situ" (NIAa) em portadores de lesões anais provocadas pelo HPV. Observamos apenas um carcinoma invasivo em 1253 portadores de condilomas acuminados perianais, num total de 0,07%. Até o ano de 1996, antes da aprovação dos inibidores de protease para tratamento da AIDS,

tínhamos 26,4% de NIAA e posteriormente a essa data, a incidência diminuiu para 3,6%, mostrando a importância da imunidade sistêmica na gênese dessas lesões.

Avaliando a literatura, notamos a existência de alguns fatores de risco para o aparecimento do câncer: a imunodepressão provocada pelo HIV, associação com infecção pelo HPV, a presença dos linfócitos T CD4+ abaixo de 100/mm³, a carga viral HIV elevada, que sugere tratamento ineficaz ou ausente e denota imunodepressão iminente, e a presença de displasias.^{20,45,46}

Muito há ainda para descobrir em relação à infecção anorretal pelo HPV. Talvez o mais importante seja definir os mecanismos pelos quais o HPV leve ao câncer e a forma de evitá-lo. Todavia, aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento ainda merecem estudos. Temos insistido fazê-los em doentes HIV-positivos, pois a imunodepressão faz que a evolução da infecção pelo HPV tenha rumos diferentes.

A experiência adquirida no manejo de doentes portadores de condilomas acuminados perianais permitiu a aplicação do presente algoritmo de tratamento.

SUMMARY: Anogenital condylomata acuminata was the transmitted sexually disease most diagnosed in Brazil from 1998 to 2001. Its incidence is increasing in the last years, associated to AIDS epidemic. Macroscopic lesion is typical and diagnosis is confirmed by virus presence in contaminated tissues. Some patients have resistance to topical drugs and recurrence has elevated incidence. Association with displasia and neoplasia may occur in 30 percent of patients, mainly in immunosuppressed ones. The possibility of evolution to invasive carcinoma has been reported. The aim of this article is to present our treatment and follow-up algorithm for HPV anal infection, to reduce recurrence and avoid transformation to invasive carcinoma. Warts disappeared in 37.2 percent and decreased in number and size in 43.1 percent of patients with topics. This therapy was ineffective in 19.6 percent. Reduction of warts in number and size facilitated surgery and post-operative period. Recurrence index was 51 percent up to the sixth month. Treatment of the recurred lesions was the same. New topical treatment had no effects in 42 percent of patients that needed other surgical resection. Histological examination revealed low grade AIN in 88.44 percent and high grade AIN in 18.56 percent of patients. We did not note development of invasive carcinoma in the follow-up. We did image amplified anoscopy after treatment when clinical disease was absent, and each six months until three consecutive examinations were negative. We observed subclinical lesion in 25 percent of patients. When recurrences appeared, the same scheme was used. Immunotherapeutic drugs can be used in chronic and recurring disease. The experience acquired with patients with anal condylomata acuminata allowed us to apply the present treatment and follow-up algorithm.

Key words: HPV infection; anal condylomata acuminata; anal intraepithelial neoplasia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Miles AJG, Mellor CH, Gazzard B, Allen-Mersh TG, Wastell C. Surgical management of anorectal disease in HIV-positive homosexuals. **Br J Surg**, 1990;77: 869-71.
02. Modesto VL, Gottesman L. Sexually transmitted diseases and anal manifestations of AIDS. **Surg Clin North Am**, 1994;74:1433-64.
03. Palefsky J, Holly, EA, Gonzales J, Lamborn K, Hollander H. Natural history of anal cytologic abnormalities and

- papillomavirus infection among homosexual men with group IV HIV disease. **J AIDS**, 1992;**5**:1258-65.
04. Carter PS, de Ruiter A, Whatrup C, Katz DR, Ewings P, Mindels A, Northover JMA. Human immunodeficiency virus infection and genital warts as risk factors for anal intraepithelial neoplasia in homosexual men. **Br J Surg**, 1995;**82**:473-4.
 05. Metcalf AM, Dean T. Risk of dysplasia in anal condyloma. **Surgery**, 1995;**118**:724-6.
 06. Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ. - Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids and smoking. **J Natl Cancer Inst**, 1989; **81**:1726-31.
 07. Breese PL, Judson FN, Penley KA, Douglas JM Jr. Anal human papillomavirus infection among homosexual and bisexual men: prevalence of type-specific infection and association with human immunodeficiency virus. **Sex Transm Dis**, 1995;**22**:7-14.
 08. Safavi A, Gottesman L, Dailey TH. Anorectal surgery in the HIV+ patient:update. **Dis Colon Rectum**, 1991;**34**:299-304.
 09. 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**:148-54.
 10. Nadal SR, Manzione CR, Galvão VM, Salim VR, Speranzini MB. Perianal diseases in HIV-positive patients compared with a seronegative population. **Dis Colon Rectum** 1999;**42**:649-54.
 11. Orkin BA, Smith LE. - Perianal manifestations of HIV infection. **Dis Colon Rectum**, 1992;**35**:310-14.
 12. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Am J Med**, 1997;**102**:3-8.
 13. 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.
 14. Owen DA, Kelly JK. Diseases of the anus. **In**, Owen DA, Kelly JK. Atlas of Gastrointestinal Pathology. WB Saunders Co. Philadelphia, 1992. pp.185-94.
 15. Calore EE, Nadal SR, Manzione CR, Cavaliere MJ, Vilela Almeida L, Villa LL. Expression of Ki - 67 can assist in predicting recurrences of low-grade anal intraepithelial neoplasia in AIDS. **Dis Colon Rectum** 2001;**44**:534-537.
 16. Morgan AR, Miles AJ, Wastell C. Anal warts and squamous carcinoma "in situ" of the anal canal. **J R Soc Med**, 1994;**87**:15.
 17. Consten ECJ, Slors FJM, Noten HJ, Oosting H, Danner AS, Lanschot JB. Anorectal surgery in human immunodeficiency virus-infected patients: clinical outcome in relation to immune status. **Dis Colon Rectum**, 1995;**38**:1169-75.
 18. Beck DE, Jaso RG, Zajak RA: Surgical management of anal condylomata acuminata in the HIV-positive patient. **Dis Colon Rectum** 1990;**33**:180-183.
 19. Palefski J, Gonzales J, Greenblatt RM, Ahn DK, Hollander H. Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV disease. **JAMA** 1990;**263**:2911-2916.
 20. Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK, Kuyooers J, Daling JR, Hawes SE, Goldbaum GM, Sayer J, Hurt C, Dunphy C, Kiviat NB. 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.
 21. Surawicz CM, Critchlow C, Sayer J, Hurt C, Hawes S, Kirby P, Goldbaum G, Kiviat N. High grade anal dysplasia in visually normal mucosa in homosexual men: seven cases. **Am J Gastroenterol**, 1995;**90**:1776-8.
 22. Fenger C. Anal canal tumors and their precursors. **In**, Rosen PP, Fechner RE eds. Pathology annual. 1988, part I, Norwalk CT. Apleton and Lange, 1988; pp. 45-66.
 23. Baker GE, Tyring SK. Therapeutic approaches to papillomavirus infections. **Dermatol Clin** 1997; **15**:331-340.
 24. Smith LE. Sexually transmitted diseases. **In**, Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. St. Louis, Quality Medical Publishing, 1992, pp 301-335.
 25. Weiss EG, Wexner SD. Surgery for anal lesions in HIV-infected patients. **Ann Med** 1995; **27**:467-475.
 26. Nadal SR, Manzione CR, Horta SHC, Galvão VM. Tratamento tópico dos condilomas acuminados perianais em doentes HIV-positivos. **Rev bras Coloproct** 1999;**19**:79-82.
 27. Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV-positive patients. **Dis Colon Rectum** 2003;**46**:1358-1365.
 28. Manzione CR, Nadal SR, Calore EE, Horta SHC, Galvão VM. Comportamento dos condilomas acuminados anais em portadores de HIV após a introdução dos inibidores da protease. **Rev bras Coloproct** 2000;**20**(supl1):62.
 29. Nadal SR, Horta SHC, Galvão VM. Eficácia do tratamento tópico prévio à operação para condilomas acuminados perianais. **Rev bras Coloproct** 2001;**21**(supl1):51.
 30. Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. **Lancet** 1985;**1146**:1148.
 31. Jablonska S. Traditional therapies for the treatment of condyloma acuminata. **Australas J. Dermatol** 1998;**39**(suppl.1P):2-4.
 32. Brown DR, Fife KH. Human papillomavirus infections of the genital tract. **Med Clin North Am** 1990;**74**:1455-1485.
 33. Nadal SR, Manzione CR, Horta SHC, Galvão VM. Avaliação dos efeitos imediatos do interferon beta recombinante em condilomas acuminados perianais de doentes HIV-positivos. **Rev bras Coloproct** 2003;**23**:268-272.
 34. Dailey TH. Anorectal disease in AIDS. **In**, Wexner SD, Vernava III AM, Clinical Decision Making in Colorectal Surgery. New York, Igaku-Shoin, 1995.
 35. Bonnez W, Oakes D, Bailey-Farchione A, Choi A, Hallahan

- D, Pappas P, Holloway M, Corey L, Barnum G, Dunne 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.
36. 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.
37. Welander CE, Homesley HD, Smiles KA, Peets EA. Intralesional interferon alpha-2b for the treatment of genital warts. **Am J Obstet Gynecol** 1990;**162**:348-54.
38. Dinsmore W, Jordan J, O'Mahony C, Harris JR, McMillan A, Radcliffe KW, Engrand P, Jackson BW, Galazka AR, Abdul-Ahad AK, Illingworth JM. Recombinant human interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata. **Int J STD AIDS** 1997;**8**:622-8.
39. Calista D. Topical cidofovir for severe cutaneous human papillomavirus and molluscum contagiosum infections in patients with HIV/AIDS. A pilot study. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2000;**14**:484-8.
40. Martinelli C, Farese A, Mistro AD, Giorgini S, Ruffino I. Resolution of recurrent perianal condylomata acuminata by topical cidofovir in patients with HIV infection. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2001;**15**:568-9.
41. Hengge UR, Borchard C, Esser S, Schroder M, Mirmohammadsadegh A, Goos M. Lymphocytes proliferate in blood and lymph nodes following interleukin-2 therapy in addition to highly active antiretroviral therapy. **AIDS** 2002;**16**:151-60.
42. Severson J, Evans TY, Lee P, Chan T, Arany I, Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and therapy. **J Cutan Med Surg** 2001;**5**:43-60.
43. Bornstein J, Pascal B, Zarfati D, Goldshmid N, Abramovici H. 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.
44. Byars RW, Poole GV, Barber WH. Anal carcinoma arising from condyloma acuminata. **Am Surg** 2001;**67**:469-72.
45. Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F, Marmuse JP, Cremieux AC, Carbon C, Henin D, Lehy T, Mignon M. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. **Gastroenterology** 2001;**120**:857-66.
46. Kim JH, Sarani B, Orkin BA, Young HA, White J, Tannebaum I, Stein S, Bennett B. HIV-positive patients with anal carcinoma have poorer treatment tolerance and outcome than HIV-negative patients. **Dis Colon Rectum.** 2001;**44**:1496-502.

Endereço para correspondência:

Sidney Roberto Nadal
Rua Dr. Virgílio Carvalho Pinto, 381 – apto. 23
05.415-030 – São Paulo (SP)
Fone fax: (11) 223-8099 e (11) 3337-4282
E-mail: srnadal@terra.com.br