

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS ANAIS EM PACIENTES
PORTADORAS DO HIV**

EUNICE BEATRIZ MARTIN CHAVES

Orientadora: Profa. Helena von Eye Corleta

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do grau de Doutor.

Porto Alegre, setembro 2010.

C512p **Chaves, Eunice Beatriz Martin**

Prevalência de alterações citológicas anais em pacientes portadoras do HIV / Eunice Beatriz Martin Chaves ; orient. Helena von Eye Corleta. – 2010.
120 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Neoplasias do ânus 2. Diagnóstico 3. Terapia 4. Detecção precoce de câncer 5. HIV I. Corleta, Helena von Eye II. Título.

NLM: WI 610

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, fonte de minha vida, de minha inspiração e inteligência. Presença constante em todos os momentos, fonte de luz e força na caminhada.

Aos meus orientadores, Professora Helena von Eye Corleta e Professor Edison Capp que acreditaram no meu potencial e que me estimularam a não desistir jamais.

À professora Heloisa Folgierine que me auxiliou na avaliação citológica.

Ao apoio recebido pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

À minha família, meus pais e minha irmã, presença constante em minha vida, dando estímulo e se dedicando aos meus filhos para que eu pudesse concluir o doutorado.

Ao meu esposo, agradeço com todo carinho por ser parceiro em todas as horas, por seu amor e dedicação, muitas vezes assumindo o papel de pai e mãe, enquanto eu me dedicava aos estudos.

Aos meus filhos, Pedro, Tiago e André, agradeço por serem pacientes comigo, por entenderem que eu também precisava estudar. A vocês todo meu amor.

Às pacientes, que acreditaram e continuam acreditando no meu trabalho, confiando o acompanhamento de sua saúde em minhas mãos.

A vocês, dedico este trabalho!

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
1 INTRODUÇÃO	9
2 HIV NA MULHER	11
3 CÂNCER DO COLO UTERINO.....	14
3.1 Aspectos Epidemiológicos	14
3.2 Colo uterino	15
3.3 Métodos diagnósticos	16
3.4 Associação com Papiloma Vírus	17
3.4.1 Mecanismos pelos quais o HPV induz a progressão para o câncer	18
3.4.2 Vacina Contra o HPV	21
3.5 Evolução das Lesões.....	22
3.6 Recomendações.....	24
3.7 Tratamento	28
3.8 Neoplasia intraepitelial cervical nas mulheres portadoras do HIV	29
4 CÂNCER ANAL.....	36
4.1 Aspectos Epidemiológicos	36
4.2 Canal Anal	37
4.3 Semelhanças entre epitélios cervical e anal	38
4.4 Fatores de risco	38
4.5 Neoplasia intraepitelial anal.....	39
4.6 Incidência do câncer anal em pacientes portadoras do HIV	41
4.7 Métodos de Rastreamento da neoplasia intraepitelial anal.....	43
4.8 Manejo da citologia anal	46
4.9 Tratamento	48
5 JUSTIFICATIVA	49

6 OBJETIVOS	51
6.1 Objetivo Principal.....	51
6.2 Objetivos Secundários.....	51
7 REFERÊNCIAS.....	52
8 ARTIGO 1.....	69
9 ARTIGO 2.....	92
10 CONCLUSÕES	112
11 ANEXOS	114
11.1 Questionário	114
11.2 Consentimento Informado.....	120

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	<i>Acquired immunodeficiency virus</i> , vírus da imunodeficiência adquirida
AGUS	<i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i> , células glandulares atípicas de significado indeterminado
ASC-H	<i>Atypical squamous cells cannot rule out high-grade lesion</i> , células escamosas atípicas não podendo excluir lesão de alto grau
ASC-US	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> , células escamosas atípicas de significado indeterminado
CDC	<i>Centers for disease control</i> , Centros de controle de doenças
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> , ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio-padrão
DST	Doença sexualmente transmissível
E1, E2, E4, E5, E6 e E7	<i>Early regions 1-7</i> , regiões precoces 1-7
E2F	Fator de transcrição
E6AP	Sítio de ligação da E6
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , Administração de Alimentos e Medicamentos
HAART	<i>Highly Active AntiRetroviral Treatment</i> , Tratamento Anti-Retroviral de Alto Impacto
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> , vírus da imunodeficiência humana
HPV	<i>Human papilloma virus</i> , papilomavírus humano
HSIL	<i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i> , lesão escamosa intraepitelial de alto grau
IARC	<i>International Agency for Cancer Research</i> , Agência Internacional para Pesquisa em Câncer
ICHC	<i>International Collaboration on HIV and Cancer</i> .

INCA	Instituto Nacional do Câncer
JEC	Junção escamo-colunar
LC	<i>Langerhans' cells</i> , células de Langerhans
LEEP	<i>Loop electrosurgical excision procedure</i>
LIAAG	Lesão intraepitelial anal de alto grau
LIABG	Lesão intraepitelial anal de baixo grau
LIEAG	Lesão intraepitelial de alto grau
LIEBG	Lesão intraepitelial de baixo grau
LSIL	<i>Low-grade squamous intraepithelial lesion</i> , Lesão intraepitelial de baixo grau
NIA	Neoplasia intraepitelial anal
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
OCE	Orifício cervical externo
PCR	Reação da polimerase em cadeia
P53	Gene supressor tumoral
pRb	Gene do Retinoblastoma
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> , ácido ribonucléico
SCC	<i>Squamous cell carcinoma</i> , carcinoma de células escamosas
SIDA	Síndrome da imunodeficiência humana
WHO	<i>World Health Organization</i> , Organização Mundial da Saúde

1 INTRODUÇÃO

A pandemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) permanece sendo um grande problema de saúde pública em âmbito mundial. Estima-se que 33 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HIV, sendo que, aproximadamente 22,1 milhões (68%) delas vivem na África Subsaariana. A epidemia ocorre, principalmente, em adultos jovens, economicamente ativos, levando a uma diminuição da expectativa de vida nesta população (Merson et al, 2008).

Os aspectos epidemiológicos da infecção pelo HIV/AIDS têm sofrido transformações em relação à fase inicial da epidemia, na qual os principais infectados eram homens homossexuais, para um aumento da incidência entre os usuários de drogas e heterossexuais. Como resultado desta mudança, o número de mulheres infectadas pelo HIV e com AIDS aumentou drasticamente e, conseqüentemente o número de crianças infectadas (Guidozzi & Black, 2009).

A pandemia do HIV tem se apresentado de forma distinta em relação ao sexo e a idade nos últimos anos, estando as mulheres jovens atualmente em maior risco que os homens (CDC, 2002). Estima-se que haja cerca de 4 mulheres infectadas entre 15 e 24 anos para cada homem (WHO, 2006).

Dos três modos de transmissão do HIV para as mulheres (heterossexual, uso de drogas injetáveis e transfusão) a maioria delas ainda se contamina através da transmissão heterossexual (Boisson & Rodrigues, 2002). Além destas três formas, devemos considerar a transmissão vertical, pois muitas meninas, que foram contaminadas através de suas mães, estão chegando à vida adulta.

Embora o HIV afete ambos, homens e mulheres, estas são mais vulneráveis biologicamente, epidemiologicamente e por razões sociais como: marginalização, pobreza e questões de gênero (Gatali & Archibald, 2004).

Estudos na Índia revelam que, apesar dos esforços nas últimas 2 décadas para prevenção das doenças sexualmente transmissíveis, a epidemia ainda está presente, sendo um grande desafio para todas as sociedades em todo mundo (McMannus & Dhar, 2008). Em função da contaminação pelo HIV ocorrer, principalmente, via sexual, isto também está associado com uma maior frequência de doenças sexualmente transmissíveis, principalmente HPV (papiloma vírus humano) (Weissenborn et al, 2003).

2 HIV NA MULHER

As mulheres constituem aproximadamente 40% dos casos de AIDS no mundo e representam, atualmente, o grupo de maior crescimento em número de contaminados. Fatores de risco que contribuem para este número expressivo de contaminações através da transmissão heterossexual são: início precoce das relações sexuais, grande número de parceiros, outras doenças sexualmente transmissíveis e altos níveis de carga viral no parceiro (Guenthner et al, 2005; Harms et al, 1998; UNFPA, 2004).

A presença de candidíase recorrente ou persistente, alterações menstruais, doença inflamatória pélvica, infecção pelo HPV, alterações cervicais e câncer cervical podem ser as primeiras manifestações da infecção pelo HIV (Gatali & Archibald, 2004; Cejtin, 2008).

Embora as mulheres HIV positivas sejam orientadas a usar preservativos, sabe-se que este, embora eficaz na prevenção de diversas doenças sexualmente transmissíveis, pode não ser eficaz para prevenir o HPV nas áreas desprotegidas por este (Manhart & Koutsky, 2002).

Desde o relato do primeiro caso de SIDA, há cerca de 30 anos, observou-se uma forte associação entre a infecção pelo HIV e o desenvolvimento de cânceres (Levine, 2006). Em 1981 foi relatado um aumento na incidência de Sarcoma de Kaposi entre homens homossexuais jovens. Desde então, este e

outros cânceres (linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, carcinoma anal e cervical invasor) são mais encontrados na população infectada pelo HIV.

Em 1982, o CDC (Centers for Disease Control) incluiu o sarcoma de Kaposi e o linfoma primário do sistema nervoso central como critérios para definição de aids. O terceiro a ser incluído foi o Linfoma não-Hodgkin, em 1987, e o quarto, o câncer cervical invasor em 1992. Além destas neoplasias, outras como os mielomas múltiplos, leucemias, leiomiossarcoma em crianças, câncer na cavidade oral, pulmonar e a doença de Hodgkin também foram incluídas (Levine, 2006).

Estudo de revisão nos dados do sistema de vigilância de aids de Nova York, no período entre 1990 a 1995, demonstrou aumento em duas a três vezes nos casos de câncer cervical após o aparecimento da epidemia de HIV/AIDS. (Chiasson, 1997).

Antes do advento da HAART (Highly Active AntiRetroviral Treatment, terapia antirretroviral de alto impacto), era estimado, nos Estados Unidos, que mais de 25% dos cânceres em homens com menos de 45 anos estavam associados com o HIV, e que mais de 30% dos indivíduos com HIV iriam desenvolver algum tipo de câncer (Angeletti et al, 2008).

Desde 1996, o uso da HAART diminuiu a morbimortalidade associada com a SIDA, como Sarcoma de Kaposi e Linfoma não-Hodgkin, aumentando o comprometimento por outros processos, como: problemas cardiovasculares e doenças malignas não relacionadas à definição de aids, tais como câncer anal,

câncer de pulmão, de fígado, de cabeça e pescoço (Engles et al, 2006; Long et al, 2008; Patel et al, 2008).

No entanto, estudos mostram resultados conflitantes em relação às taxas de câncer cervical nas mulheres HIV positivas após o início da HAART. Como estas mulheres também apresentam um risco aumentado de neoplasia vulvar invasora, vaginal e anal, o exame ginecológico deve incluir uma inspeção cuidadosa de todo trato anogenital e lesões suspeitas devem ser logo biopsiadas (Ferenczy et al, 2003).

Tratamentos conservadores, como: crioterapia e LEEP (*Loop electrosurgical excision procedure*; excisão com cautério de alta frequência), com taxas de cura superiores a 80% em pacientes HIV negativas, estão muito mais relacionados às recorrências nas em pacientes HIV positivas (Ferenczy et al, 2003).

Estes aspectos são importantes, pois refletirão na maneira de rastrear, diagnosticar, tratar e acompanhar estas pacientes.

3 CÂNCER DO COLO UTERINO

3.1 Aspectos Epidemiológicos

O câncer de colo uterino é a segunda neoplasia que mais afeta mulheres no mundo, somente sendo ultrapassado pelo câncer de mama. No Brasil, estima-se que cerca de 18.430 mulheres sejam acometidas pelo câncer de colo uterino em 2010 (INCA 2010). Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o mais incidente na Região Norte (23/100.000). Já nas regiões Sul (21/100.000) e Sudeste (16/100.000), ocupa a terceira posição (INCA 2010).

O câncer de colo uterino acomete mulheres em torno da quinta década de vida, muito antes da média de idade em que ocorre câncer de mama, pulmão e ovário (Waggoner, 2003).

O câncer de colo uterino é uma doença altamente relacionada com o grau de desenvolvimento socioeconômico. Em muitos países em desenvolvimento é mais prevalente que o câncer de mama, liderando como primeira causa de morte. Estatísticas recentes estimam cerca de 500.000 novos casos e 240.000 mortes ao ano por esta doença em todo o mundo, sendo 80% destes nos países em desenvolvimento (Faro et al, 2006).

As maiores incidências de câncer de colo uterino estão na América Central, em países como o Haiti (91 casos por 100.000 mulheres/ano) e Nicarágua (61,1 por 100.000 mulheres/ano), enquanto as menores estão nos Estados Unidos (7,8

por 100.000 mulheres/ano) e Canadá (8,2 por 100.000 mulheres/ano). Não só a incidência, mas também os estágios dos tumores no momento do diagnóstico estão associados ao grau de desenvolvimento do país. Grande parte dos casos diagnosticados na América Latina está em estágio II ou III, enquanto a maioria dos casos nos Estados Unidos é diagnosticada em estágio I (Arrossi et al, 2003; Bermudez, 2005). O câncer de colo uterino, embora seja uma doença com uma alta incidência, é passível de rastreamento e cura.

3.2 Colo Uterino

Embriologicamente há dois tipos distintos de células que compõem o epitélio cervical, a parte da ectocérvice e vagina composto pelo epitélio estratificado escamoso não queratinizado e da endocérvice, pelo epitélio colunar, secretor de muco. A união destes dois epitélios que forma a chamada junção escamo-colunar. A exposição deste epitélio colunar ao meio vaginal de pH ácido faz com que ele sofra um processo de metaplasia escamosa, ocasionando a chamada zona de transformação. Esta devido à renovação rápida de suas células torna-se mais suscetível à infecção pelo HPV e a processos carcinogênicos (Safaeian & Solomon, 2007). A maioria das neoplasias intraepiteliais cervicais e dos cânceres surgem na zona de transformação. Aproximadamente 75 a 80% dos cânceres cervicais são carcinomas de células escamosas (Safaeian & Solomon, 2007).

3.3 Métodos Diagnósticos

O colposcópio, desenvolvido por Hans Hinselmann em 1921, tornou possível identificar lesões cervicais mesmo antes de se tornarem visíveis a olho nu, sendo uma ferramenta fundamental no diagnóstico precoce destas lesões proporcionando a identificação do local mais adequado para realização de biópsias para o diagnóstico histológico.

A colposcopia realizada por profissionais experientes pode apresentar uma alta sensibilidade, de 86%, no estudo de Hammes e colaboradores, sendo capaz de distinguir uma cérvix saudável de uma alterada (Hammes et al, 2007).

Outro grande passo na prevenção do câncer de colo uterino ocorreu quando George Papanicolaou evidenciou que, por meio de um raspado cervical, era possível rastrear células para displasias (Traut & Papanicolaou, 1943). O rastreamento cervical, baseado na citologia de Papanicolaou, foi implementado em diversos países e naqueles que efetivamente o programa foi organizado, houve redução na incidência e mortalidade por câncer cervical (Sankaranarayanan et al, 2001).

George Papanicolaou classificou as células que observava considerando que, de acordo com suas características, estas representavam diferentes lesões intraepiteliais (Papanicolaou, 1948).

A coleta para exame de Papanicolaou é simples e deve sempre incluir a junção escamo-colunar (JEC), ou seja, a zona de transição do epitélio escamoso para o glandular. A coleta de uma amostragem adequada é realizada através da

espátula de Ayre ou em associação com a escova endocervical, quando a JEC fica acima do orifício cervical externo (OCE).

É fundamental que os profissionais da saúde estejam atentos para a representatividade da JEC nos esfregaços cérvico-vaginais a fim de proporcionar às mulheres todos os benefícios da prevenção do câncer de colo uterino através deste exame (Brasil, 2006).

O teste de DNA-HPV mostrou-se útil no rastreamento do câncer cervical, no entanto seu uso indiscriminado aumenta os custos, resulta em ansiedade para algumas mulheres e tratamentos desnecessários (Solomon, 2009).

Vários métodos de avaliação do DNA-HPV foram descritos, sendo a captura híbrida e a reação em cadeia da polimerase (PCR) os dois mais aceitos atualmente (Cuzick et al, 2000).

A biópsia orientada por colposcopia é considerada o “padrão-ouro” de rastreamento após a ocorrência de um citopatológico alterado (Insinga et al, 2009).

3.4 Associação com Papiloma Vírus Humano (HPV)

A descoberta da associação de alterações cervicais com a presença do HPV e, posteriormente, da associação dos diferentes subtipos de HPV com a oncogênese foi um grande avanço (Zur, 2002).

A infecção pelo HPV está associada a lesões cutâneomucosas benignas e malignas. Mais de 120 genótipos diferentes de HPV já foram detectados, sendo mais de 40 na área anogenital. Recente classificação baseada em estudo epidemiológico considerou como carcinogênicos os subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82, e como provavelmente carcinogênicos os subtipos 26, 53 e 66. Doze foram classificados como de baixo risco: (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, e CP6108 (Muñoz et al, 2003).

Na maioria das infecções anogenitais a transmissão do HPV ocorre através do contato direto, facilitado pela presença de fissuras ou microfissuras da pele ou mucosa, provocadas pelo trauma tecidual nas relações sexuais. O HPV inicialmente não causa viremia, não destrói as células que o hospeda e não ativa as células de Langerhans (LC) ao nível do epitélio, assim, por estimular pouco o sistema imune, o hospedeiro permite que ele infecte outras células (Handisurya et al, 2009). Cerca de 80% das infecções são subclínicas, autolimitadas e se resolvem espontaneamente, no período de 1 ano (Handisurya et al, 2009).

3.4.1 Mecanismos pelos quais o HPV induz a progressão para o câncer

O desenvolvimento do HPV no organismo está relacionado à diferenciação celular (figura 1). O epitélio escamoso é estratificado em camadas, sendo que a divisão ocorre na camada basal. Após a divisão uma célula permanece na camada basal e a outra migra para as camadas mais superficiais, diferenciando-se e produzindo queratina. A replicação do HPV ocorre justamente na camada basal durante a divisão celular. Apesar de inicialmente o número de cópias do HPV ser pequeno, a medida que as células migram para as camadas superficiais,

o material genético do HPV é amplificado. Nas células superficiais os capsídeos virais são liberados para infectar novos hospedeiros. Através da integração do genoma do HPV ao genoma do hospedeiro será mantido o seu ciclo de reprodução, o qual será responsável pelos diferentes tipos de lesões que poderão surgir, principalmente as oncogênicas (Woodman et al, 2007).

As proteínas E6 e E7 são os únicos genes virais expressos virtualmente em todos os carcinomas cervicais HPV positivos e muitos experimentos têm mostrado que estas oncoproteínas são cooperativas. As atividades de E6 e E7 estão claramente ligadas à carcinogênese por suas habilidades de inativar os genes supressores tumorais p53 e o retinoblastoma (pRb), respectivamente. (Beaudenon & Huibregtse, 2008). A proteína E6 do HPV tem atividade antiapoptótica e interfere na função antiproliferativa do p53 como supressor tumoral. Para que isto aconteça, a E6 forma um complexo com uma proteína ligase celular (E6AP) que acelera a degradação do p53. A E6 também induz a expressão da telomerase humana levando ao aumento da proliferação dos queratinócitos infectados.

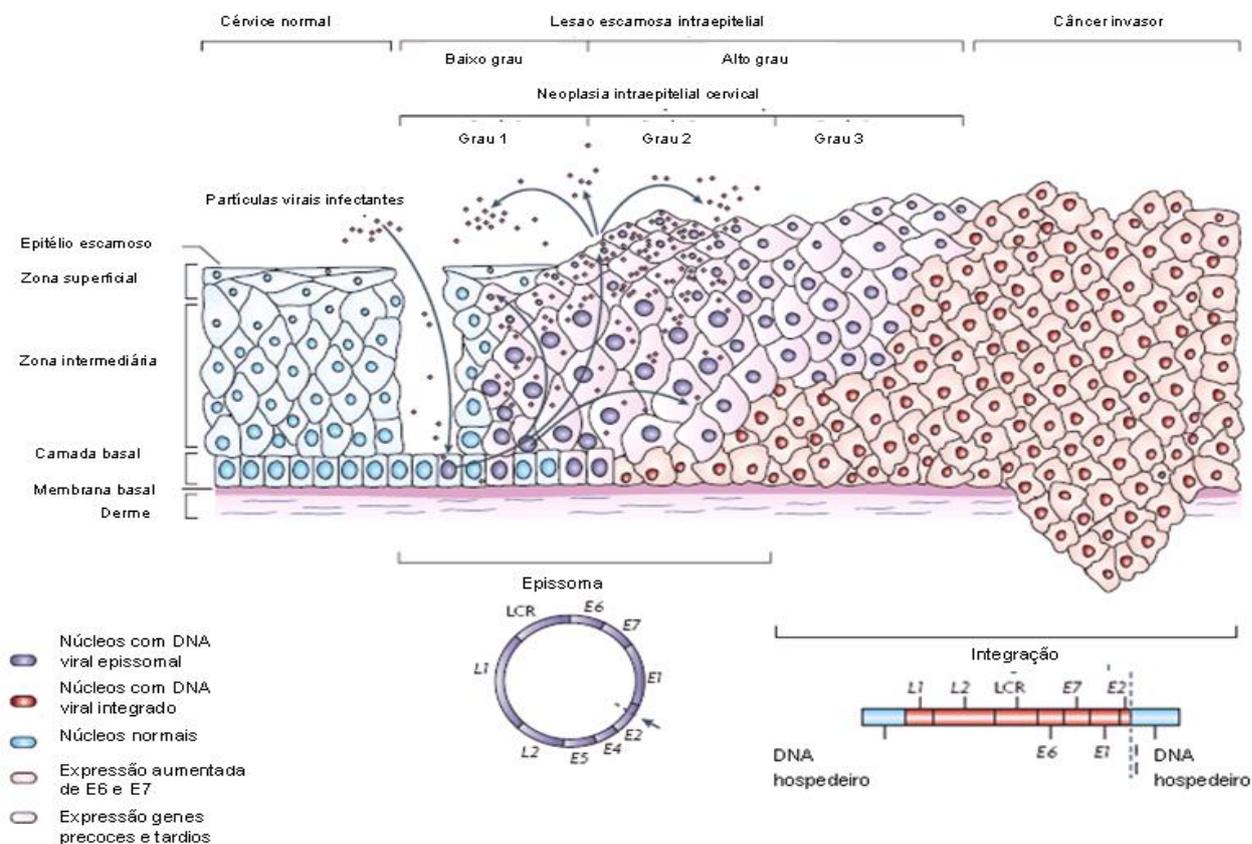


Fig. 1 – Ciclo de reprodução do HPV, adaptado de Woodman et al, 2007

Esta regulação positiva é a chave de muitos cânceres. A proteína E7 se liga às proteínas da família do Retinoblastoma, a pRb, p 107 e p130 as quais agem na repressão do fator de transcrição E2F e, eventualmente, na sua degradação. A liberação da E2F permite a ativação livre da fase S, permitindo a síntese do DNA mesmo com danos. Assim, a falta da p53 e do pRb permite a replicação do genoma viral (Buitrago-Pérez et al, 2009).

Um dos fatores de risco para a infecção pelo HPV e subsequente neoplasia intraepitelial e câncer do trato genital inferior é o comprometimento da imunidade celular (Sun et al, 1997).

3.4.2 Vacina contra o HPV

As vacinas, bivalente (tipos 16 e 18) e quadrivalente (tipos 6, 11, 16 e 18), mostraram-se eficazes na prevenção da infecção pelo HPV e doenças relacionadas, cuja proteção dura pelo menos cinco anos, nas pacientes sem evidências de infecção pelo HPV atual ou no passado. (Cutts et al, 2007).

Embora a vacinação contra o HPV seja bastante promissora, ainda levará muito tempo até que todas as meninas sejam vacinadas, antes de iniciarem a atividade sexual. A vacina prevenirá cerca de 30-50% dos casos de cânceres cervicais. No entanto, a indisponibilidade da vacina em muitos países, na rede de saúde pública, ainda permitirá por muitos anos, altas taxas de câncer cervical (Angeletti et al, 2008).

A publicação do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas a respeito do rastreamento citológico cervical, destaca que, apesar da implementação de programas de vacinação contra o HPV, o impacto em termos de redução do câncer de colo uterino só começará a ser observado após cerca de 20 anos. Segundo esta entidade, o rastreamento citológico cervical com ou sem teste de HPV ainda é a melhor conduta na prevenção do câncer (ACOG, 2009).

As vacinas reduzirão o risco do câncer cervical, mas não o eliminarão, havendo necessidade da manutenção dos programas de rastreamento (Cutts et al, 2007).

3.5 Evolução das Lesões

O câncer cervical é caracterizado por uma fase bem definida de lesões pré-malignas que podem ser suspeitadas por alterações citológicas e confirmadas pelo exame histológico das lesões cervicais (Woodman et al, 2007).

O diagnóstico da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) é baseado primeiramente na presença de atipias nucleares e na perda da maturação celular. A correta graduação da NIC é importante em função da perspectiva de regressão, persistência e progressão das lesões, seus tratamentos e seguimento posterior (Insinga et al, 2009; Kalof & Cooper, 2007).

Segundo Richardt, as lesões intraepiteliais apresentavam um caráter evolutivo e em função disto ele classificou-as em neoplasia intraepitelial cervical de grau I (NIC I), grau II (NIC II) e grau III (NIC III), de acordo com o comprometimento das camadas epiteliais. Na ausência de tratamento, o tempo médio, entre a detecção de uma neoplasia intraepitelial de baixo grau (NIC I) e o desenvolvimento do carcinoma *in situ*, seria de 58 meses, enquanto nas displasias moderadas (NIC II) seria de 38 meses e nas graves (NIC III), de 12 meses (Richart,1967).

Dados recentes levam em consideração o papel do HPV no desenvolvimento do câncer do colo uterino, especialmente nas células escamosas, passando-se a classificá-las como: lesões intraepiteliais de baixo grau e de alto grau (Kalof & Cooper, 2007). Esta terminologia reflete a história natural da infecção pelo HPV e diferencia as lesões cervicais associadas à infecção aguda pelo HPV que permanece na sua forma epissomal (LIEBG)

daquela que resulta da transformação, proliferação e integração do HPV ao genoma do hospedeiro (LIEAG) (Kalof & Cooper, 2007).

A classificação citológica mais atual do esfregaço cervical é o Sistema de Bethesda dos Estados Unidos. Este incorporou o diagnóstico citomorfológico sugestivo da infecção pelo HPV, dividindo as lesões intraepiteliais como de baixo grau e alto grau, ressaltando assim a possibilidade de evolução para a neoplasia invasora, e introduzindo a análise da qualidade do esfregaço (Solomon et al, 2002).

Estudo de Rousier, fazendo um levantamento de publicações entre 2001 e 2007, observou que, nas lesões de baixo grau, mais de 60% das alterações regridem espontaneamente no prazo de 2 anos. No entanto, quando há persistência destas alterações, uma investigação mais minuciosa se faz necessária (Rousier, 2007).

Nas alterações citológicas representadas pelas atipias em células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), possivelmente não neoplásicas, cerca de 5 a 17% poderão apresentar uma lesão intraepitelial de alto grau (Solomon et al, 2001) e 0,1 a 0,2%, um carcinoma invasor (Jones & Novis, 2000).

Estudos têm demonstrado que 70 a 90% das alterações de ASCUS desaparecem espontaneamente naquelas pacientes mantidas em observação e em tratamento para infecções pré-existentes. Por outro lado, 70 a 75% das lesões intraepiteliais de alto grau, na citologia, confirmam esta alteração na

histologia e 1-2% apresentarão diagnóstico de carcinoma invasor (Lavery et al, 1988).

3.6 Recomendações

A frequência do rastreamento do câncer cervical varia amplamente entre os países. O intervalo ideal de rastreamento é aquele que proporciona a relação mais favorável entre o grau de controle da doença e os custos.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estudos quantitativos demonstraram que nas mulheres entre 35 e 64 anos, após um exame citopatológico do colo uterino negativo, um exame subsequente pode ser realizado a cada três anos, com a mesma eficácia da realização anual (van Oortmarssen et al, 1992). A expectativa de redução percentual no risco cumulativo de desenvolver câncer após um resultado citopatológico cervical negativo é praticamente a mesma de quando o exame é realizado anualmente (redução de 93%) do que quando realizado a cada 3 anos (redução de risco 91%) (van Oortmarssen et al, 1992).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o rastreamento citológico cervico-vaginal a partir de 25 anos de idade, ou antes, quando a mulher já tiver iniciado atividade sexual há pelo menos 1 ano. Sendo o seguimento a cada 3 anos após 2 exames consecutivos negativos com intervalo de 1 ano, devendo ser realizado até os 60 anos. Situações especiais são citadas abaixo (Brasil, 2002).

Para o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas o rastreamento citológico cervical é recomendado a cada dois anos para as mulheres de 21 a 29

anos de idade, com a citologia de base líquida ou convencional. Nas mulheres de 30 anos ou mais com três resultados consecutivos de citologia negativos para lesão intraepitelial ou malignidade, o rastreamento pode ser feito a cada três anos (ACOG, 2009). Como o câncer de colo uterino se desenvolve lentamente e os fatores de risco diminuem com a idade, consideram razoável interromper o rastreamento em mulheres de 65 ou 70 anos de idade com três ou mais citologias consecutivas negativas e sem resultados anormais nos últimos dez anos, como também naquelas com histerectomia total por condições benignas e sem história de NIC de alto grau (ACOG, 2009).

Os fatores de risco que determinam o rastreamento mais frequente incluem: mulheres com infecção pelo HIV; imunossuprimidas (por exemplo, transplantadas); mulheres que foram expostas ao dietilestilbestrol in utero; mulheres que foram tratadas por neoplasia intraepitelial cervical (NIC) graus 2 ou 3 ou câncer. Mulheres com história prévia de citologia anormal ou mulheres mais velhas sexualmente ativas com múltiplos parceiros e aquelas com histerectomia total por lesões de alto grau ou câncer apresentam algum risco e devem manter o rastreamento de rotina (ACOG, 2009).

As mulheres tratadas por NIC 2, 3 ou câncer permanecem de risco para doença persistente ou recorrente por 20 anos e devem realizar rastreamento anual durante esse período (ACOG, 2009).

Independente da frequência do rastreamento citológico, os exames ginecológicos anuais são necessários. As mulheres imunizadas com a vacina devem ser rastreadas da mesma forma que as não imunizadas (ACOG, 2009).

Em consenso diversas sociedades americanas, como: American Cancer Society, American Society for Clinical Pathology, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American Society of Cytopathology, American Society for Cytotechnology, College of American Pathologists, International Academy of Cytology, Papanicolaou Society of Cytopathology, estabeleceram as recomendações para o uso do teste de DNA HPV, no quadro 1 abaixo.

Quadro 1: Recomendações para o teste DNA-HPV:

- *Rastreamento de rotina do câncer cervical juntamente com a citologia cervical em mulheres ≥ 30 anos.
- *Mulheres com citologia negativa e teste de HPV positivo, ambos devem ser repetidos em 12 meses.
- *Mulheres ≥ 30 anos, positivas para HPV 16 e 18, devem ser encaminhadas para colposcopia.
- *Mulheres que tem citologia e teste de HPV negativos, ambos devem ser repetidos apenas de 3/3 anos.
- * Triagem inicial em mulheres ≥ 21 anos com citologia ASC-US e na pós-menopausa e com citologia sugestiva de lesão de baixo grau e após colposcopia em mulheres de qualquer idade com citologia com AGC (células glandulares atípicas) ou células escamosas atípicas, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H)
- *Após a colposcopia de mulheres ≥ 21 anos com citologia com ASC-US ou LSIL que não identifica lesão de alto grau e no seguimento após tratamento de lesão de alto grau ou câncer

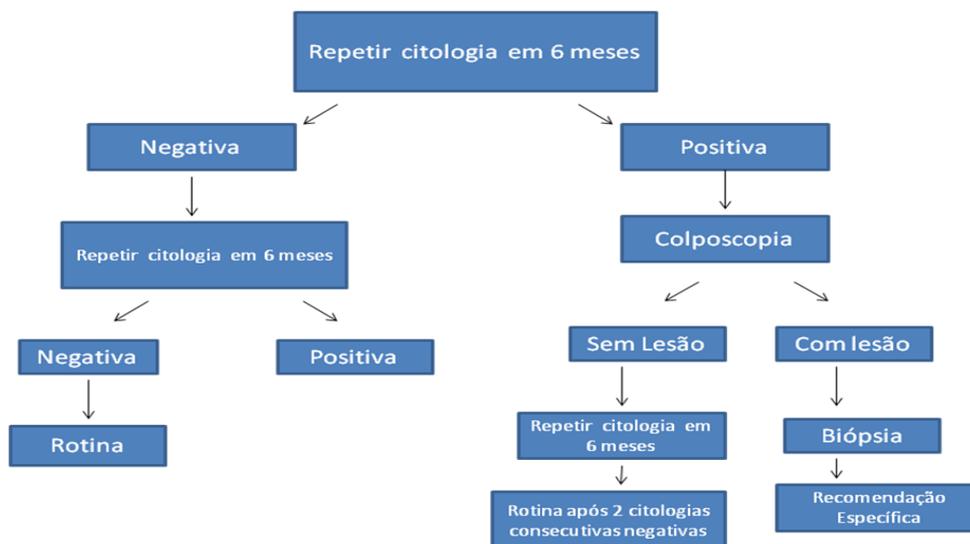
Fonte: Solomon, 2009.

No nosso meio em função de custos o DNA-HPV não está incluído no rastreamento de rotina (Brasil, 2006).

No entanto, uma razoável redução na incidência do câncer do colo uterino não será obtida sem um adequado manejo das lesões identificadas por estes métodos (Bastani et al, 2004).

As atipias de significado indeterminado (ASCUS) são as alterações citopatológicas mais comuns, sendo encontradas em cerca de 5% dos exames na maioria das populações. Como a maioria destes casos está relacionada a processos benignos, a conduta conservadora com repetição do citopatológico entre 6 a 12 meses é aceita e a colposcopia naquelas que persistirem com alterações nos exames subsequentes. Alternativa seria a realização imediata de colposcopia que, sendo normal, levaria a repetição do citopatológico em 1 ano. Este sendo normal, a paciente retornaria para a avaliação de rotina. No caso de lesão colposcópica a conduta seria a biópsia e tratamento conforme o resultado (Brasil, 2006).

Nas LIEBG (lesão intraepitelial de baixo grau) a recomendação é a repetição da citologia em 6 meses, se negativa, repetir novamente em 6 meses, persistindo assim, retornar a rotina. Quando for positiva na repetição deve-se realizar a colposcopia. No caso de não haver lesão, repete-se a citologia em 6 meses conforme citado anteriormente, se houver lesão realiza-se a biópsia dirigida e o tratamento conforme o resultado. (Brasil, 2006). Ver fluxograma 1.



Fluxograma 1 – Recomendações frente às pacientes com lesão intraepitelial de baixo grau (Brasil, 2006).

Nos casos de LIEAG (lesão intraepitelial de alto grau) um percentual significativo de mulheres, em torno de 10 a 30%, desenvolverá neoplasia invasora (Reis et al, 2010). Assim, a colposcopia com biópsia dirigida está indicada. Nos casos em que não for encontrada lesão devem ser revisados os exames. Confirmado o diagnóstico de LIEAG está indicada a excisão por conização (Brasil, 2006).

Alterações glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS) tem indicação imediata de colposcopia e curetagem endocervical. Mulheres que com mais de 35 anos e/ou história de sangramento vaginal anormal devem também ter seu endométrio avaliado (Brasil, 2006).

3.7 Tratamento

O tratamento da neoplasia intraepitelial cervical depende da extensão das lesões e do comprometimento do canal endocervical, podendo ser através de técnicas

destrutivas como a crioterapia, a eletrocauterização e o laser ou de técnicas excisionais como a conização a frio ou LEEP (Rivoire et al, 2006). Evidências de estudos controlados demonstram que estas técnicas são igualmente eficazes no tratamento de NICs, com taxa de sucesso em torno de 90% (Martin-Hirsch et al, 2010).

A conização é apropriada para as LIEAG, enquanto nas LIEBG limitadas a ectocérvice, a crioterapia, vaporização a laser ou LEEP são procedimentos adequados. Se a lesão estender-se no canal endocervical e a curetagem endocervical apresentar epitélio displásico ou o exame colposcópico for insatisfatório, o canal endocervical deve ser incluído no tratamento através da conização clássica. As mulheres com prole completa podem ser submetidas à histerectomia após uma conização de colo uterino descartando lesão invasora. O seguimento cuidadoso com citopatológico e colposcopia de 6/6 meses é importante uma vez que a maioria das falhas terapêuticas ocorre no primeiro ano pós-tratamento (Melnikow et al, 2009). Posteriormente, estas pacientes necessitam manter avaliação anual, pois apresentam incidência aumentada de displasia vaginal.

3.8 Neoplasia Intraepitelial Cervical nas mulheres HIV positivas

Conforme descrito, a história do carcinoma de colo uterino admite um agente que age sobre as células de reserva ou sobre o epitélio metaplásico da zona de transição na presença de cofatores como tabagismo, imunossupressão e infecções virais. Assim, é esperado que indivíduos soropositivos para o HIV

tenham uma alta prevalência e incidência de infecção ano genital pelo HPV, uma vez que ambos podem ser adquiridos sexualmente.

O estado imunológico das pacientes HIV positivas afeta diretamente a suscetibilidade a vários patógenos, inclusive o HPV (Angeletti et al, 2008). Outros cofatores, além da imunidade, como: uso de álcool, fumo, outras DSTs, persistência da infecção pelo HPV, grande número de parceiros, início precoce da vida sexual, grande paridade, baixo nível sócio econômico, contraceptivos orais e hormônios, podem influenciar a progressão para neoplasia intraepitelial cervical (Ferenczy et al, 2003; Angeletti et al, 2008).

A patogênese da coinfeção HIV/HPV envolve a interação molecular entre os genes do HIV e HPV, o estímulo da expressão dos genes E6 e E7 por proteínas do HIV e a alteração da imunidade local do trato genital causada pelo HIV, como diminuição das células de Langerhans e diminuição dos macrófagos da cérvix (Bocalon et al, 1996; Kobayashi et al, 2002).

Embora não estejam bem claros os fatores que influenciam na persistência da infecção pelo HPV, alguns estudos sugerem que a imunidade celular tenha um papel preponderante (Mogtomo et al, 2009). O sistema imune comprometido das pacientes HIV positivas levaria a uma eliminação menos eficaz dos queratinócitos levando a uma expansão das lesões. Assim, a replicação do DNA-HPV poderia ser uma consequência direta ou indireta dos efeitos do HIV, do sinergismo de múltiplos tipos de HPV ou da coinfeção por outras doenças sexualmente transmissíveis como o herpes vírus (Weissenborn et al, 2003).

Um risco aumentado de conversão a malignidades pode ser esperado quando há um grande número de células infectadas pelo HPV em lesões que estão em expansão e por elevada concentração de genes infectados levando a uma alta concentração de oncoproteínas virais. Todos estes mecanismos poderiam contribuir para uma maior agressividade das infecções cervicais do HPV nas pacientes HIV positivas (Weissenborn et al, 2003).

Além da neoplasia cervical, o HPV também tem sido associado a lesões anais precursoras do carcinoma anal invasivo. O risco relativo está aumentado nas mulheres soropositivas para o HIV (RR - 6,8) em relação à população em geral (Frisch et al, 2000).

O exame de Papanicolaou alterado é relativamente comum entre as mulheres soropositivas (Palefsky et al, 1999; Ibrahim et al, 2009). O câncer cervical invasivo e suas lesões precursoras, NIC II/III ou lesões de alto grau estão associadas à infecção prévia pelo vírus papiloma humano (HPV), mais comumente os tipos 16,18, 31,33 e 35. Alguns trabalhos revelam que cerca de 49% das mulheres soropositivas para o HIV estejam coinfectadas por algum tipo de HPV, enquanto apenas 17% das HIV negativas são infectadas pelo HPV (Yamada et al, 2008).

No The Women's Interagency HIV Study (WIHS), patrocinado pelo National Institutes of Health, cerca de 40% das 2.054 HIV infectadas e 17% HIV-negativas apresentaram-se com o exame de Papanicolaou anormal na primeira visita (Massad et al, 1999). Alguns estudos relatam que a infecção pelos tipos 16 e 18 esteja relacionada aos níveis de CD4 inferior a 200 cells/mm³ (Delman et

al,1998, Vermund et al,1991; Williams et al,1994; Schafer et al, 1991; Shah et al,1998).

Níveis elevados de HIV-RNA plasmático têm sido associados com risco aumentado de NIC (Johnson et al, 1992). O tratamento empregado tem sido semelhante ao realizado nas pacientes soronegativas para o HIV. No entanto, a recorrência local é muito mais comum nas HIV positivas, com cerca de 50% dos casos no primeiro ano após o tratamento, bem como a persistência da infecção pelo HPV (Hankins et al, 1998; Ahdieh et al, 1999; Wallin et al,1999).

O estudo de Sun, publicado em 1997, mostrou que as mulheres HIV positivas com lesões de alto grau apresentavam mais heterogeneidade quanto aos tipos de HPV comparadas as HIV negativas, nas quais os sorotipos 16 e 18 eram os responsáveis por quase todas as lesões. Segundo este mesmo estudo, a mulher HIV positiva não tem somente uma alta prevalência de infecção cervical pelo HPV, mas também uma maior evidência clínica da doença em função do status do HIV e diminuição dos níveis de CD4 (Sun et al, 1997).

Estudo realizado em Ribeirão Preto (SP) comparando gestantes HIV positivas e negativas em relação à infecção pelo HPV mostrou uma diferença significativa entre os dois grupos com uma maior prevalência nas primeiras (79,5% versus 58,5%) $p < 0,05$ (Jalil et al, 2009).

Análise prospectiva de 328 mulheres HIV positivas e 327 HIV negativas revelou que, 20% das HIV positivas e 5% das HIV negativas apresentavam NIC (Sun et al, 1997).

Estudo de Levi e cols., realizado em São Paulo, demonstrou que as mulheres muito imunocomprometidas, com $CD4 < 100$ céls./ mm^3 mostravam risco aumentado de alterações cervicais, aumento da carga viral do HPV oncogênico e, frequentemente, múltiplos genótipos (Levi et al, 2002).

O papel da HAART na melhora das lesões precursoras anais e cervicais, evitando a doença invasiva, ainda não está claro, pois os resultados são inconsistentes (Ferenczy et al, 2003). Assim, a regressão de lesões precursoras tem sido relatada em alguns estudos (Heard, 1998; Minkoff et al, 2001), enquanto outros não encontram tais efeitos (Lilo et al, 2001).

Na teoria, a HAART está associada com a melhora da função imune e, assim, seria esperado que isto resultasse na diminuição das lesões precursoras e, eventualmente, no decréscimo da incidência do câncer invasivo na cérvix e no ânus. Por outro lado, a incidência destas lesões poderia aumentar com o passar do tempo, uma vez que as pessoas estão sobrevivendo mais tempo com uma reconstituição imperfeita do sistema imune (Moodley et al, 2009).

Nenhum estudo conseguiu definir o efeito da HAART na prevenção do câncer invasivo cervical. Contudo, o Internacional Collaborative Study analisou dados de 11 estudos de coorte internacionais e demonstrou que não havia diminuição do câncer cervical com a disponibilidade maior da HAART (Squires et al, 2002; ICHC, 2000).

Outra revisão sistemática de 59 estudos demonstra que pela falta de padronização no delineamento destes estudos, nos métodos de diagnóstico e na

definição da HAART há dificuldades na conclusão do seu efeito sobre a infecção pelo HPV e na doença cervical (Bratcher & Sahasrabudde, 2010).

Estudo de coorte com 10 anos de seguimento após tratamento de neoplasia intraepitelial cervical, graus 1, 2 e 3, mostrou que o risco subsequente de uma neoplasia intraepitelial grau 2 ou 3, está associado ao grau inicial da NIC, ao tipo de tratamento e a idade, sendo superior naquelas mulheres tratadas por crioterapia RR 2.98 (IC 95% - 2.09 a 4.26); diagnóstico inicial de NIC 3, RR4.10 (IC 95% - 2.70 a 6.22) e idade \geq 40 anos RR1.75 (IC 95% 1.12 a 2.74) (Melnikow et al, 2009).

A descoberta das vacinas contra o HPV e sua aprovação pelo FDA (*Food and Drug Administration*), em 2006, foi um passo importante na prevenção da infecção pelo HPV. Entretanto, seu alto custo e, no momento, a impossibilidade de serem utilizadas pelas mulheres HIV positivas (Hutchinson & Klein, 2008), ainda limitam seu uso.

Como a infecção crônica pelo HIV leva a depleção da imunidade específica, assim, pacientes em HAART necessitariam uma reexposição à quantidade suficiente de patógenos sob condições inflamatórias para gerar a resposta imune. Desta forma, a presença de lesões por HPV em pacientes em HAART refletem persistência ou reativação de infecção prévia, apesar do aumento dos níveis de CD4. Futuramente, a vacinação contra o HPV talvez seja uma possibilidade terapêutica para as pacientes HIV + em uso de HAART (Burg & Palefsky, 2009).

A prevenção do câncer cervical nas mulheres HIV positivas continua sendo um grande desafio e recomendações específicas para esta população são necessárias (Heard, 2009).

As mulheres com HIV devem realizar citologia semestral no primeiro ano após o diagnóstico e depois anual se o resultado da citologia for normal (Oster et al, 2009).

4 CÂNCER ANAL

4.1 Aspectos Epidemiológicos

O câncer anal é incomum, entretanto sua incidência vem aumentando nos últimos trinta anos, tanto nos Estados Unidos como em outras partes do mundo (Frisch et al, 1993; Johnson et al, 2004). Na população em geral sua incidência é maior entre as mulheres do que entre os homens (Glynne-Jones et al, 2010).

A incidência do câncer anal nos Estados Unidos é de aproximadamente 8 casos em cada 100.000 pessoas/ano (Johnson et al, 2004). No Brasil, de acordo com o INCA (Instituto Nacional do Câncer), a estimativa da incidência de câncer de cólon e reto é de 28.110 indivíduos em 2010, sendo 13.310 homens e 14.800 mulheres (Brasil, 2010). Estes valores correspondem a um risco estimado de 14 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres. O câncer anal representa 1 a 2% de todos os tumores do cólon e de 2 a 4 % de todos os tipos de câncer que acometem o intestino grosso (Brasil, 2010).

Estudo realizado no estado do Sergipe especificamente sobre a incidência de câncer anal em análise retrospectiva de 1993 a 2005 mostrou uma média de casos novos ao ano no período estudado de 0,39 por 100.000 pessoas, com desvio padrão de $\pm 0,16$. (Torres Neto et al, 2007)

4.2 Canal Anal

O canal anal (Fig. 2) inicia no orifício anal, ou ânus, que é revestido por pele completa (provida de pelos) e passa a ser recoberto, em direção cranial, por pele modificada (desprovida de pelos) até o nível da linha pectínea (do latim *pecten*, pente, ou linha dentada) (Glynne-Jones et al, 2010). Acima da linha pectínea é encontrado tecido mucoso: mucosa retal. O canal anal anatômico inicia-se à altura da linha pectínea e termina no rebordo anal. No entanto, o canal anal cirúrgico inicia-se à altura do anel anorretal (formado pela alça do músculo puborretal) e termina no rebordo anal. Uma série de afecções proctológicas acometem o canal anal acima da linha pectínea, estando anatomicamente situadas no reto, mas comportando-se como se pertencessem ao canal anal, estando dentro dos limites musculares deste (Leiman, 2005). Da constatação deste fato deriva o conceito de canal anal cirúrgico. O canal Anal ou ânus tem cerca de 3 cm de comprimento e engloba a musculatura responsável pelo controle (continência) da evacuação fecal.

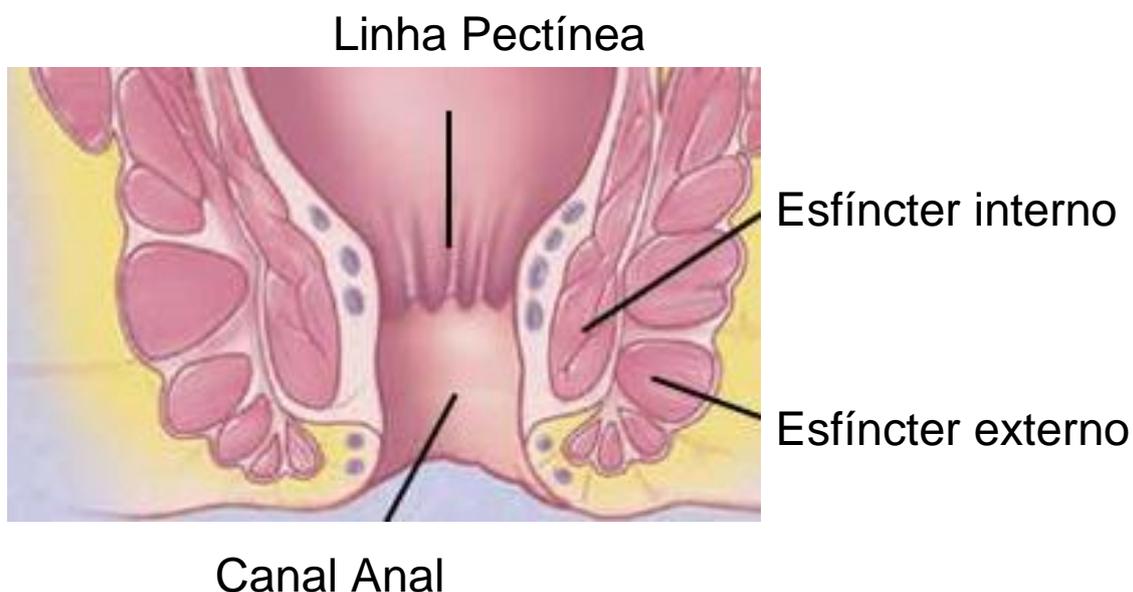


Fig. 2 – Canal anal mostrando a transição entre epitélio escamoso e glandular.

4.3 Semelhanças entre epitélio cervical e anal

O canal anal e a cérvix uterina compartilham características, embriológicas, histológicas e patológicas, pois ambos se desenvolvem a partir da membrana embriônica e apresentam sítios de fusão do tecido endodérmico e ectodérmico para formar a junção escamo-colunar. Estas áreas podem apresentar alterações metaplásicas normais bem como alterações displásicas principalmente relacionadas à infecção pelo papiloma vírus humano (HPV).

Desta forma, o câncer anal se assemelha mais aos cânceres genitais do que aos do trato gastrointestinal.

4.4 Fatores de Risco

Alguns fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento de neoplasia intraepitelial anal (NIA), sendo os mais significativos: a infecção pelo HPV (Frisch et al, 1993; Palefsky, 1994), o sexo anal receptivo, a infecção pelo HIV (Vírus da imunodeficiência humana) e os baixos níveis de CD4 (Palefsky et al, 1998; Holly et al, 2001; Palefsky, 2009). Entre as mulheres que apresentam risco aumentado também estão aquelas que apresentam lesões cervicais e vulvares de alto grau (Holly et al, 2001; Palefsky & Rubin, 2009). Em relação aos homens aqueles que fazem sexo com outros homens e que estão infectados pelo vírus da imunodeficiência humana são especialmente suscetíveis para o desenvolvimento de câncer anal (Palefsky, 2009).

Embora o sexo anal receptivo esteja relacionado com alterações anais, alguns estudos não encontram associação entre o sexo anal e a infecção pelo HPV (Law et al, 1991; Moscicki et al, 2003), sugerindo que outras formas de transmissão do HPV estejam envolvidas como o contato genital mesmo sem penetração, bem como através das mãos e boca (Winer et al, 2003).

Outros fatores associados com uma incidência aumentada de neoplasias anais comuns a ambos os sexos são cigarro e grande número de parceiros (Frisch et al, 1993; Palefsky, 1994).

4.5 Neoplasia Intraepitelial Anal

A neoplasia intraepitelial anal é uma lesão precursora do carcinoma escamoso anal, semelhante a que ocorre no colo uterino, estando ambos

associados à infecção pelo papiloma vírus (Membrilla-Fernández et al, 2009; Oon & Winter, 2010).

Diversos estudos epidemiológicos demonstraram o papel dos diferentes subtipos de HPV no desenvolvimento das neoplasias ano-genitais (Negri et al, 1994; Levi et al, 2002; Ferenczy et al, 2003; Fox et al, 2005; Nadal & Manzione, 2009).

As neoplasias intraepiteliais anais também podem ser subdivididas em lesões de baixo grau (LIABG) e de alto grau (LIAAG). As lesões anais de alto grau são consideradas lesões pré-malignas e podem progredir para o câncer anal de forma similar ao que ocorre nas lesões cervicais de alto grau. (Palefsky, 1994; Hernandez et al, 2005; Ault, 2006; Mogtomo et al, 2009).

A infecção anal e cervical por HPV é mais prevalente em mulheres jovens em comparação com aquelas com mais de 50 anos. No entanto, a prevalência de infecção anal pelo HPV isolada permanece estável em todas as faixas etárias (Hernandez et al, 2005).

Estudo de coorte em mulheres adultas no Havaí mostrou que mulheres com infecção cervical pelo HPV apresentam um risco 3 vezes maior de infecção anal simultânea (OR 3,3; 95% IC 2,5-4,4)(Hernandez et al, 2005).

Estudo de Frisch et al (1999), isolou DNA do HPV-16 em 87% de 386 tumores anais, HPV-18 em 7%, e HPV 33 em 6% (Frisch et al, 1999).

A detecção de múltiplos sorotipos de HPV está associada com lesões anais e sua progressão para lesões de alto grau num seguimento de mais de dois anos em pacientes homens, HIV positivos e negativos, quando comparado com a presença de um único sorotipo de HPV ou ausência deste (Palefsky et al, 1998).

Embora a maioria das infecções causadas pelo papiloma vírus não cause sintomas e seja autolimitada, a persistência desta infecção por sorotipos oncogênicos está associada com câncer anogenital na mulher. Estudos clínicos têm mostrado que a vacina tem se mostrado altamente eficaz, mas somente naquelas mulheres que ainda não foram infectadas pelo HPV (Markowitz et al, 2007).

4.6 Incidência do Câncer Anal em Pacientes HIV positivas

As mulheres HIV positivas têm apresentado um risco aumentado de lesões intraepiteliais anais, quando comparadas as HIV negativas, em vários estudos, (Frisch et al, 2000; Fox et al, 2005) associando-se à infecção pelo papiloma vírus, que é o agente sexualmente transmissível relacionado ao câncer cervical (Mogtomo et al, 2009). Em algumas populações, a prevalência da infecção pelo HPV anal em mulheres é maior que àquela da infecção cervical. Quanto à NIA, sua prevalência relatada é de 21-26% em mulheres HIV-positivas e 6-8% em HIV-negativas de alto risco (Palefsky & Rubin, 2009).

Segundo Levi num grupo de 208 mulheres infectadas pelo HIV no Brasil houve prevalência de múltiplos genótipos do HPV em 78.9% dos casos, em média 3.1 sorotipos por paciente. (Levi et al, 2002).

Embora pouco se conheça sobre a relação das lesões intraepiteliais e o câncer anal nas mulheres HIV positivas, Frisch e cols. relataram um risco aumentado de 7,8 vezes de câncer *in situ* nestas mulheres (Frisch et al, 2000).

Na análise da incidência de câncer anal, houve um aumento na era pré-HAART de 19/100.000 pessoas ano (1992-95) para 48.3/100.000 pessoas ano (1996-1999) imediatamente após o início do uso da HAART e para 78.2/100.000 pessoas-ano mais recentemente (2000-2003) $p < 0.001$ (Palefsky, 2009). Estes dados incluem homens e mulheres. Já a incidência do câncer cervical nas mulheres HIV positivas mostrou-se diferente, superior a do câncer anal (149.9, 194.6 e 134.5/100.000 pessoas-ano nos períodos de 1992-1995, 1996-1999, 2000-2003, respectivamente), não havendo aumentado de forma contínua após a introdução da HAART (Patel et al, 2008). Em alguns estudos o uso da HAART está associado com uma diminuição do risco do câncer cervical (risco relativo 0.48; $p = 0.019$), mas não do câncer anal (Patel et al, 2008). O motivo desta diferença não está claro, mas poderia ser reflexo do rastreamento ativo para neoplasia cervical e não para a anal.

Estudo em mulheres HIV + em modelos ajustados pelo CD4, nem a HAART, nem a carga viral foram fatores independentes no risco da neoplasia intraepitelial anal (Hessol et al, 2009). O uso da HAART não mostrou diferença

na prevalência de anormalidades na citologia anal (Hessol et al, 2009; Palefski, 2009).

4.7 Métodos Diagnósticos da Neoplasia Intraepitelial Anal

A citologia anal parece ser útil na detecção de neoplasias intraepiteliais anais (Sonnex et al, 1991; Leiman, 2005; Costa e Silva et al, 2005). O procedimento de coleta é simples e indolor podendo ser realizado juntamente com a coleta da citologia cervical.

A interpretação da citologia anal tem sido realizada usando a classificação de Bethesda 2001 (Solomon et al, 2002).

A sensibilidade da citologia anal quando comparada a biópsia em homens HIV positivos ficou entre 50 a 80%, semelhante à citologia cervical e a detecção de patologia quando os casos de atipias em células epiteliais de significado indeterminado (ASC-US) são incluídos entre os resultados anormais (Palefsky et al, 1997).

Estudo de coorte, prospectivo mostrou que o valor preditivo da citologia pode melhorar com a repetição do exame, valor preditivo positivo passando de 38 a 78% e o valor preditivo negativo de 46 para 79%, após testes consecutivos por dois anos (Palefsky et al, 1997).

O esfregaço da citologia anal pode ser coletado às cegas, introduzindo-se um swab ou cotonete umedecido com solução fisiológica a 0,9% a cerca de 3 cm dentro do canal anal e realizando-se a rotação do mesmo, ou guiado por

anuscopia, para visualizar a zona de transformação. Após retira-se o swab ou cotonete e realiza-se o esfregação rolando-o em torno do seu eixo sobre a lâmina em várias camadas. Estudo comparando estas duas técnicas mostrou que a citologia realizada às cegas é superior à guiada por anuscopia em 151 homens (27 vs. 15 casos de citologia alterada, $p = 0.001$), em estudo clínico randomizado (Vajdic et al, 2005).



Fig. 3 – Preparo da lâmina para a citologia anal.

O esfregação é produzido rolando-se o cotonete em torno de seu eixo sobre a parte transparente da lâmina, em faixas horizontais até preencher toda a superfície da lâmina (Fig. 3). Na parte fosca é colocada a identificação da paciente e do tipo de material. Após é realizada a fixação com etanol 90%. Modificado de Costa e Silva et al, 2005.

Embora Pereira critique a citologia realizada às cegas e recomende a anuscopia com biópsia, seu estudo incluiu apenas 21 pacientes, (Pereira et al, 2008).

Estudo de Costa e Silva e cols., comparando as diferentes formas de coleta da citologia anal, não demonstrou diferença significativa no índice de citologia insatisfatória ao comparar a coleta por *swab* de algodão, escova ou *Dracon* (*swab* de poliéster), cujos valores foram: 27.9%, 19.5% e 18.3% respectivamente

(Costa e Silva et al, 2005). Já o Dracon na coleta para detecção do HPV-DNA mostrou 12% de resultados insatisfatórios. (Hernandez et al, 2005).

O achado de atipias de significado indeterminado em células epiteliais (ASC-US) na citologia anal deve servir de sinal de alerta para melhor acompanhamento destas pacientes (Park & Palefsky, 2010).

Pacientes com diagnóstico de ASC-US ou LIABG na citologia anal apresentam um risco de 46-56% de LIAAG na biópsia. Arain e cols. sugerem que todos os pacientes com este tipo de alteração na citologia anal sejam submetidos à anoscopia de alta resolução e biópsia, se necessário (Arain et al, 2005).

A investigação anal através do protocolo de diagnóstico por citologia anal revelou 25% dos pacientes com lesões pré-invasivas (Membrilla-Fernandez et al, 2009).

Apesar das altas taxas de detecção de HPV, os estudos não correlacionam a simples presença do HPV com achados de atipia ou neoplasia intraepitelial anal na citologia. Desta forma, a presença da captura híbrida para os diferentes sorotipos de HPV representa um fator determinante muito pobre na identificação de neoplasias intraepiteliais de alto grau nas pacientes HIV positivas, embora indiquem necessidade de acompanhamento. Este estudo mostrou que a citologia apresenta uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 38% quando comparada a histologia (Fox et al, 2005). Assim, para esta população a citologia

seria uma ferramenta melhor que a captura híbrida para o HPV em termos de rastreamento de neoplasia intraepitelial anal.

4.8 Manejo da Citologia Anal

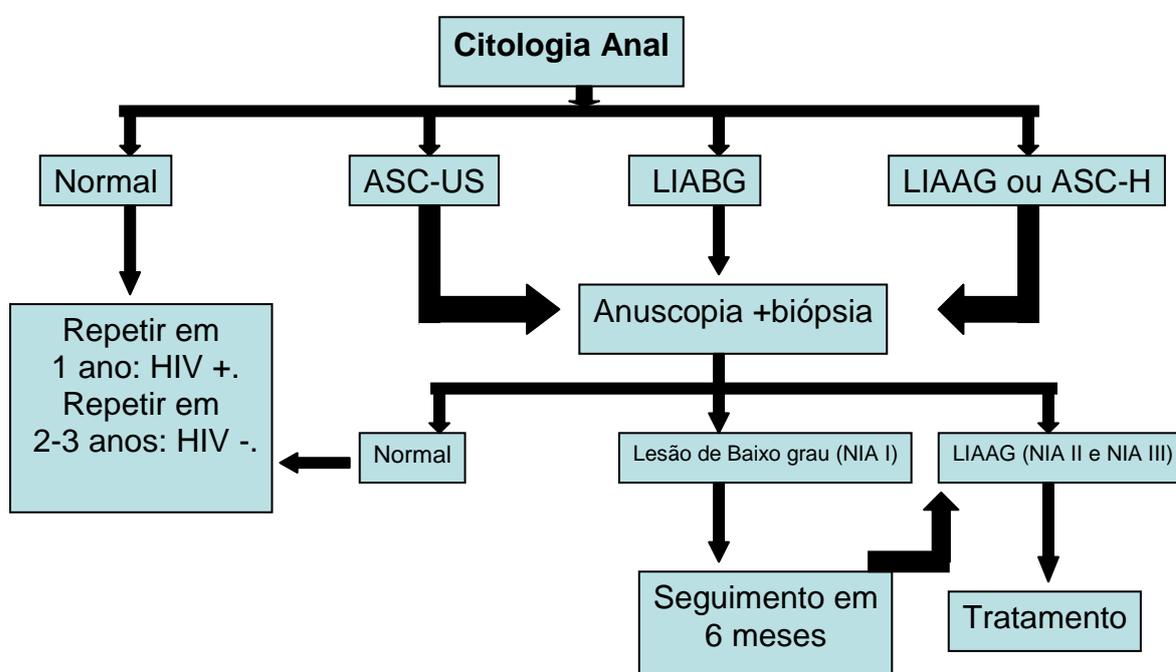
Modelos matemáticos sugerem que o rastreamento rotineiro do câncer anal em homens que fazem sexo com homens seja custo-efetivo, melhorando a qualidade de vida desta população (Goldie et al,1999).

Embora não tenhamos estudos clínicos randomizados para documentar a importância da citologia anal no rastreamento de lesões anais intraepiteliais em populações de risco, seu valor baseia-se no sucesso da citologia cervical na redução da incidência do câncer cervical.

Evidências indiretas sugerem a realização do rastreamento das NIAs em populações de risco, tais como: aumento da incidência do câncer anal; disponibilidade e facilidade de realização do rastreamento desta população e a possibilidade do tratamento precoce de lesões intraepiteliais impedindo a progressão para o câncer anal. (Martin & Bower, 2001; Chiao et al, 2006; Palefsky, 2009).

Park & Palefsky sugerem a realização da citologia anal a cada ano nas pacientes HIV positivas e a cada 2 a 3 anos nas HIV negativas (Fluxograma 2). No caso da citologia anal identificar ASC-US, LIABG, LIAAG ou ASC-H as pacientes deveriam ser encaminhadas para anoscopia de alta resolução e

biópsia quando necessário. No caso de confirmação de LIAAG ou câncer deveriam ser submetidas ao tratamento (Palefsky & Rubin, 2009; Park & Palefsky, 2010). Na confirmação histológica de LIABG, as pacientes poderiam ser submetidas a um tratamento mais conservador ou a um seguimento a cada 6 meses.



Fluxograma 2 - Protocolo para rastreamento de lesões intraepiteliais anais, modificado de Palefsky & Rubin, 2009; Park & Palefsky, 2010. NIA= Neoplasia intraepitelial anal; LIABG = Lesão intraepitelial Anal de baixo Grau; LIAAG= Lesão intraepitelial anal de alto grau; ASC-H = atipias de significado indeterminado, em que não se pode afastar alto grau.

A citologia anal possibilita o rastreamento de mulheres que apresentam um maior risco de desenvolver câncer anal, principalmente, aquelas HIV positivas, com CD4 menor do que 200 cell/mm³, fumantes e com citologia cervical alterada. (Tandon et al, 2010).

4.9 Tratamento

As opções de tratamento nas lesões anais de alto grau são amplas devido à falta de conhecimento da taxa de progressão para o câncer invasor, bem como pela indisponibilidade de anoscopia de alta resolução em diferentes regiões. As intervenções variam em termos de amplitude resultando em menor ou maior morbidade, podendo ser classificadas em não cirúrgicas e cirúrgicas. (Pineda & Welton, 2009).

De forma semelhante à cérvix uterina, há uma variedade de agentes para tratamento tópico nas alterações anais, tais como: podófilo-toxina, imiquimode, interferon, ácido tricloroacético e nitrogênio líquido (Park & Palefsky, 2010); bem como as terapias ablativas: eletrocauterização, laser e LEEP (Arain et al,2005). A ressecção cirúrgica de lesões na circunferência anal está associada à perda do controle esfinteriano e perda involuntária de fezes. A anoscopia com excisão local de lesões iniciais apresenta menos morbidade (Arain et al, 2005).

5 JUSTIFICATIVA

A presença do câncer cervical invasor como critério para definição da síndrome da imunodeficiência humana (AIDS) enfatiza a relação entre a infecção pelo HIV e a doença cervical (neoplasias intraepiteliais, câncer *in situ* e invasor) e outras neoplasias.

Embora a terapia antirretroviral tenha trazido uma melhora na expectativa de vida das pacientes HIV positivas, inclusive com diminuição de algumas doenças relacionadas à imunodepressão, a incidência do câncer cervical não parece ter modificado e como estas pacientes estão sobrevivendo mais tempo ficam mais expostas a outros cânceres não ligados a definição de AIDS, como o câncer anal.

A zona de transformação entre epitélio escamoso e glandular é semelhante na região cervical e anal e inclusive no comportamento, onde ambos podem apresentar lesões precursoras às quais, se diagnosticadas precocemente, podem levar a prevenção do câncer. Como estas alterações, tanto cervicais quanto anais, normalmente são assintomáticas, o rastreamento de rotina poderia permitir um diagnóstico e tratamento precoces, podendo aumentar a expectativa de vida destas mulheres HIV positivas.

Desta forma, torna-se importante conhecermos a prevalência destas alterações cervicais e anais no nosso meio e sua relação com o uso da terapia antirretroviral, entre outros fatores. Isto permitirá a criação de rotinas de

atendimento específico para estas mulheres infectadas pelo HIV, visando melhorar as ações preventivas do câncer do colo uterino e anal nesta população.

6 OBJETIVOS

6.1 Objetivo Principal

Avaliar a prevalência das alterações citológicas anais nas mulheres soropositivas para o HIV, em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

6.2 Objetivos Secundários

Descrever a associação das alterações citológicas anais com alterações cervicais, níveis de CD4, carga viral para o HIV e uso de HAART.

Identificar outros fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento do câncer anal através da associação destes com as alterações citológicas.

7 REFERÊNCIAS

1. ACOG Practice Bulletin. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Nº 109, 2009 dec.
2. Ahdieh L, Munoz A, Vlahov D, et al. Cervical neoplasia and the persistence of HPV infection in HIV + women. Program and abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 31 - February 4, 1999; Chicago, Illinois. Abstract 463.
3. Angeletti PC, Zanhg L, Wood C. The Viral Etiology of AIDS-Associated Malignancies. *Adv Pharmacol.* 2008 ; 56: 509–557.
4. Arain S, Walts AE, Thomas P, et al. The Anal Pap Smear: Cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. *Cytojournal.* 2005; 2: 4.
5. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mex* 2003, 45 Suppl 3:S306-314.
6. Ault KA. Epidemiology and natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female Genital Tract. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecol.* 2006 November. Doi:10.1155/IDOG/2006/40470.
7. Bastani R, Yabroff KR, Myers RE, et al. Interventions to Improve Follow-Up of Abnormal Findings in Cancer Screening. *Cancer.* 2004 September 1; 101(5 Suppl): 1188–1200.
8. Beaudenon S, Huibregtse JM. HPV E6, E6AP and cervical cancer. *BMC Biochem.* 2008 Oct 21;9 Suppl 1:S4.

9. Bermudez A. Can we do the same in the developing world? *Gynecol Oncol* 2005, 99:S192-196.
10. Boccalon M, et al. Intra-epithelial and invasive cervical neoplasia during HIV infection. *Eur J Cancer*. 1996 Dec; 32A (13):2212-7.
11. Boisson EV, Rodrigues RV. Factors associated with HIV infection are not the same for all women. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:103–108.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero: normas e recomendações do INCA / Frequency for taking a pap smear test for cervic cancer control: INCA norms and recommendations. *Rev. bras. cancerol.* 2002; 48 (1): 13-15.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais da saúde. 2 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2006.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil); INCA; 2010. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010>.
15. Bratcher LF, Sahasrabudhe VV. The impact of antiretroviral therapy on HPV and cervical intraepithelial neoplasia: current evidence and directions for future research. *Infectious Agents and Cancer* 2010, 5:8.

16. Buitrago-Pérez A, Garaulet G, Vázquez-Carballo A, et al. Molecular Signature of HPV-Induced Carcinogenesis: pRb, p53 and Gene Expression Profiling. *Current Genomics*, 2009, 10, 26-34.
17. Burg SH van der, Palefsky JM. Human immunodeficiency virus and human papilloma virus – why HPV-induced lesions do not spontaneously resolve and why therapeutic vaccination can be successful. *Journal of Translational Medicine* 2009; 7:108.
18. Cejtin HE. Gynecologic Issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am*. 2008 December; 22(4): 709–39, vii.
19. Centers for Disease Control and Prevention. 2002. HIV/AIDS Surveillance Report: US HIV and AIDS Cases Reported through December 2001; 13(2). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
20. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM et al. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2006; 43:223.
21. Chiasson MA. Declining AIDS mortality in New York City. *New York City Department of Health. Bull N Y Acad Med*. 1997 Summer, 74(1):151-2.
22. Costa e Silva IT, Gimenez FS, Guimarães RAG, et al. Anal cytology as a screening method for early detection of anal cancer: are hydrophilic cotton smears really unsatisfactory? *Acta cir. bras* 2005; 20(1):109-114.

23. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ.* Sept 2007, 85 (9): 719-26.

24. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, et al. A systematic review of the role of human papilloma virus (HPV) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions. *Br J Cancer* 2000; 83(5):561-565.

25. Delman M-C, Agarossi A, Bergeron C, et al. Incidence of squamous intraepithelial lesions in HIV women. Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva, Switzerland. Abstract 22306.

26. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS* 2006;20:1645–1654. [PubMed:16868446].

27. Faro S, et al. Proceedings From the First Asia-Oceania Research Organisation on Genital Infections and Neoplasia (AOGIN) Meeting *Infect Dis Obst Gyn.* 2006 : 1–38. DOI 10.1155/IDOG/2006/59089.

28. Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, et al. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *Canadian Medical Association Journal* 2 sept 2003; 169 (5).

29. Fox PA, Seet JE, Stebing J, et al. The value of anal cytology and human Papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from anoscopy clinic. *Sexually Transmitted Infections* 2005; 81:142-146.

30. Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ* 1993; 306: 419-422.
31. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, Sorensen P, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999;59(3):753-7.
32. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1500-1510.
33. Gatali M, Archibald, C. Women and HIV. *BMC Women's Health* 2004.4(Suppl):527.
34. Glynn-Jones R, Northover JMA, Cervantes A. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2010; 21 (5): 87-92.
35. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA.* 1999; 281 (19): 1822–1829.
36. Guenther PC, Secor WE, Dezzutti CS. *Trichomonas vaginalis*-Induced Epithelial Monolayer Disruption and Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Replication: Implications for the Sexual Transmission of HIV-1. *Infection and Immunity*, July 2005, 73(7) 4155–60.

37. Guidozi F, Black V. The Obstetric Face and Challenge of HIV/AIDS in Clinical Obstetrics and Gynecology. 52 (2), 270–284. 2009, Lippincott Williams & Wilkins.
38. Hammes LS, Naud P, Passos EP, et al. Value of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) Terminology in predicting cervical disease. J Low Genit Tract Dis. 2007 Jul; 11 (3): 158-65.
39. Handisurya A, Schellenbacher C, Kimbauer R. Diseases caused by human papillomaviruses (HPV). Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft .2009; 7(5):453-66.
40. Hankins C, Coutlee F, Lapointe N, et al. Persistence of human papilloma virus (HPV) infection in HIV positive and HIV negative women. Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva, Switzerland. Abstract 22303.
41. Harms G, Corea A, Iyambo S, et al. Perceptions and patterns of reproductive tract infections in a young rural population in Namibia. In 2nd European Congress on Tropical Medicine Liverpool, UK; 1998.
42. Heard I, Schmitz V, Costagliola D, et al. Early regression of cervical lesions in HIV seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS. 1998;12:1459-1464.
43. Heard I. Prevention of cervical cancer in women with HIV. Current Opinion in HIV and AIDS. 2009; 4: 68-73.

44. Hernandez BY, McDuffie K, Zhu X, et al. Anal Human Papillomavirus Infection in Women and Its Relationship with Cervical Infection. *Cancer Epidemiology Biomarkers*. 2005 November; 14(11): 2550-56.
45. Hessol NA, Holly EA, Efird JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. *AIDS*, 2009 January 2; 23(1): 59-70.
46. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, et al. Prevalence and Risk Factors for Anal Squamous Intraepithelial Lesions in Women. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:843–9.
47. Hutchinson DJ, Klein KC. Human papillomavirus disease and vaccines. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Nov 15;65(22):2105-12.
48. Ibrahim FW, Schembri G, Taha H, et al. Cervical surveillance in HIV-positive women: a genitourinary medicine clinic experience. *Journal Fam Plann Reprod Health Care*. 2009; 35 (2)101-3.
49. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis*. 2009; 9: 119. Published online 2009 July 29. doi: 10.1186/1471-2334-9-119.
50. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus infected adults. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1823-1830.

51. Jalil EM, Duarte G, Beitune PE, et al. High Prevalence of Human Papillomavirus Infection among Brazilian Pregnant Women with and without Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Obstet Gynecol Int.* 2009; 2009: 485423.
52. Johnson JC, Burnett AF, Willet GD, et al. High frequency of latent and clinical human papillomavirus cervical infections in immunocompromised human immunodeficiency virus infected women. *Obstet Gynecol.* 1992;79:321-327.
53. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004; 101:281.
54. Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: College of American pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124(5) 665-71.
55. Kalof NA, Cooper K. Our approach to squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Clin Pathol.* 2007 May; 60(5): 449–455. Published online 2006 October 17. doi: 10.1136/jcp.2005.036426.
56. Kobayashi A, Darragh T, Herndier B, et al. Lymphoid follicles are generated in high-grade cervical dysplasia and have differing characteristics depending on HIV status. *Am J Pathol* 2002;160(1):151–164.
57. Lavery CR, Farnsworth A, Thurloe J, et al. The reliability of cytological prediction of cervical adenocarcinoma in situ. *Obstet Gyneol.* 1988; 28:307-12.

58. Law CL, Thompson CH, Rose BR, et al. Anal intercourse: a risk factor for anal papillomavirus infection in women? *Genitourinary Med* 1991; 67:464-468.
59. Leiman G. Anal screening cytology. *CytoJournal*. 2005, 2:5 doi: 10.1186/1742-6413-2-5.
60. Levi JE, Fink MCS, Canto CLM, et al. Human Papillomavirus Prevalence, Viral Load and Cervical Intraepithelial Neoplasia in HIV-Infected Women. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2002;6(3):129-134.
61. Levine AM. AIDS-related lymphoma. *Semin. Oncol. Nurs* 2006; 22(2):80–89. [PubMed: 16720230].
62. Lillo FB, Ferrari D, Veglia F, et al. HPV infection and associated cervical disease in HIV infected women: Effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2001; 184:547-551.
63. Long JL, Engels EA, Moore RD, et al. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2008 February 19; 22(4): 489–496. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f47082.
64. McManus A, Dhar, L. Study of knowledge, perception and attitude of adolescent girls towards STIs/HIV, safer sex and sex education: (A cross sectional survey of urban adolescent school girls in South Delhi, India). *BMC Women's Health* 2008, 8:12 doi:10.1186/1472-6874-8-12.

65. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sexually Transmitted Diseases*. 2002; 29(11):725-735.
66. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et AL. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine MMWR Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). March 23, 2007 / 56(RR02):1-24.
67. Martin F, Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sexually Transm Inf* 2001; 77: 327-331.
68. Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Bryant A. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, (6): CD001318.
69. Massad LS, Riestler KA, Anastos KM, et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999; 21:33-41.
70. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, et al. Cervical Intraepithelial Neoplasia Outcomes After Treatment: Long-term Follow-up From the British Columbia Cohort Study *J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20; 101(10): 721–728.
71. Membrilla-Fernández E, Parés D, Alameda F. Neoplasia intraepitelial anal: resultados de La aplicación de um protocolo diagnóstico em pacientes de riesgo mediante El uso de citologia anal. *Cir Esp*. 2009; 85(6) 365-370.

72. Merson M H, O'Malley JR, Serwadda D, et al. The history and challenge of HIV prevention. *Lancet*. 2008; 372: 475–88.

73. Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS*. 2001;15:2157-2164.

74. Mogtomo ML, Djiengang LCGM, Wankam M, et al. Incidence of cervical disease associated to HPV immunodeficiency infected women under highly active therapy. *Infect Agent cancer*. 2009; 4:9. doi:10.1186/1750-9378-4-9.

75. Moscicki AB, Durako SJ, Houser J, et al. Human papillomavirus infection and abnormal cytology of the anus in HIV-infected and uninfected adolescents. *AIDS*. 2003 Feb 14;17(3):311-20.

76. Moodley J, Constant D, Hoffma M. human papillomavirus prevalence, viral load and lesions of the cervix in women initiating highly active therapy in South Africa: a cross-sectional study. *BMC*. 2009; 9:275-286.

77. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 518-527.

78. Nadal SR, Manzione CR. Rastreamento e Seguimento dos Portadores de Lesões Anais Induzidas pelo Papilomavírus Humano como Prevenção do Carcinoma Anal. *Ver Brás Coloproct*. 2009; 29(2): 250-3.

79. Negri F, Montale F, Pollastro M, et al. New possibility of genetic characterization of human papillomavirus in pathology of male and female genitalia. *Minerva ginecológica*. 1994 Jul-Aug. 46 (7-8): 377-83.

80. Oon SF, Winter DC. Perianal condylomas, anal squamous intraepithelial neoplasms and screening: a review of the literature. *Journal of Medical Screening* 2010;17:44-49.

81. Oortmarssen GJ van, Habbema JDF, Ballegooijen M van. Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero: normas e recomendações do INCA. *Ver Bras Cancerol*. 2002; 48 (1):13-5.

82. Oster AM, Sullivan PS, Blair JM. Prevalence of Cervical Cancer Screening of HIV-Infected Women in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 51: 430-6.

83. Palefsky, JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS* 1994; 8:283.

84. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, et al. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997, 14: 415-22.

85. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998 Feb; 177(2):361-7.

86. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 positive and high risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:226-236.
87. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009 January ; 4(1): 52–56.
88. Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2009; 36: 187-200.
89. Papanicolaou GN. The Cell Smear Method of Diagnosing Cancer. *Am J Public Health Nations Health.* 1948 February; 38(2): 202–205.
90. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Curr Infect Dis Rep.* 2010 March; 12(2): 126–133.
91. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008 May 20; 148(10):728–36.
92. Pereira ACC, Lacerda HR, Barros RCR. Diagnostic Methods for Prevention of Anal Cancer and Characteristics of Anal Lesion Caused by HPV in Men with HIV/AIDS. *BJID.* 2008; 12 (4); 293-99.
93. Pineda CE, Welton ML. Management of Anal Squamous Intraepithelial Lesions. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009 May; 22(2): 94–101.

94. Reis, R dos, Monego HI, Appel M, Bilibio JP, Capp E, Rivoire W. Carcinoma de colo uterino. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos EP, e colaboradores. Rotinas em Ginecologia. Porto Alegre: Artmed, 2010: 417-428.
95. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstetric Gynecol. 1967;10: 748-51.
96. Rivoire W, Capp E, Monego HI, Appel M, dos Reis R. Lesões de baixo e alto grau no colo uterino. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos EP, editors. Rotinas em Ginecologia. Porto Alegre: Artmed, 2006: 261-272.
97. Rouzier, R. Prise en charge des CIN1 Management of CIN1 J Gynécol Obstétr Biol Reprod.2008; 37(1):114-20.
98. Safaeian M, Solomon D. Cervical Cancer Prevention - Cervical Screening: Science in Evolution Obstet Gynecol Clin North Am. 2007 December; 34(4): 739–ix. doi:10.1016/j.ogc.2007.09.004.
99. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. Bull World Health Organ 2001,79:954-962 34.
100. Schafer A, Friedman W, Mielke M, Schwartlander B, Koch MA. The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to degree of immunosuppression. Am J Obstet Gynecol. 1991; 164:593-599.
101. Shah K, Farzadegan J, Danie R, et al. Relationship of HIV-1 RNA copies in plasma and CD4+ counts to human papillomavirus (HPV) prevalence

and cervical dysplasia. Program and abstracts of the 12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva, Switzerland. Abstract 22317.

102. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. ALTS Study Group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Feb 21; 93(4): 293-9.

103. Solomon D, Davey D, Kurman, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 2002 Apr 24; 287(16):2114-9.

104. Solomon D. Statement on HPV DNA Test Utilization: Cytopathology Education and Technology Consortium. *Diagn Cytopathol.* 2009 July ; 37(7): 542–543. doi:10.1002/dc.21097.

105. Sonnex C, Scholefield JH, Kocjan G, et al. Anal human papillomavirus infection: a comparative study of cytology, colposcopy and DNA hybridization as methods of detection. *Genitourinary Medicine.* 1991; 67: 21-25.

106. Squires KE, Ribaldo H, Reichman RH, et al. Effect of antiretroviral therapy on the course of cervical dysplasia in HIV-infected women participating in ACTG 320: Results of the women's health sub-study (ACTG 866). *AIDS*, submitted, 2002.

107. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, et al. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus *N Engl J Med.* 1997 Nov 6;337(19):1343-9.

108. Tandon R, Baranoski AS, Huang F, et al. Abnormal anal cytology in HIV-infected women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2010 Mar 9. [Epub ahead of print] PMID: 20223443.
109. Torres Neto JR, Prudente ACL, Santos RL. Estudo demográfico do câncer de canal anal e ânus no estado de Sergipe. *Rev bras Coloproct*, 2007; 27(2): 190-195.
110. Traut H, Papanicolau G. Diagnosis of uterine cancer by vaginal smear. *Cal West Med*. 1943 August; 59(2): 121–122.
111. UNFPA: Sexually Transmitted Infections: Breaking The Cycle of Transmission. New York: United Nations Population Fund; 2004.
112. Vajdic CM, Anderson JS, Hillman RJ, et al. Blind sampling is superior to anoscope guided sampling for screening for anal intraepithelial neoplasia. *Sexually transmitted infections*. 2005 Oct (81) 5: 415-8.
113. Vermund SH, Kelley K, Klein RS, et al. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesion among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165:392-400.
114. Waggoner SE: Cervical cancer. *Lancet* 2003, 361:2217-2225.
115. Wallin K-L, Wiklund F, Angstrom T, et al. Type specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;341:1633-1638.

116. Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, et al. Oncogenic Human Papillomavirus DNA Loads in Human Immunodeficiency Virus-Positive Women with High-Grade Cervical Lesions Are Strongly Elevated. *J CLIN MICROB*, June 2003, 41(6): 2763–2767. DOI: 10.1128/JCM.41.6.2763–2767.2003.

117. Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, Ochia C, Moss AR, Palefsky JM. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus infected women. *Obstet Gynecol*. 1994; 83:205-211.

118. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiology* 2003; 157: 218-26.

119. Woodman CB, Collins SI, et al. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(1):11-22.

120. World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant woman and preventing HIV infection in infants in resource—limited settings. Towards universal access. 2006.
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct/en/index.html>.

121. Yamada R, Sasagawa T, Kirumbi LW, et al. Human papillomavirus infection and cervical abnormalities in Nairobi, Kenya, an area with a high prevalence of human immunodeficiency virus infection. *Journal of medical Virology*. 2008; 80: 847-55.

122. Zur H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002, 2:342-350.

8 ARTIGO 1

Prevalence of abnormal anal cytology in HIV women at Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil

Eunice Beatriz Martin CHAVES^{1,2}, Heloísa FOLGIERINI³, Edison CAPP^{1,2},
Helena von Eye CORLETA^{1,2}

¹Post Graduation Program in Medicine: Medical Sciences, Medical School,
Universidade Federal of Rio Grande do Sul

² Department of Gynecology and Obstetrics, Medicine School, Universidade
Federal of Rio Grande do Sul, Laboratory of Molecular Gynecology and
Obstetrics, Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil

³ Pathology Service, Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Eunice Beatriz Martin Chaves

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Serviço de Medicina Ocupacional

CEP 90930-003 - Porto Alegre – RS – Brazil

Phone: +55 51 3359 8222, Fax: +55 51 33300491

Email: ebmchaves@hcpa.ufrgs.br

Sponsored by Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto
Alegre, Brazil

CONDENSATION

Anal cytology in HIV women

The anal cytology method is simple to perform and can be used as the basis of a screening project in cohorts of HIV positive women who have a high risk of developing anal carcinoma.

ABSTRACT

Eunice Beatriz Martin Chaves; Heloísa Folgierini; Edison Capp; Helena von Eye Corleta

Anal cancer is a rare pathology. The incidence of anal cancer remained fairly constant from 1943 to 1957 and similar for men and women, but it increased 1.5 fold among men and tripled among women thereafter. Until recently it was not considered a neoplasm of public health concern. Nevertheless, it may be object of concern in groups in which its incidence is increasing: people who have ano-receptive intercourse, promiscuous people and people who have sexual transmitted diseases (HPV and HIV infection). **Objective:** To evaluate the prevalence of abnormal anal cytology in HIV women attending Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil. **Study design:** A cross sectional study was performed. **Methods:** This study was conducted after approval from Ethical Committee on Research. Anal Pap smear was offered to all HIV women attending the Sexual Transmitted Diseases ambulatory at Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil, from March 2006 to March 2008. The anal sample was obtained by means of a moistened cotton swab inserted to a depth of one and a half inches beyond the external sphincter into the anus and rotated clockwise 10-12 times. The cellular material was smeared onto a glass slide and immediately fixed with ethanol 96%. **Results:** 184 patients were enrolled. The prevalence of abnormal anal cytology was 14.1% (26 patients). Twenty two patients presented ASCUS and 4 presented low graded intraepithelial neoplasia. Abnormal anal cytology was significantly associated with abnormal

cervical cytology, CD4 < 200 cell/mm³, tobacco use and hepatitis C co-infection.

Conclusion: The anal cytology method described here is simple to perform, and can be used as the basis of a screening project in cohorts of HIV positive women who have a high risk of developing anal carcinoma, mainly those with CD4 less than 200 cells/mm³ and smoking.

Key words: anal cytology; HIV women; intraepithelial neoplasia; risk factors

Introduction

The incidence of anal cancer remained fairly constant in the period from 1943 to 1957 and was similar for men and women. Thereafter it increased 1.5 fold among men and tripled among women¹. Until recently it was not considered to be a neoplasm of public health concern. Nevertheless, it became object of concern in groups in which its incidence is increasing: people who have ano-receptive intercourse, promiscuous people and people who have sexual transmitted diseases (HPV and HIV infection)^{2, 3}. Prior to the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic, the incidence of anal cancer in the high risk groups, such as homosexual men, was estimated as 35/100000, which resembles the incidence of cervical cancer before the introduction of cervical cytology smears screening programs⁴. HPV prevalence among homosexual men is 60-70% and anal cancer is 80 times more frequent than in general population⁵. Relative risk of developing anal cancer is 37 times greater for HIV patients than for the general population⁶.

As cervical cancer, epidemiologic studies have indicated that anal cancer has a prolonged preclinical phase, even in high-risk groups⁷. However, many patients have a late diagnosis, when symptoms or lesions are evident and the disease is at an advanced stage.

Considering that anal warts were more common than penile warts in homosexual men, and because most published reports on anal HPV infection have resulted from surveys carried out on homosexual populations⁸, when patients present anal warts, usually it is assumed that these lesions were acquired by receptive anal intercourse.

Relatively little is known about the epidemiology of anal lesions among HIV females and its relationship to cervical infection. Although the Guidelines of the Ministry of Health recommend HIV women to be submitted to anal cytology, this is still not a common practice⁵.

Women routine gynecologist visit is well established and many times it is their unique opportunity to health prevention. Women annually accompanied by a gynecologist have their cervical Pap smear. Cases of evident anal lesion are reported to a proctologist. As the anal epithelium is very similar to the uterine cervical epithelium, anal cytology is very cheap and simple to be performed. It is also an important tool to the early diagnosis of anal abnormalities and should be a part of women check up routine.

The aim of this study was to evaluate the prevalence of anal cytology abnormalities in HIV women and its association with some risk factors.

Material and Methods

This study was conducted after approval from the Ethical Committee on Research. Anal Pap smear was offered to all HIV women attending the sexual transmitted diseases ambulatory at Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil, from March 2006 to March 2008. As with the cervix, the technique to obtain the anal sample is very important to the success of the screening. A cotton swab moistened with saline solution was inserted to a depth of one and a half inches beyond the external sphincter. A subsequent firm spiral movement, 10-12 clockwise rotations, was applied to ensure that the swab had made contact with

the whole surface of the transformation zone^{7,9}. The cellular material was smeared onto a glass slide and immediately fixed with ethanol 96%.

Patients were also submitted to conventional cervical cytology. The specimens were obtained with spatula and cytobrush according to a standard protocol¹⁰. All samples were interpreted using the criteria of the Brazilian nomenclature based on Bethesda System^{2,11} for cervico-vaginal cytological diagnosis. All patients answered a questionnaire during the first visit about their sexual behavior, use of HAART (highly active anti-retroviral treatment), sexual partners, drug abuse, education, diagnosis or treatment of sexually transmitted diseases in the last year, smoking, pregnancy and condom use. CD4 count and HIV viral load were also evaluated.

Either chi-square test or Fisher's test was used to compare abnormal anal cytology with other variables. Relative risk was estimated by using Poisson regression. Significance level was 5%. Statistical analyses were performed by means of the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 16.0.

Results

One hundred eighty four women (21-63 years old) were interviewed and had anal and cervical PAP smears performed. Table 1 presents the characteristics of the population under study. The mean age was 36.0 ± 8.5 years. More than 75% were between 26-44 years. Sixty six (35.9%) women had not completed elementary school and only 15 (8.2%) completed third grade level. One hundred fourteen (62%) patients presented at least one diagnosis or treatment for sexually transmitted disease in the last year. One

hundred fifteen patients (62.5%) reported anal intercourse at least once; 60 (32.7%) reported smoking; 17 (9.3%) had previously smoked and 107 (58%) had never smoked. Fourteen (7.6%) patients reported illicit drugs abuse, 2 reported previous use of illicit drugs and 168 had never used illicit drugs. Seventy five (41%) were using HAART.

Table 2 shows characteristics of anal cytology. One hundred fifty four (83.7%) patients presented normal anal cytology, twenty six (14.1%) presented abnormal cytology and four (2.2%) were unsatisfactory in the first visit and were excluded from analysis. Tests were considered unsatisfactory when cytology presented a great part of smears constituted by anucleate squames or excess of fecal material which made the diagnosis more difficult. Abnormal anal cytology included all abnormal cytology, 22 cases of ASCUS (Anal Atypical squamous cells of undetermined significance) and 4 cases of ALSIL (Anal Low-grade squamous intraepithelial lesion).

Table 3 shows abnormal anal cytology with the general characteristics of this population. The mean age of patients with abnormal anal cytology was 32 years old, whereas the mean age of patients with normal cytology was 36 years old. This difference was statistically meaningful ($p = 0.014$). There were no differences in education level, anal intercourse history, illicit drugs use, being pregnant at the moment of the exam, heterosexual intercourse contamination, HIV positive partner and history of diagnosis or treatment of sexually transmitted diseases in the last year for patients with abnormal anal cytology. There was association of abnormal anal cytology with hepatitis C ($p= 0.048$, 95% CI 1.01-4.76), number of pregnancies (two or more), ($p= 0.019$, 95% CI

1.15-4.98), smoking ($p=0.004$, 95% CI 1.45-6.86) and abnormal cervical cytology ($p= 0.003$, 95% CI 1.44-5.99).

Regarding cervical cytology, 61 patients (33.1%) presented some kind of abnormality. In order to analyze abnormal cervical cytology all smears that were not normal were considered altogether - cases of: ASCUS, LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion) and HSIL (High -grade squamous intraepithelial lesion).

Of the aspects related to HIV infection, only CD4 less than 200 cells/mm³ were significantly associated with abnormal anal cytology ($p = 0.004$, 95% CI 1.67-14.17). Neither HAART use nor HIV viral load were significantly associated with abnormal anal cytology (Table 4).

We calculated the relative risk adjusted for variables that were statistically significant. CD4 less than 200 cells/mm³ ($p = 0.006$) and smoking ($p = 0.019$) remained significant (Table 5).

Discussion

Anal cytology proved to be helpful for detecting anal intraepithelial neoplasia¹². Anal cytology is a simple procedure that could be performed by gynecologists during the patients' annual checkup. The procedure is cheap and can be painlessly performed with a small moistened cotton swab.

The technique of collecting anal smears has been reported by many authors and proved to be adequate^{7,9}. In our study we used moistened cotton

swab in saline solution and found only 4 (2.2%) samples with unsatisfactory smears. It was an excellent find when compared to other studies that presented higher values of unsatisfactory results: 27.9%, 19.5% and 18.3% with cotton swab, cytological brush and Dracon swab, respectively, for anal cytology⁹.

Hernandez et al (2005) related that the association of anal intercourse with anal HPV infection was limited to those women without accompanying cervical infection¹³. Nevertheless, some studies didn't find association between anal HPV infection and anal intercourse^{14,15}. In this study there was no association of abnormal anal cytology and anal intercourse. So the relation of HPV with anogenital pathologies may suggest alternative transmission routes, including sexual and nonsexual ways. There is evidence that HPV can be transmitted to the genitals through non penetrative sexual contact, involving the fingers or mouth of the partners¹⁶.

Previous studies^{8,13,17,18} show an association of cervical abnormal cytology with anal lesions. Our study initially found a meaningful association between abnormal cervical cytology with abnormal anal cytology (OR, 2.94; 95% CI, 1.44-5.99 - p = 0.003).

Concurrent anal and cervical HPV infection was most prevailing among younger women and less prevailing in women older than 50 years. In contrast, the prevalence of anal HPV infection alone remained relatively steady in all age groups¹³. Our study identified a different mean age for patients with abnormal anal cytology (32.9 years old) compared with patients with normal anal cytology (36.6 years old). Maybe this difference suggests the presence of

HPV infection in younger patients that may be related with these altered exams.

There is a strong and consistent link between HPV infection and anal cancer as demonstrated by some authors^{19,20,21}. Despite these high rates of HPV, the studies did not show correlation between cytological atypia or intraepithelial neoplasia and the presence of these HPV genotypes. Therefore, the presence or absence of high risk HPV genotypes was a poor determinant of likelihood of having high grade anal intraepithelial neoplasia in this predominantly HIV positive group. These studies have shown that sensitivity of the cytology was 83% and the specificity 38% when compared with histology¹⁹. Therefore, for this population the testing of HPV genotypes presents no potential as a screening tool¹⁹.

Patients with anal cytological diagnosis of ASCUS and LSIL had a significant risk (46-56%) of HSIL at biopsy. They suggest that all patients with ASCUS or more severe diagnosis should be evaluated with high resolution anoscopy and biopsy²². Although Pereira et al. (2008) criticized blind anal cytology recommending anoscopy under colposcopy vision for biopsy instead of cytology their study had only 21 patients²³. On the other hand, Vadjic (2005) showed that blind cytology smears are superior to anoscopy guided smears for screening of anal neoplasia in homosexual men, because guided smears were less likely to detect higher grade abnormalities than blind smears (15 vs. 27 cases of abnormal anal cytology, $p = 0.001$), using a paired, random sequence clinical trial of 151 homosexual men²⁴.

According to Membrilla-Fernandez et al. (2009), a diagnostic protocol of anal cytology revealed 25% of patients with pre-invasive lesions of squamous anal cancer²⁵.

The use of HAART did not show any difference in prevalence of abnormal anal cytology in our study. Hessol et al (2009) showed that among HIV-infected women, in models adjusted for CD4 cell count, neither HAART use nor plasma HIV RNA have independent effects on the risk of anal intraepithelial neoplasia²⁶.

Although there is no strong literature evidence that document the value of screening for ASILs (anal squamous intraepithelial lesions) in the risk population, the rationale screening relies upon the success of cervical cytology screening in the reduction of cervical cancer incidence. Indirect evidence supporting the use of screening for ASILs in high-risk population include: high incidence of anal cancer in the population for which screening is proposed; the availability of screening modalities that effectively diagnosis the precursor lesion; the possibility of treatments that can prevent ASILs from progressing to anal cancer^{27,28}.

The biologic consequences of anal dysplasia or ASIL are considered analogous of those of cervical dysplasia. The sensitivity of anal cytology for biopsy-proven anal disease in HIV positive men range from 50 to 98 percent (at least one report was equal to that of cervical cytology for the detection of cervical disease when ASC-US results were included in the abnormal category) but with low specificity from 16 to 50%^{19,22,29}.

Our study found a high incidence of ASCUS, 11.9% (22 cases), but for some authors this percentage is acceptable when we are working with a special high risk population³⁰; Arain et al²² at their study found 14.3% of ASCUS and Palefsky et al, at theirs, found 28.4%²⁹.

Several lifestyle factors were associated with abnormal cytology, such as smoking, alcohol and intravenous drug use²⁹. Some authors showed that smoking contributes for additional risk for developing high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with ASC or LSIL cytology but normal colposcopy³¹. In our study only smoking showed these associations.

Our study presented some limitations like the absence of HIV negative controls and difficulty of doing the follow-up of patients with anal cytology changed. Nevertheless, we have to consider that it was done by only one professional and have presented a very low incidence of unsatisfactory results and it was done in a developing country where we have a high risk of cervical cancer.

Tandon et al (2010) found association of abnormal anal cytology with CD4 less than 200 cells/mm³, tobacco use and abnormal cervical cytology³².

The anal cytology method described here is simple to perform and can be used as the basis of a screening project in cohorts of HIV positive women who have a high risk of developing anal carcinoma.

In our study, by adjusting every initially significance variables observed an association of CD4 less than 200 cells/mm³ and smoking with abnormal anal cytology, showing that at least these patients should be submitted to anal

cytology. Nowadays all patients with abnormal anal cytology are referred to a proctologist for anoscopy and biopsy³³ and are advised to maintain a periodic checkup.

Reference

1. Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ* 1993; 306(6875): 419-22.
2. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e condutas preconizadas. Rio de Janeiro, 2 ed. (Brasil); 2006.
3. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(11):843-9.
4. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987; 317(16):973-7.
5. Brasil. Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de DST/AIDS. Recomendações de Terapia Antiretroviral para Adultos e Adolescentes HIV positivos. http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B762E0EBF-A859-4779-8A92-704EB1F3B290%7D/consensoAdulto005c_2008montado.pdf, accessed 24/05/2008.
6. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(18):1500-10.
7. Leiman G. Anal screening cytology. *Cytojournal* 2005; 2(1):5.
8. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS* 1994; 8(3):283-95.
9. da Costa e Silva IT, Gimenez FS, Guimaraes RA, Camelo RT, Melo MN, de Barros FS, et al. Anal cytology as a screening method for early detection of anal cancer: are hydrophilic cotton smears really unsatisfactory? *Acta Cir Bras* 2005; 20(1):109-14.
10. Edelweiss MIA. Exame citopatológico do colo uterino. In: Corleta HvE; Capp E; et al. *Ginecologia no consultório*. 1 ed. Artmed Editora S.A., 2008: 43-57.
11. Solomon D, Nayar R. Solomon D, Nayar R. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. 2 ed New York: Springer-Verlag; 2004.
12. Sonnex C, Scholefield JH, Kocjan G, Kelly G, Whatrup C, Mindel A, et al. Anal human papillomavirus infection: a comparative study of cytology, colposcopy and DNA hybridisation as methods of detection. *Genitourin Med* 1991; 67(1):21-5.
13. Hernandez BY, McDuffie K, Zhu X, Wilkens LR, Killeen J, Kessel B, et al. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(11 Pt 1):2550-6.
14. Law CL, Thompson CH, Rose BR, Cossart YE. Anal intercourse: a risk factor for anal papillomavirus infection in women? *Genitourin Med* 1991; 67(6):464-8.
15. Moscicki AB, Durako SJ, Houser J, Ma Y, Murphy DA, Darragh TM, et al. Human papillomavirus infection and abnormal cytology of the anus in HIV-infected and uninfected adolescents. *AIDS* 2003; 17(3):311-20.

16. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157(3):218-26.
17. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol*; 2006 Suppl:40470.
18. Mogtomo ML, Malieugoue LC, Djeppgang C, Wankam M, Moune A, Ngane AN. Incidence of cervical disease associated to HPV in human immunodeficiency infected women under highly active antiretroviral therapy. *Infect Agent Cancer* 2009; 4:9.
19. Fox PA, Seet JE, Stebbing J, Francis N, Barton SE, Strauss S, et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anoscopy clinic. *Sex Transm Infect* 2005; 81(2):142-6.
20. Levi JE, Fink MC, Canto CL, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I, et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Braz J Infect Dis* 2002; 6(3):129-35.
21. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, Sorensen P, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999; 59(3):753-7.
22. Arain S, Walts AE, Thomas P, Bose S. The Anal Pap Smear: Cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. *Cytojournal* 2005; 2(1):4.
23. Pereira AC, Lacerda HR, Barros RC. Diagnostic methods for prevention of anal cancer and characteristics of anal lesions caused by HPV in men with HIV/AIDS. *Braz J Infect Dis* 2008; 12(4):293-9.
24. Vajdic CM, Anderson JS, Hillman RJ, Medley G, Grulich AE. Blind sampling is superior to anoscope guided sampling for screening for anal intraepithelial neoplasia. *Sex Transm Infect* 2005; 81(5):415-8.
25. Membrilla-Fernandez E, Pares D, Alameda F, Pascual M, Courtier R, Gil MJ, et al. Anal intraepithelial neoplasia: application of a diagnostic protocol in risk patients using anal cytology. *Cir Esp* 2009; 85(6):365-70.
26. Hessol NA, Holly EA, Efird JT, Minkoff H, Schowalter K, Darragh TM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. *AIDS* 2009; 23(1):59-70.
27. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2006; 43(2):223-33.
28. Martin F, Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex Transm Infect* 2001; 77(5):327-31.
29. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14(5):415-22.
30. Solomon D, Henry MR. Cervical-vaginal Cytological Nomenclature. In: Meisels A, Morin C. *ASCP Theory and Practice of Cytopathology*, Chicago. 2nd Edition, 1997: 60.
31. Guarisi R, Sarian LO, Hammes LS, [Longatto-Filho A](#), [Derchain SF](#), [Roteli-Martins C](#), et al. Smoking worsens the prognosis of mild abnormalities in cervical cytology. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 88(5):514-20, 2009.

32. Tandon R, Baranoski AS, Huang F, Morenas AD, Vragovic O, Sullivan M, et al. Abnormal anal cytology in HIV-infected women. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jul; 203(1):21.e1-6.
33. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 Mar; 12(2):126-33.

Table 1 - Characteristics of the study population

	N	%
Age		
< 25 years	13	7.0
26-34 years	62	33.7
35-44 years	78	42.5
45 or >	31	16.8
Marital Status		
With partner	155	84.24
Without partner	29	15.76
HIV partner status		
Positive	73	39.7
Negative	63	34.8
Unknown	46	25.5
Nationality		
Brazilians	182	98.9
Others	2	1.1
Tobacco Use		
Yes	60	32.7
No	107	58.0
Used in past	17	9.3
Illicit Drugs use		
Yes	14	7.6
No	168	91.3
Used in past	2	1.1
Anal Intercourse		
Yes	115	62.5
Sexually transmitted disease		
Yes	114	62.0
HAART Therapy		
Yes	75	41.0
TOTAL	184	100

* Statistical analyses were performed by means of the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 16.0

Table2: Results from anal and cervical cytology

	N	%
Anal Cytology		
Normal	154	83.7
Abnormal ¹	26	14.1
Unsatisfactory ²	4	2.2
Cervical Cytology		
Normal	123	66.9
Abnormal ³	61	33.1
Total	184	100

Statistical analyses were performed by means of the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 16.0

¹Abnormal Anal cytology in this category included all abnormal cytologies, 22 cases of ASCUS (Anal Atypical squamous cells of undetermined significance) and 4 cases of ALSIL (Anal Low-grade squamous intraepithelial lesion).

² Anal cytology was considered unsatisfactory when the test presented a great part of smears constituted by anucleate squames or excess of fecal material making the diagnosis more difficult.

³ Cervical Cytology was considered abnormal for all smears that were not of normal cases of ASCUS, LSIL and HSIL (High -grade squamous intraepithelial lesion).

Table 3 – Risk of abnormal anal cytology with variables observed

	n	AAC %	RR	95% CI	P
Age (years) ¹	184	14.1	0,96	0,92-0.99	0.014
Education levels					
Elementary School	102	13.7	1.05	0,33- 3,36	0.931
High School	55	16.4	1.26	0.37-4.22	0.714
Third grade level	23	13.0	1.0		
Pregnancy ²	61	16.4	1,31	0.64 -2.72	0.460
HCV +	20	30.0	2.19	1.01-4.76	0.048
Heterosexual Contamination ³	167	12.9	1.0	0,25- 2,22	0.601
Illicit drugs use ⁴	15	33.5	2.16	0.86-5.38	0.100
Number of Pregnancy (≥ 2) ⁵	72	22.2	2.40	1.15-4.98	0.019
HIV + Partner ⁶	74	13.5	0.614	0.28 1.34	0.220
Tobacco Use ⁷	80	22.5	3.15	1.45-6.86	0.004
Anal intercourse ⁸	114	14.0	1.15	0.54- 2.43	0.720
History of HPV ⁹	65	21.5	1.50	0.74- 3.05	0.262
STDs ¹⁰	103	14.8	1.08	0.52- 2.24	0.837
Abnormal Cervical Cytology ¹¹	62	62.5	2.94	1.44-5.99	0.003

AAC= Abnormal Anal Cytology; Pap-a smears = anal cytology of Papanicolaou; RR= Relative Risk; CI = confidence interval; P = p value. Relative risk was estimated by using Poisson regression. Significance level was 5%. Statistical analyses were performed by means of the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 16.0

¹There was a different mean age for patients with abnormal anal cytology (32.9 years old) compared with patients with normal anal cytology (36.6 years old).

² Be pregnant at the moment of pap-a smears.

³ Heterosexual Contamination means all patients whose only form of acquiring HIV was through sexual intercourse.

⁴Illicit drugs use: included all kind of drugs related in the study: marijuana, crack and cocaine.

⁵ Number of Pregnancies (≥ 2): we considered only pregnancies related after HIV diagnosis.

⁶HIV + Partner: refer the immunological status of partner at the moment of study.

⁷ Tobacco Use: we include in these groups all smokers or who have recently ceased smoking.

⁸Anal intercourse: include all patients who related at least one anal intercourse.

⁹History of HPV: when patients related the presence of warts or treatment including in the past.

¹⁰STDs (sexual transmitted diseases) related the diagnosis or treatment by patients in the last year.

¹¹Abnormal Cervical Cytology: considered all smears that were not normal cases of ASCUS, LSIL and HSIL (High - grade squamous intraepithelial lesion).

Table 4 - Association of abnormal anal cytology with variables related to HIV infection

	RR	95%CI	p
CD4 < 200	4.87	1.67- 14.17	0.004
CD4 200-500	2.38	0.90-6.28	0.081
CD4 >500	1		
HIV viral load			
< 1000 copies	1		
1001-10.000	0,476	0,17-1.36	0.167
10.001-50.000	1.058	0.42-2.56	0.904
>50.000	0.517	0.14-2.31	0.433
HAART	1.91	0.93- 3,92	0.078

RR= Relative Risk; CI = confidence interval; P = p value. Relative risk was estimated by using Poisson regression. Significance level was 5%. Statistical analyses were performed by means of the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 16.0. We used CD4 > 500 cel/mm³, HIV viral load < 1000 copies and HAART use as reference for each similar categories.

Table 5 - Adjusted Relative Risk.

	Adjusted RR	95% CI	P
Age	0.96	0.92- 1,01	0.103
HCV +	2.02	0.90- 4,55	0.089
Number of Pregnancies (≥ 2)	0.44	0.10-1.88	0.267
Tobacco Use	2.51	1.16-5.39	0.019
Abnormal Cervical Cytology	0.60	0.29-1.22	0.160
CD4 < 200	4.38	1.54-12.48	0.006

RR= Relative Risk; CI = confidence interval; P = p value. Relative risk was estimated by using Poisson regression. Significance level was 5%. Statistical analyses were performed by means of the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 16.0

9 ARTIGO 2

A CITOLOGIA NA PREVENÇÃO DO CÂNCER ANAL

Eunice Beatriz Martin Chaves^{1,2}, Heloísa Folgierini³, Edison Capp^{1,2}, Helena von Eye Corleta^{1,2}

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

²Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

³Serviço de Patologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

Endereço para Correspondência:

Eunice Beatriz Martin Chaves

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Serviço de Medicina Ocupacional

CEP 90930-003 - Porto Alegre – RS – Brasil

Fone: +55 51 3359 8222, Fax: +55 51 33300491

Email: ebmchaves@hcpa.ufrgs.br

Apoio: Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução

O câncer anal é incomum, entretanto sua incidência vem aumentando nos últimos trinta anos, tanto nos Estados Unidos como em outras partes do mundo (1, 2). Na população em geral sua incidência é maior entre as mulheres do que entre os homens (3).

A incidência do câncer anal nos Estados Unidos é de aproximadamente 8 casos em cada 100.000 pessoas/ano (2). No Brasil, de acordo com o INCA (Instituto Nacional do Câncer), a estimativa da incidência de câncer de cólon e reto é de 28.110 indivíduos em 2010, sendo 13.310 homens e 14.800 mulheres (4). Estes valores correspondem a um risco estimado de 14 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres. O câncer anal representa 1 a 2% de todos os tumores do cólon e de 2 a 4 % de todos os tipos de câncer que acometem o intestino grosso (4).

Canal Anal

O canal anal inicia no orifício anal, ou ânus, que é revestido por pele completa (provida de pelos) e passa a ser recoberto, em direção cranial, por pele modificada (desprovida de pelos) até o nível da linha pectínea (do latim *pecten*, pente, ou linha dentada) (3). Acima da linha pectínea é encontrado tecido mucoso: mucosa retal. O canal anal anatômico inicia-se à altura da linha pectínea e termina no rebordo anal. No entanto, o canal anal cirúrgico inicia-se à altura do anel anorretal (formado pela alça do músculo puborretal) e termina no rebordo anal. Uma série de afecções proctológicas acometem o canal anal

acima da linha pectínea, estando anatomicamente situadas no reto, mas comportando-se como se pertencessem ao canal anal, estando dentro dos limites musculares deste (5). Da constatação deste fato deriva o conceito de canal anal cirúrgico. O canal Anal ou ânus tem cerca de 3 cm de comprimento e engloba a musculatura responsável pelo controle (continência) da evacuação fecal (figura 1).

O canal anal e a cérvix uterina compartilham características, embriológicas, histológicas e patológicas, pois ambos se desenvolvem a partir da membrana embriônica e apresentam sítios de fusão do tecido endodérmico e ectodérmico para formar a junção escamo-colunar. Estas áreas podem apresentar mudanças metaplásicas normais bem como alterações displásicas principalmente relacionadas à infecção pelo papiloma vírus humano (HPV).

Desta forma, o câncer anal se assemelha mais aos cânceres genitais do que aos do trato gastrointestinal.

Fatores de Risco

Alguns fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento de neoplasia intraepitelial anal (NIA), sendo os mais significativos: a infecção pelo HPV (1, 6), o sexo anal receptivo, a infecção pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) e os baixos níveis de CD4 (7-9).

Embora o sexo anal receptivo esteja relacionado com alterações anais, alguns estudos não encontram associação entre o sexo anal e a infecção pelo HPV (10, 11), sugerindo que outras formas de transmissão do HPV estejam

envolvidas como o contato genital mesmo sem penetração, bem como através das mãos e boca (12).

Outros fatores associados com uma incidência aumentada de neoplasias anais comuns a ambos os sexos são cigarro e grande número de parceiros (1, 6).

Neoplasia Intraepitelial Anal

A neoplasia intraepitelial anal (NIA) é uma lesão precursora do carcinoma escamoso anal, semelhante a que ocorre no colo uterino, estando ambos associados à infecção pelo papiloma vírus (13, 14).

Diversos estudos epidemiológicos demonstraram o papel dos diferentes subtipos de HPV no desenvolvimento das neoplasias ano-genitais (15-18).

As neoplasias intraepiteliais anais também podem ser classificadas de acordo com o sistema de Bethesda em: lesões de baixo grau (LIABG), que incluem as neoplasias intraepiteliais anais de grau I (NIA I) e de alto grau (LIAAG) que corresponderiam as neoplasias intraepiteliais anais de graus II e III (NIA II/NIA III). As lesões anais de alto grau são consideradas lesões pré-malignas e podem progredir para o câncer anal de forma similar ao que ocorre nas lesões cervicais de alto grau (6, 19-21).

A infecção anal e cervical por HPV é mais prevalente em mulheres jovens em comparação com aquelas com mais de 50 anos. No entanto, a

prevalência de infecção anal pelo HPV isolada permanece estável em todas as faixas etárias (20).

Estudo de coorte em mulheres adultas no Havaí mostrou que mulheres com infecção cervical pelo HPV apresentam um risco 3 vezes maior de infecção anal simultânea (OR 3,3; 95% IC 2,5-4,4) (20).

Estudo de Frisch et al. (1999), isolou DNA do HPV-16 em 87% de 386 tumores anais, HPV-18 em 7%, e HPV 33 em 6% (1).

A detecção de múltiplos sorotipos de HPV está associada com lesões anais e sua progressão para lesões de alto grau num seguimento de mais de dois anos em pacientes homens, HIV positivos e negativos, quando comparado com a presença de um único sorotipo de HPV ou ausência deste (9).

Embora a maioria das infecções causadas pelo papiloma vírus não cause sintomas e seja autolimitada, a persistência desta infecção por sorotipos oncogênicos está associada com câncer anogenital na mulher. Estudos clínicos têm mostrado que a vacina tem se mostrado altamente eficaz, mas somente naquelas mulheres que ainda não foram infectadas pelo HPV (22).

Incidência do Câncer Anal em Pacientes HIV positivas

As mulheres HIV positivas têm apresentado um risco aumentado de lesões intraepiteliais anais, quando comparadas as HIV negativas, em vários estudos (1, 16), associando-se à infecção pelo papiloma vírus, que é o agente

sexualmente transmissível relacionado ao câncer cervical (21). Em algumas populações, a prevalência da infecção pelo HPV anal em mulheres é maior que àquela da infecção cervical. Quanto à NIA, sua prevalência relatada é de 21-26% em mulheres HIV-positivas e 6-8% em HIV-negativas de alto risco (8).

Segundo Levi num grupo de 208 mulheres infectadas pelo HIV no Brasil houve prevalência de múltiplos genótipos do HPV em 78.9% dos casos, em média 3.1 sorotipos por paciente (23).

Embora pouco se conheça sobre a relação das lesões intraepiteliais e o câncer anal nas mulheres HIV positivas, Frisch e cols. relataram um risco aumentado de 7,8 vezes de câncer anal *in situ* nestas mulheres (1).

Na análise da incidência de câncer anal, houve um aumento na era pré-terapia antirretroviral de alto impacto (HAART) de 19/100.000 pessoas ano (1992-95) para 48.3/100.000 pessoas ano (1996-1999) imediatamente após o início do uso da HAART e para 78.2/100.000 pessoas-ano mais recentemente (2000-2003) $p < 0.001$ (8). Estes dados incluem homens e mulheres. Já a incidência do câncer cervical nas mulheres HIV positivas mostrou-se diferente, superior a do câncer anal (149.9, 194.6 e 134.5/100.000 pessoas-ano nos períodos de 1992-1995, 1996-1999, 2000-2003, respectivamente), não havendo aumentado de forma contínua após a introdução da HAART (24). Em alguns estudos o uso da HAART está associado com uma diminuição do risco do câncer cervical (risco relativo 0.48; $p = 0.019$), mas não do câncer anal (24). O motivo desta diferença não está claro, mas poderia ser reflexo do rastreamento ativo para neoplasia cervical o que não ocorre para a neoplasia anal.

Estudo em mulheres HIV + em modelos ajustados pelo CD4, nem a HAART, nem a carga viral foram fatores independentes no risco da neoplasia intraepitelial anal (25). O uso da terapia antirretroviral de alto impacto não mostrou diferença na prevalência de anormalidades na citologia anal (8, 25).

Métodos Diagnósticos da Neoplasia Intraepitelial Anal

A citologia anal parece ser útil na detecção de neoplasias intraepiteliais anais (5, 26, 27). O procedimento de coleta é simples e indolor podendo ser realizado juntamente com a coleta da citologia cervical.

A interpretação da citologia anal tem sido realizada usando a classificação de Bethesda 2001 (28).

A sensibilidade da citologia anal quando comparada a biópsia em homens HIV positivos ficou entre 50 a 80%, semelhante à citologia cervical e à detecção de patologia quando os casos de atipias em células epiteliais de significado indeterminado (ASC-US) são incluídos entre os resultados anormais (29).

Estudo de coorte, prospectivo mostrou que o valor preditivo da citologia pode melhorar com a repetição do exame, valor preditivo positivo passando de 38 a 78% e o valor preditivo negativo de 46 para 79%, após testes consecutivos por dois anos (29).

O esfregaço da citologia anal pode ser coletado às cegas, introduzindo-se um *swab* ou cotonete umedecido em solução fisiológica a cerca de 3 cm

dentro do canal anal na altura da zona de transição entre epitélio escamoso e glandular. A coleta é realizada através de movimentos de rotação com cerca de 10 a 12 giros. O esfregaço é produzido rolando-se o cotonete em torno de seu eixo sobre a parte transparente da lâmina (Fig. 2), em faixas horizontais até preencher toda a sua superfície (26).

A citologia anal também pode ser coletada guiada por anoscopia, para visualizar a zona de transformação. Estudo comparando estas duas técnicas mostrou que a citologia realizada às cegas é superior à guiada por anoscopia em 151 homens (27 vs. 15 casos, $p = 0.001$), em estudo clínico randomizado (30).

Embora Pereira critique a citologia realizada às cegas e recomende a anoscopia com biópsia, seu estudo incluiu apenas 21 pacientes (31).

Estudo de Costa e Silva e cols., comparando as diferentes formas de coleta da citologia anal, não demonstrou diferença significativa no índice de citologia insatisfatória ao comparar a coleta por *swab* de algodão, escova ou *Dracon* (*swab* de poliéster), cujos valores foram: 27.9%, 19.5% e 18.3% respectivamente (26). Já o *Dracon* na coleta para detecção do HPV-DNA mostrou 12% de resultados insatisfatórios (20).

O achado de atipias de significado indeterminado em células epiteliais (ASC-US) na citologia anal deve servir de sinal de alerta para melhor acompanhamento destas pacientes (32).

Pacientes com diagnóstico de ASCUS ou LIABG na citologia anal apresentam um risco de 46-56% de LIAAG na biópsia. Arain e cols. sugerem

que todos os pacientes com este tipo de alteração na citologia anal sejam submetidos à anoscopia de alta resolução e biópsia, se necessário (33).

A investigação anal através do protocolo de diagnóstico por citologia anal revelou 25% dos pacientes com lesões pré-invasivas (13).

Apesar das altas taxas de detecção de HPV, os estudos não correlacionam a simples presença do HPV com achados de atipia ou neoplasia intraepitelial anal na citologia. Desta forma, a presença da captura híbrida para os diferentes sorotipos de HPV representa um fator determinante muito pobre na identificação de neoplasias intraepiteliais de alto grau nas pacientes HIV positivas, embora indiquem necessidade de acompanhamento. Este estudo mostrou que a citologia apresenta uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 38% quando comparada a histologia (16). Assim, para esta população a citologia seria uma ferramenta melhor que a captura híbrida para o HPV em termos de rastreamento de neoplasia intraepitelial anal.

Park & Palefsky sugerem a realização da citologia anal a cada ano nas pacientes HIV positivas e a cada 2 a 3 anos nas HIV negativas (Fig.3). No caso da citologia anal identificar ascus, LIABG, LIAAG ou Asc-H as pacientes deveriam ser encaminhadas para anoscopia de alta resolução e biópsia quando necessário. No caso de confirmação de LIAAG ou câncer deveriam ser submetidas a tratamento (32). Na confirmação histológica de LIABG, as pacientes poderiam ser submetidas a um tratamento mais conservador ou a um seguimento a cada 6 meses.

Tratamento

As opções de tratamento nas lesões anais de alto grau são amplas devido à falta de conhecimento da taxa de progressão para o câncer invasor, bem como pela indisponibilidade de anoscopia de alta resolução em diferentes regiões. As intervenções variam em termos de amplitude resultando em menor ou maior morbidade, podendo ser classificadas em não cirúrgicas e cirúrgicas (34).

De forma semelhante à cérvix uterina, há uma variedade de agentes para tratamento tópico nas alterações anais, tais como: podófilo-toxina, imiquimode, interferon, ácido tricloroacético e nitrogênio líquido (32); bem como as terapias ablativas: eletrocauterização, laser e LEEP (33). A ressecção cirúrgica de lesões na circunferência anal está associada à perda do controle esfinteriano e perda involuntária de fezes. A anoscopia com excisão local de lesões iniciais apresenta menos morbidade (33).

Conclusões

Modelos matemáticos sugerem que o rastreamento rotineiro do câncer anal em homens que fazem sexo com homens seja custo-efetivo, melhorando a qualidade de vida desta população (35).

Embora não tenhamos fortes evidências na literatura para documentar a importância da citologia anal no rastreamento de lesões anais intraepiteliais

em populações de risco, seu valor baseia-se no sucesso da citologia cervical na redução da incidência do câncer cervical.

Evidências indiretas sugerem a realização do rastreamento das NIAs em populações de risco, tais como: aumento da incidência do câncer anal; disponibilidade e facilidade de realização do rastreamento desta população e a possibilidade do tratamento precoce de lesões intraepiteliais impedindo a progressão para o câncer anal (8, 36, 37).

A citologia anal descrita acima é simples de ser realizada e possibilita o rastreamento de mulheres que apresentam um maior risco de desenvolver câncer anal, principalmente, aquelas HIV positivas, com CD4 menor do que 200 cells/mm³, fumantes e com citologia cervical alterada (38).

Esta revisão visa alertar os ginecologistas para aproveitarem a revisão ginecológica anual para coleta de citologia anal nas pacientes que apresentam maior risco para esta neoplasia.

Referências

1. Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ*. 1993 Feb 13;306(6875):419-22.
2. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004 Jul 15;101(2):281-8.
3. Glynne-Jones R, Northover JM, Cervantes A. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v87-92.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010>.
5. Leiman G. Anal screening cytology. *Cytojournal*. 2005 Feb 16;2(1):5.
6. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS*. 1994 Mar;8(3):283-95.
7. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Jun 6;93(11):843-9.
8. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009 Jan;4(1):52-6.
9. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis*. 1998 Feb;177(2):361-7.

10. Law CL, Thompson CH, Rose BR, Cossart YE. Anal intercourse: a risk factor for anal papillomavirus infection in women? *Genitourin Med.* 1991 Dec;67(6):464-8.
11. Moscicki AB, Durako SJ, Houser J, Ma Y, Murphy DA, Darragh TM, et al. Human papillomavirus infection and abnormal cytology of the anus in HIV-infected and uninfected adolescents. *AIDS.* 2003 Feb 14;17(3):311-20.
12. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 1;157(3):218-26.
13. Membrilla-Fernandez E, Pares D, Alameda F, Pascual M, Courtier R, Gil MJ, et al. [Anal intraepithelial neoplasia: application of a diagnostic protocol in risk patients using anal cytology]. *Cir Esp.* 2009 Jun;85(6):365-70.
14. Oon SF, Winter DC. Perianal condylomas, anal squamous intraepithelial neoplasms and screening: a review of the literature. *J Med Screen.* 17(1):44-9.
15. Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ.* 2003 Sep 2;169(5):431-4.
16. Fox PA, Seet JE, Stebbing J, Francis N, Barton SE, Strauss S, et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anoscopy clinic. *Sex Transm Infect.* 2005 Apr;81(2):142-6.
17. Nadal SR, Manzione CR. Rastreamento e Seguimento dos Portadores de Lesões Anais Induzidas pelo Papilomavírus Humano como Prevenção do Carcinoma Anal. *Ver Brás Coloproct.* 2009;29(2):250-3.

18. Negri F, Montale F, Pollastro M, Savioli C, Comanducci F, Morando A. [New possibility of genetic characterization of human papillomavirus in pathology of male and female genitalia]. *Minerva Ginecol.* 1994 Jul-Aug;46(7-8):377-83.
19. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006;2006 Suppl:40470.
20. Hernandez BY, McDuffie K, Zhu X, Wilkens LR, Killeen J, Kessel B, et al. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Nov;14(11 Pt 1):2550-6.
21. Mogtomo ML, Malieugoue LC, Djiepgang C, Wankam M, Moune A, Ngane AN. Incidence of cervical disease associated to HPV in human immunodeficiency infected women under highly active antiretroviral therapy. *Infect Agent Cancer.* 2009;4:9.
22. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007 Mar 23;56(RR-2):1-24.
23. Levi JE, Fink MC, Canto CL, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I, et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Braz J Infect Dis.* 2002 Jun;6(3):129-35.
24. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med.* 2008 May 20;148(10):728-36.

25. Hessol NA, Holly EA, Efird JT, Minkoff H, Schowalter K, Darragh TM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. *AIDS*. 2009 Jan 2;23(1):59-70.
26. da Costa e Silva IT, Gimenez FS, Guimaraes RA, Camelo RT, Melo MN, de Barros FS, et al. [Anal cytology as a screening method for early detection of anal cancer: are hydrophilic cotton smears really unsatisfactory?]. *Acta Cir Bras*. 2005 Jan-Feb;20(1):109-14.
27. Sonnex C, Scholefield JH, Kocjan G, Kelly G, Whatrup C, Mindel A, et al. Anal human papillomavirus infection: a comparative study of cytology, colposcopy and DNA hybridisation as methods of detection. *Genitourin Med*. 1991 Feb;67(1):21-5.
28. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002 Apr 24;287(16):2114-9.
29. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997 Apr 15;14(5):415-22.
30. Vajdic CM, Anderson JS, Hillman RJ, Medley G, Grulich AE. Blind sampling is superior to anoscope guided sampling for screening for anal intraepithelial neoplasia. *Sex Transm Infect*. 2005 Oct;81(5):415-8.
31. Pereira AC, Lacerda HR, Barros RC. Diagnostic methods for prevention of anal cancer and characteristics of anal lesions caused by HPV in men with HIV/AIDS. *Braz J Infect Dis*. 2008 Aug;12(4):293-9.

32. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 Mar;12(2):126-33.
33. Arain S, Walts AE, Thomas P, Bose S. The Anal Pap Smear: Cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. *Cytojournal*. 2005 Feb 16;2(1):4.
34. Pineda CE, Welton ML. Management of anal squamous intraepithelial lesions. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009 May;22(2):94-101.
35. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*. 1999 May 19;281(19):1822-9.
36. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 15;43(2):223-33.
37. Martin F, Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex Transm Infect*. 2001 Oct;77(5):327-31.
38. Tandon R, Baranoski AS, Huang F, de las Morenas A, Vragovic O, Sullivan M, et al. Abnormal anal cytology in HIV-infected women. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jul;203(1):21 e1-6.

Figura 1

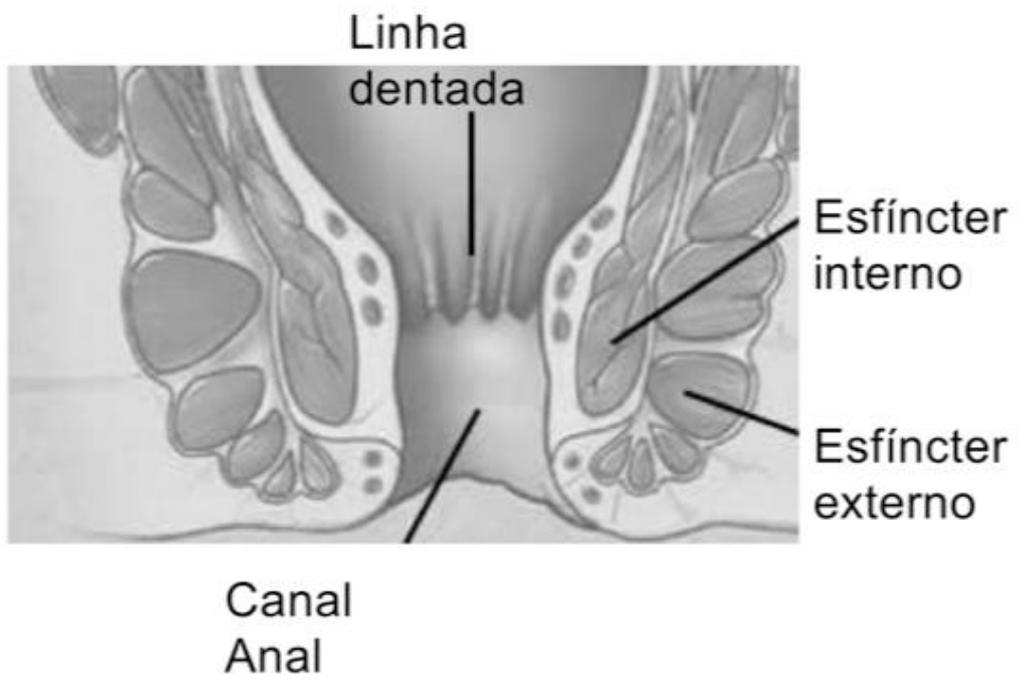


Figura 2

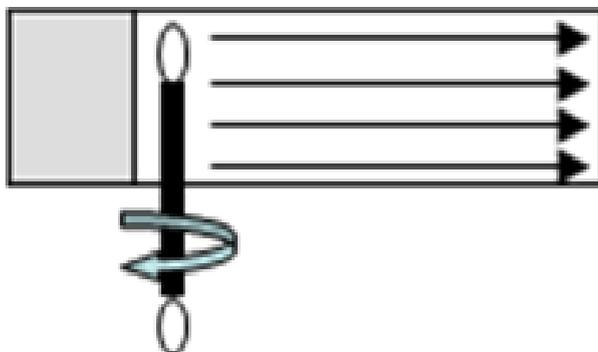
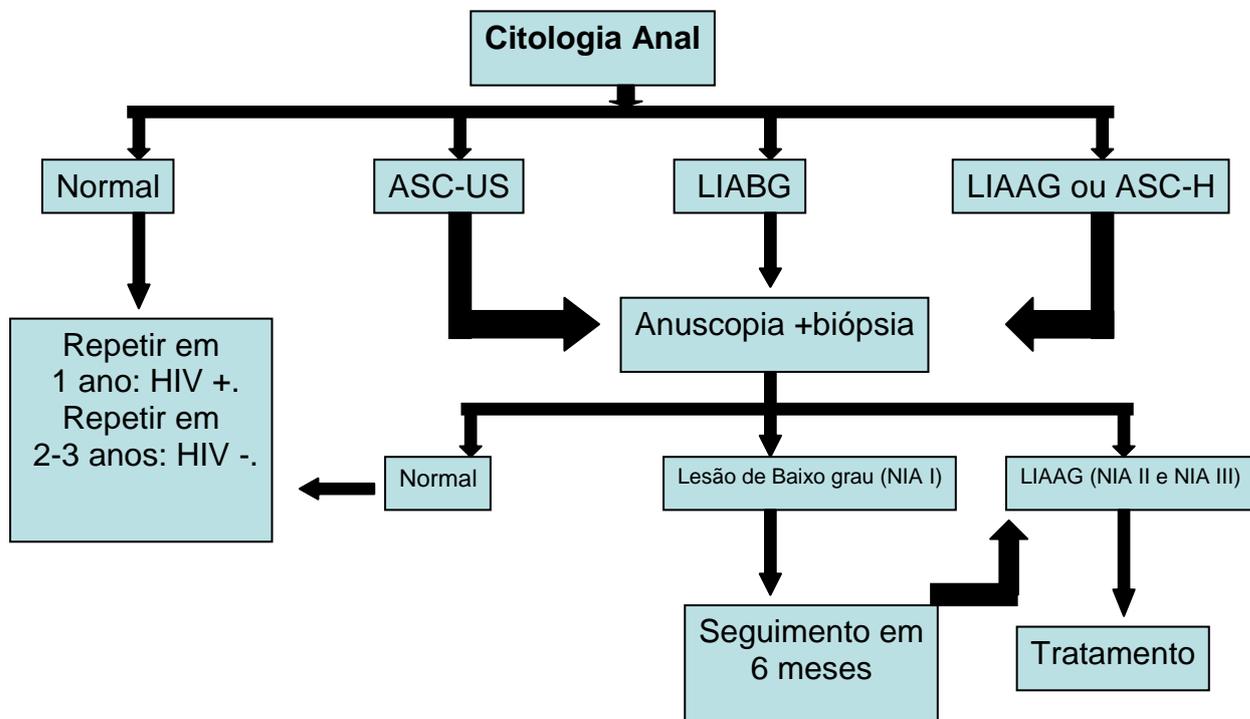


Figura 3



Legendas

Figura 1. Preparo da lâmina para a citologia anal. Semelhanças entre epitélio cervical e anal – zona de transição do epitélio escamoso para o glandular.

Figura 2. O esfregaço é produzido rolando-se o cotonete em torno de seu eixo sobre a parte transparente da lâmina, em faixas horizontais até preencher toda a superfície da lâmina (Fig. 2). Na parte fosca é colocada a identificação da paciente e do tipo de material. Após é realizada a fixação com etanol 90%. Modificado de da Costa e Silva, 2005 (26).

Figura 3. Protocolo para rastreamento de lesões intraepiteliais anais, modificado de Park, 2010. NIA=Neoplasia intraepitelial anal; LIABG = Lesão intraepitelial Anal de baixo Grau; LIAAG= Lesão intraepitelial anal de alto grau; ASC-H = atipias de significado indeterminado, em que não se pode afastar alto grau.

10 CONCLUSÕES

As pacientes HIV positivas apresentam uma incidência aumentada de câncer anogenital, mesmo após o advento da terapia antirretroviral. Desta forma, o diagnóstico precoce das lesões precursoras e o manejo adequado das mesmas podem evitar o surgimento do câncer invasor anogenital.

Embora não tenhamos fortes evidências na literatura para documentar a importância da citologia anal no rastreamento de lesões anais intraepiteliais em populações de risco, seu valor baseia-se no sucesso da citologia cervical na redução da incidência do câncer cervical.

Evidências indiretas sugerem a realização do rastreamento das NIAs em populações de risco, tais como: aumento da incidência do câncer anal; disponibilidade e facilidade de realização do rastreamento desta população através da citologia anal e a possibilidade do tratamento precoce de lesões intraepiteliais impedindo a progressão para o câncer anal e permitindo tratamentos com menor morbidade.

A citologia anal descrita é simples de ser realizada e possibilita o rastreamento de mulheres que apresentam um maior risco de desenvolver câncer anal, principalmente, aquelas HIV positivas, com CD4 menor do que 200 cells/mm³, fumantes e com citologia cervical alterada.

Este estudo deverá ser continuado a fim de poder associar a anoscopia de alta resolução e a biópsia para confirmar os achados citológicos e permitir o adequado manejo das lesões intraepiteliais anais.

Como o ginecologista é o principal responsável pelo acompanhamento destas pacientes é importante que esteja consciente do seu papel na prevenção desta neoplasia e assim possa aproveitar a revisão anual para oferecer a coleta de citologia anal às pacientes de risco.

11 ANEXOS

Anexo 1- Questionário

PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS

ANAIS NAS PACIENTES HIV POSITIVAS

- 1) Registro _____
- 2) Número de prontuário _____
- 3) Nome: _____
- 4) Data de nascimento: ___/___/___
- 5) Grau de Escolaridade (Escala ABIPEME)
- 1 () Analfabeto/1º Grau Incompleto; 2 () 1º Grau completo 3 () 2º Grau Incompleto;
- 4 () 2º Grau completo 5 () Superior incompleto 6 () Superior completo
- 7 () Pós graduação
- 6) Renda Familiar:/Nº pessoas na casa: _____
- 7) Forma de Contaminação: (1) Heterossexual (2) Uso de drogas IV (3) Transmissão vertical (4) Transfusão sangue ou hemoderivados (5) Pós-acidente com material biológico (6) Ignorado
- 8) Há quanto tempo se sabe HIV + _____
- 9) HAART (1) SIM (2) NÃO
- 10) DATA DO INÍCIO: _____
- 11) ESQUEMA: _____
- 12) DOENÇAS OPORTUNISTAS: (1) SIM (2) NÃO 13) QUAL(is): _____
- 14) Nº de parceiros nos últimos 6 meses: _____
- 15) Parceiro atual HIV +? (1) SIM (2) NÃO (3) Não Sabe
- 16) DSTs: (1) Sífilis (2) Cancro Mole (3) Clamídia (4) DIP (5) Herpes (6) Candidíase (7) Vaginose Bacteriana (8) Tricomoníase (9) HPV (10) Outras
- 17) USO DE PRESERVATIVOS (FEM/ MAS): (1) SEMPRE (2) ÀS VEZES (3) NUNCA
- Das drogas abaixo, qual delas você já fez uso?
- 18) Cigarro (1) SIM- responder questões específicas sobre tabaco no final (2) NÃO
- 19) Alcool (1) SIM responder questões específicas sobre álcool no final (2) NÃO
- 20) Benzodiazepínicos (sem receita médica) (1) SIM ((2) NÃO
- 21) Estimulantes (remédios para emagrecer, à base de anfetaminas, não vale adoçantes nem chás) – tipo: Hipofagin; Moderex, Glucoenergán; Inibex; Desobesi; Reactivan; Pervitin; Dasten; Isomeride; Modierine; Dualid; Perludin) – sem receita médica. (1) SIM- (2) NÃO
- 22) Solventes (lança-perfume; Loló, cola de sapateiro, Gasolina, Benzina; Acetona; Removedor de tinta; Thinner; Água-raz; Éter, Esmalte; Tinta, Fluido de Isqueiro) (1) SIM (2) NÃO
- 23) Alucinógenos (LSD; Chá de cogumelo, Êxtase) (1) SIM- (2) NÃO
- 24) Cocaína (1) SIM (2) NÃO
- 25) Heroína (1) SIM (2) NÃO
- 26) Crack (1) SIM (2) NÃO
- 27) Maconha (1) SIM (2) NÃO
- 28) Gestante (1) SIM (2) NÃO
- 29) Nº de gestações após saber-se HIV +: _____

- 30) Relações Anais? (1) SIM (2) NÃO
 31) Já apresentou alterações no colo uterino? (1) SIM (2) NÃO
 32) Tratamento ao qual foi submetida: _____

Exames solicitados na 1ª visita:

- 33) CD4: _____
 34) Carga viral: _____
 35) Hematócrito: ____ 36) Hemoglobina: ____ 37) Leucócitos: ____ 38) Linfócitos: ____

39) **RESULTADO DO CP ANAL:** (1) Negativo (2) Ascus (3) LIABG (4) LIAAG

40) RESULTADO DO CP:

- (1) NCM RJEC (2) NCM NRJEC
 (3) ASCUS
 (4) NRJEC LIBG
 (5) RJEC LIBG
 (6) NRJEC LIAG
 (7) RJEC LIAG
 (8) Carcinoma

* NRJEC - Não Representativo da JEC; RJEC - Representativo da JEC; NPCM - Negativo Para Células Malignas; ASCUS - atipias celulares de significado indeterminado; NIC - Neoplasia Intra-epitelial Cervical; LIBG = lesão intraepitelial de baixo grau (infecção pelo HPV ou NIC I); LIAG = Lesão de alto grau (NIC II/ NIC III).

41) Colposcopia

(1) Colposcopia normal (epitélio escamoso original, epitélio colunar, zona de transformação normal, ectopia)

(2) Colposcopia anormal

- | <u>(A) no colo</u> | <u>(B) na vagina</u> | <u>(C) na vulva</u> |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| (1) Epitélio acetobranco | (1) Epitélio acetobranco | (1) Epitélio aceto |
| (2) Epitélio plano | (2) Epitélio plano | (2) Epitélio plano |
| (3) Epitélio micropapilar | (3) Epitélio micropapilar | (3) Epitélio micropapilar |
| (4) Pontilhado | (4) Pontilhado | (4) Pontilhado |
| (5) Mosaico | (5) Mosaico | (5) Mosaico |
| (6) Leucoplasia | (6) Leucoplasia | (6) Leucoplasia |
| (7) Zona iodo negativa | (7) Zona iodo negativa | |
| (8) Vasos atípicos | (8) Vasos atípicos | |

(3) Achados colposcópicos sugestivos de carcinoma invasor

(4) Achados colposcópicos insatisfatórios

- (1) JEC não visível
 (2) Inflamação intensa ou atrofia intensa
 (3) Cérvix não visível

42) Resultado da biópsia

- A) Cérvix: (1) normal
 (2) colpite aguda, infecção pelo HPV ou NIC I- lesão de baixo grau
 (3) NIC II ou NIC III- lesão de alto grau
 (4) Ca in situ
 (5) carcinoma microinvasivo (3mm até 5mm)
 (6) carcinoma macroinvasivo (mais que 5mm)

- B) Vagina Biópsia (1) normal
 (2) colpite aguda, infecção pelo HPV ou NIVA I
 (3) NIVA II ou NIVA III
 (4) Ca in situ
 (5) carcinoma microinvasivo
 (6) carcinoma macroinvasivo

- C) Vulva Biópsia (1)normal
 (2)vulvite aguda, infecção pelo HPV ou NIV I
 (3)NIV II ou NIV III
 (4)Ca in situ
 (5)carcinoma microinvasivo
 (6)carcinoma macroinvasivo

D) Ânus (1) Normal (2) Ascus (3) LIABG (4) LIAAG

44)Tratamento pós-biópsia:

Retorno 6-12 meses

- 45)HAART (1) SIM (2) NÃO 46)DATA DO INÍCIO:
 47)ESQUEMA: _____
 48)DOENÇAS OPORTUNISTAS: (1) SIM (2) NÃO 49)QUAL: _____
 50)Nº de parceiros nos últimos 6 meses: _____
 51)DSTs: (1) Sífilis (2) Cancro Mole (3) Clamídia (4) DIP (5) Herpes (6)
 Candidíase (7) Vaginose Bacteriana 8) Tricomoníase (9)HPV 10)Outras
 52) Relação anal? (1) SIM (2) NÃO
 53)USO DE PRESERVATIVOS (FEM/ MAS):(1) SEMPRE(2) ÀS VEZES(3)NUNCA
 54) Fumante? (1) SIM (2) NÃO
 55) Quantos cigarros por dia? ____
 56) Usuária de drogas? (1) SIM (2) NÃO
 57) Qual? _____
 58) Usuária de álcool? (1) SIM (2) NÃO

Exames dos últimos 6 meses ou solicitados na 1ª visita:

- 59)CD4: _____
 60)Carga viral: _____
 61)Hematócrito: ____ 62) Hemoglobina: ____ 63)Leucócitos: ____ 64)Linfócitos: ____
 65) **RESULTADO CP ANAL:** (1) Negativo (2) Ascus (3) LIABG (4) LIAAG
 66) **RESULTADO DO CP:**
 (1) NCM RJEC (2) NCM NRJEC
 (3)ASCUS (atipias celulares de significado indeterminado)
 (4)NRJEC (LIBG - infecção pelo HPV ou NIC I)
 (5)RJEC (LIBG - infecção pelo HPV ou NIC I)
 (6)NRJEC (LIAG = NIC II/ NIC III)
 (7)RJEC (LIAG= NICII or NIC III)
 (8)Carcinoma

(1) Colposcopia normal (epitélio escamoso original, epitélio colunar, zona de transformação normal, ectopia)

(2) Colposcopia anormal

- | <u>(A) no colo</u> | <u>(B) na vagina</u> | <u>(C) na vulva</u> |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| (1) Epitélio acetobranco | (1) Epitélio acetobranco | (1) Epitélio aceto |
| (2) Epitélio plano | (2) Epitélio plano | (2) Epitélio plano |
| (3) Epitélio micropapilar | (3) Epitélio micropapilar | (3) Epitélio micropapilar |
| (4) Pontilhado | (4) Pontilhado | (4) Pontilhado |
| (5) Mosaico | (5) Mosaico | (5) Mosaico |
| (6) Leucoplasia | (6) Leucoplasia | (6) Leucoplasia |
| (7) Zona iodo negativa | (7) Zona iodo negativa | |
| (8) Vasos atípicos | (8) Vasos atípicos | |

(3) Achados colposcópicos sugestivos de carcinoma invasor**(4) Achados colposcópicos insatisfatórios**

- (1) JEC não visível
- (2) Inflamação intensa ou atrofia intensa
- (3) Cérvix não visível

68) A paciente realizou biópsia? (1) sim (2) não

69) Se Sim, Resultado da biópsia:

- A) Cérvix: (1) normal
 (2) LIBG
 (3) LIAG
 (4) Ca in situ
 (5) Carcinoma microinvasivo (3mm até 5mm)
 (6) Carcinoma macroinvasivo (mais que 5mm)

- B) Vagina (1) normal
 (2) colpíte aguda, infecção pelo HPV ou NIVA I
 (3) NIVA II ou NIVA III
 (4) Ca in situ
 (5) carcinoma microinvasivo
 (6) carcinoma macroinvasivo

- C) Vulva (1) normal
 (2) vulvite aguda, infecção pelo HPV ou NIV I
 (3) NIV II ou NIV III
 (4) Ca in situ
 (5) carcinoma microinvasivo
 (6) carcinoma macroinvasivo

D) Ânus (1) Normal (2) Ascus (3) LIABG (4) LIAAG

70) Tratamento pós-biópsia: _____

Retorno 12-24 meses

- 71) HAART (1) SIM (2) NÃO 72) DATA DO INÍCIO: _____
 73) ESQUEMA: _____
 74) DOENÇAS OPORTUNISTAS: (1) SIM (2) NÃO 75) QUAL: _____
 76) Nº de parceiros nos últimos 6 meses: _____
 77) DSTs: (1) Sífilis (2) Cancro Mole (3) Clamídia (4) DIP (5) Herpes (6) Candidíase
 (7) Vaginose Bacteriana (8) Tricomoníase (9) HPV (10) Outras (11) Nenhuma
 78) Relação anal? (1) SIM (2) NÃO
 79) USO DE PRESERVATIVOS (FEM/ MAS): (1) SEMPRE (2) ÀS VEZES (3) NUNCA
 80) Fumante? (1) SIM (2) NÃO
 81) Quantos cigarros por dia? _____
 82) Usuária de drogas? (1) SIM (2) NÃO
 83) Qual? _____
 84) Usuária de álcool? (1) SIM (2) NÃO

Exames dos últimos 6 meses ou solicitados na 1ª visita:

- 85) CD4: _____
 86) Carga viral: _____
 87) Hematócrito: ____ 88) Hemoglobina: _____ 89) Leucócitos: _____ 90) Linfócitos: _____

91) **RESULTADO CP ANAL:** (1) Negativo (2) Ascus (3) LIABG (4) LIAAG

92) **RESULTADO DO CP:**

- (1) NCM RJEC (2) NCM NRJEC
- (3) ASCUS
- (4) NRJEC LIBG
- (5) RJEC LIBG
- (6) NRJEC LIAG
- (7) RJEC LIAG
- (8) Carcinoma

93) **Colposcopia**

(1) **Colposcopia normal (epitélio escamoso original, epitélio colunar, zona de transformação normal, ectopia)**

(2) **Colposcopia anormal**

- | <u>(A) no colo</u> | <u>(B) na vagina</u> | <u>(C) na vulva</u> |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| (1) Epitélio acetobranco | (1) Epitélio acetobranco | (1) Epitélio aceto |
| (2) Epitélio plano | (2) Epitélio plano | (2) Epitélio plano |
| (3) Epitélio micropapilar | (3) Epitélio micropapilar | (3) Epitélio micropapilar |
| (4) Pontilhado | (4) Pontilhado | (4) Pontilhado |
| (5) Mosaico | (5) Mosaico | (5) Mosaico |
| (6) Leucoplasia | (6) Leucoplasia | (6) Leucoplasia |
| (7) Zona iodo negativa | (7) Zona iodo negativa | |
| (8) Vasos atípicos | (8) Vasos atípicos | |

(3) **Achados colposcópicos sugestivos de carcinoma invasor**

(4) **Achados colposcópicos insatisfatórios**

- (1) JEC não visível
- (2) Inflamação intensa ou atrofia intensa
- (3) Cérvix não visível

94) A paciente realizou biópsia? (1) sim (2) não

95) **Se Sim, Resultado da biópsia:**

- A) Cérvix: (1) normal
 (2) LIBG
 (3) LIAG
 (4) Ca in situ
 (5) Carcinoma microinvasivo (3mm até 5mm)
 (6) Carcinoma macroinvasivo (mais que 5mm)

- B) Vagina (1) normal
 (2) colpíte aguda, infecção pelo HPV ou NIVA I
 (3) NIVA II ou NIVA III
 (4) Ca in situ
 (5) carcinoma microinvasivo
 (6) carcinoma macroinvasivo

- C) Vulva (1) normal
 (2) vulvite aguda, infecção pelo HPV ou NIV I
 (3) NIV II ou NIV III
 (4) Ca in situ
 (5) carcinoma microinvasivo
 (6) carcinoma macroinvasivo

D) Ânus (1) Normal (2) Ascus (3) LIABG (4) LIAAG

96) Tratamento pós-biópsia: _____

Anexo 2

Consentimento informado

PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS ANAIS E CERVICAIS NAS PACIENTES HIV POSITIVAS

Nº DO PROTOCOLO: _____ INSTITUIÇÃO: UFRGS

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Eunice B. Martin Chaves

TELEFONE para contato: (51) 33598103/ (51) 33300491

NOME DO PACIENTE: _____

1 Objetivos deste estudo

Possibilitar um maior conhecimento da relação da infecção pelo HIV e as alterações citológicas anais e cervicais a fim de criarmos estratégias de prevenção e tratamento para as pacientes soropositivas para o HIV visando melhorar sua qualidade de vida e sobrevida.

2 Procedimentos para obtenção do material

A todas as pacientes que consultarem no ambulatório de DST/AIDS (doenças sexualmente transmissíveis) no período de março de 2006 a março de 2007 será oferecida a possibilidade de participarem do estudo, sem o risco de sofrerem qualquer represália diante do não consentimento, bem como a aceitação e o seu consentimento não implicarão em mudança de conduta que seguirá conforme as rotinas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no acompanhamento destas pacientes, segundo as suas necessidades e o diagnóstico de cada caso. Todas as pacientes serão submetidas ao exame ginecológico de rotina com coleta do exame de prevenção de câncer do colo uterino e do ânus.

3 Possíveis benefícios deste estudo

Espera-se que este estudo traga importantes informações a respeito da prevalência de alterações anais e cervicais e de fatores que interferem no acompanhamento de pacientes soropositivas para o HIV, contribuindo para se estabelecer mudanças nas rotinas, a fim de contribuir para uma melhor qualidade de vida e sobrevida destas pacientes. Será esclarecido que este estudo não trará benefícios diretos para elas.

4 Cobertura

A participação neste estudo é voluntária, não implicando em qualquer cobertura financeira.

5 Direito de desistência

A paciente poderá desistir de participar a qualquer momento. Sua decisão de não participar não afetará o atendimento médico posterior.

6 Sigilo

Todas as informações obtidas deste estudo, bem como do prontuário hospitalar, podem ser publicadas com finalidade científica, mantendo-se o sigilo pessoal, ou seja, os nomes das pessoas envolvidas não serão divulgados em qualquer momento.

7 Consentimento

Declaro ter lido as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte voluntariamente do presente estudo.

Assinatura do paciente _____ Data: _____

Assinatura do médico responsável: _____ Data: _____

Eunice Beatriz Martin Chaves: contato telefones: 33598103/ 33300491