

Claudia Maria Ricardo Serafim Giaccio

**Prevalência de alterações citológicas anais em
pacientes com citologia cervical anormal**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Infectologia em Saúde Pública

Orientadora: Profa. Dra. Elvira Maria Ventura Filipe

**SÃO PAULO
2015**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Giaccio, Claudia Maria Ricardo Serafim

Prevalência de alterações citológicas anais em pacientes com citologia cervical anormal / Claudia Maria Ricardo Serafim Giaccio. – 2015.

Tese (Doutorado em Ciências) - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2015.

Área de concentração: Infectologia em Saúde Pública. Orientação: Profa. Dra. Elvira Maria Ventura Filipe.

1.HPV. 2. Citologia/classificação. 3. Neoplasias do ânus/patologia.
4.Canal Anal/citologia. 5. HSIL/diagnóstico 6. LSIL/diagnóstico.

SES/CCD/CD-312/2015

Dedicatória

Para minha mãe, Ondina Eugênia Ricardo Serafim
(*in memoriam*)

Ao meu marido Ciro Domenico e aos meus filhos
Ciro Henrique, Giullia Beatriz e Raffaella Beatrice,
pelo amor e pela alegria que trazem a minha vida.

Ao meu pai Ítalo Cláudio, por estar ao meu lado
nas dificuldades, sempre ajudando-me a vencer.

“Faça o que puder, com o que tiver, onde estiver”

Theodore Roosevelt

Agradecimentos

Ao meu marido **Ciro Domenico Giaccio**, pela ajuda e cumplicidade em todo o processo.

À minha orientadora **Profa. Dra. Elvira Maria Ventura Filipe**, pela confiança incondicional.

Ao **Prof. Dr. Ednilson Eduardo Calore**, na leitura dos exames citológicos

Ao **Prof. Dr. Nilton José F. Cavalcante** e a **Profa. Dra. Maria de Fátima Costa Pires**, pela competência e elegância com a qual coordenam a Pós-Graduação da CCD.

Às secretárias **Tirces Francine** e **Caroline Coppo**, pelo apoio e paciência.

Aos professores e colegas do programa da Pós-Graduação da CCD.

À **Profa. Dra. Sylvia M. Brenna** (*in memoriam*), incentivadora incansável.

A toda equipe Ambulatório de Especialidades Municipal Sapopemba, em especial às técnicas de enfermagem **Josefa Fragata**, **Loide Caetano Pereira** e **Josina Delmondes**, pela preciosa ajuda na assistência as pacientes.

À **Antonia Helena Serafim** pela correção ortográfica.

À amiga **Patrícia Santos Lourenço Bragaglia**, pela colaboração na seleção dos casos e apoio durante o desenvolvimento da pesquisa.

À todas as mulheres que participaram desse estudo, meu eterno respeito e gratidão.

Resumo

A incidência do carcinoma escamoso anal vem crescendo expressivamente. Principal fator associado a ele é o Papiloma Vírus Humano (HPV). Estudos epidemiológicos mostram fases pré-clínicas antes do início do câncer anal. Esse trabalho visou a estimar a prevalência de alterações citológicas anais em pacientes com citologia cervical anormal e sem lesão macroscópica HPV induzida na região anal. Foram selecionadas 70 mulheres com citologia cervical alterada, soronegativas para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e sem lesão perianal macroscópica pelo HPV. As pacientes foram submetidas a um questionário e foram realizadas coletas de captura híbrida anal e cervical, bem como de uma amostra de citologia oncológica cervical e duas amostras anais. A prevalência das alterações citológicas anais encontrada foi de 71,4%, sendo que 57,1% apresentaram captura híbrida anal positiva. A prevalência de captura híbrida anal positiva para HPV de alto risco oncogênico em paciente com citologia cervical de atipia escamosa de significado indeterminado, provavelmente não neoplásico (ASC-US) e de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) foi de 27,1% e, em pacientes com citologia cervical de atipia escamosa de significado indeterminado, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), e carcinoma epidermóide do colo do útero foi de 30%. Pacientes com captura cervical positiva tiveram 4 vezes mais chance de apresentar captura anal positiva (OR=4; $p=0,018$). Concluímos haver alta prevalência citológica anal alterada na população estudada. O risco de contaminação anal é significativo nas pacientes com HPV de alto poder oncogênico em cérvix, portanto todas as pacientes com citologia cervical anormal merecem investigação anal, independente da gravidade do laudo citológico.

Abstract

The incidence of anal squamous cell carcinoma has been growing significantly. The main risk factor associated with this injury is the Human Papilloma Virus (HPV). As studies have shown preclinical stages before the onset of anal cancer. This study aimed to estimate the prevalence of anal cytological abnormalities in patients with abnormal cervical cytology and without macroscopic HPV induced lesions in the anal region. The sample consisted of 70 women with abnormal cervical cytology, seronegative for human immunodeficiency virus (HIV) and without macroscopic anal lesions. Patients answered a questionnaire and were submitted to collection of anal and cervical hybrid capture assay and collection of a sample of cervical cytology of two anal samples. Prevalence of anal cytological abnormalities found in patients with cervical cytological abnormalities without macroscopic anal lesions was 71.4% and 57.1% of patients showed positive anal capture. Prevalence of positive hybrid capture to oncogenic anal HPV in patients with cervical cytology of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) and of low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) was 27.1%. Prevalence in patients with cervical cytology of atypical squamous cells – cannot exclude (ASC-H), high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and squamous cell carcinoma of the uterine cervix in situ or were 30%. Patients with positive cervical capture were 4 times more likely to present positive anal capture (OR=4, $p=0.018$). In conclusion, we found a high prevalence of anal cytology abnormalities in this population. The risk of anal contamination is significant in patients with oncogenic HPV in cervix, so all patients with abnormal cervical cytology deserve anal investigation, regardless of the severity of cytological report.

Lista de abreviaturas

AGC	Atipia glandular cervical
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
AP-1	Proteína ativadora -1
ANOVA	Análise de variância
ASC	Atipia escamosa
ASC-US	Atipia escamosa de significado indeterminado, provavelmente não neoplásica
ASC-H	Atipia escamosa de significado indeterminado, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau
CEC	Carcinoma escamoso anal
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
cm	Centímetro
CO	Citologia oncológica
CONEP	Comissão nacional de ética em pesquisa
HC2	Captura híbrida 2
DP	Desvio padrão
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
E	Do inglês early (precoce)
et al.	Colaboradores
FDA	Food and Drug Administration
G0	Fase de quiescência do ciclo celular
G1	Fase pré-síntese do ciclo celular
G2	Fase pré-mitótica do ciclo celular
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus humano
HCFMUSP	Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau

IC	Intervalo de confiança
IIER	Instituto de Infectologia Emilio Ribas
INCA	Instituto nacional de câncer José Alencar Gomes
JEC	Junção escamo-colunar
K	Coeficiente Kappa
kDa	QuiloDalton
L	Do inglês late (tardio)
LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
M	Fase mitótica do ciclo celular
ml	Mililitro
MSM	Homens que praticam sexo com homens
NIA	Neoplasia intraepitelial anal
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
PCR	Reação em cadeia da polimerase
S	Fase de síntese do ciclo celular
SIL	Lesão intraepitelial
TARV	Terapia antirretroviral
TBS	Sistema de Bethesda
URR	Do inglês upstream regulatory region
WIHS	Women's interagency HIV study

Lista de tabelas

Tabela 1	Variáveis em estudo e captura híbrida anal	58
Tabela 2	Relação entre o diagnóstico citológico cervical e a presença do HPV oncogênico em colo de útero	59
Tabela 3	Frequência dos diagnósticos citológicos anais e sua relação com a presença do HPV de alto risco oncogênico em ânus	61
Tabela 4	Relação entre o grupo citológico de cérvix 0 que compreende alterações morfológicas menores e o grupo 1 que compreende lesões de maior grau com a presença do HPV de alto risco oncogênico em ânus..	62
Tabela 5	Relação entre o Grupo citológico de cérvix 0 que compreende alterações morfológicas menores e o grupo 1 que compreende lesões de maior grau com a frequência de alterações da citologia anal	63
Tabela 6	Cálculo do coeficiente de Kappa para avaliar a concordância entre os dois métodos diagnósticos: citologia anal & HC2 anal.	64
Tabela 7	Risco de contaminação anal pelo HPV de alto risco oncogênico em pacientes com HPV de alto risco oncogênico em cérvix	65

Lista de figuras

Figuras e fotos

Figura 1	Canal anal	17
Figura 2	Epitélio pluriestratificado escamoso que reveste o canal anal normal e epitélio displásico	24
Figura 3	Material (kit) Digene® para HC2	45
Figura 4	Sequência da coleta de HC2	54
Figura 5	Gráfico das frequências	60

Fluxogramas

Fluxograma 1	Seguimento da NIA	35
Fluxograma 2	Rotina para realização do exame de Papanicolau nas Unidades Básicas de Saúde	47
Fluxograma 3	Rotina para resultado de citologia oncótica	48
Fluxograma 4	Rotina para teste de HIV	49

Lista de quadros

Quadro 1	Sistema de Bethesda para citologia do colo uterino	41
Quadro 2	Sistema de Bethesda para citologia anal	42

Índice

1. Introdução	17
1.1 – HPV	19
1.2 – Expressão do genoma do HPV	20
1.3 - Neoplasia intraepitelial (NIA)	23
1.4 – Histologia	23
1.5 – Citologia	24
1.6 – História natural da NIA	25
1.7 – Correlação entre HPV genital e anal	26
1.8 – Fatores de risco	29
1.9 – Depuração do HPV anal	31
1.10 – Papel da citologia anal no rastreamento da NIA	32
1.11 – Seguimento e tratamento	33
1.12 – Futuro	36
1.13 – Justificativa	36
2. Objetivos	38
2.1 – Geral	38
2.2 – Específicos	38
3. Material e método	39
3.1 – Desenho do estudo.....	39
3.2 – Tamanho amostral	39
3.3 – Seleção de sujeitos	39

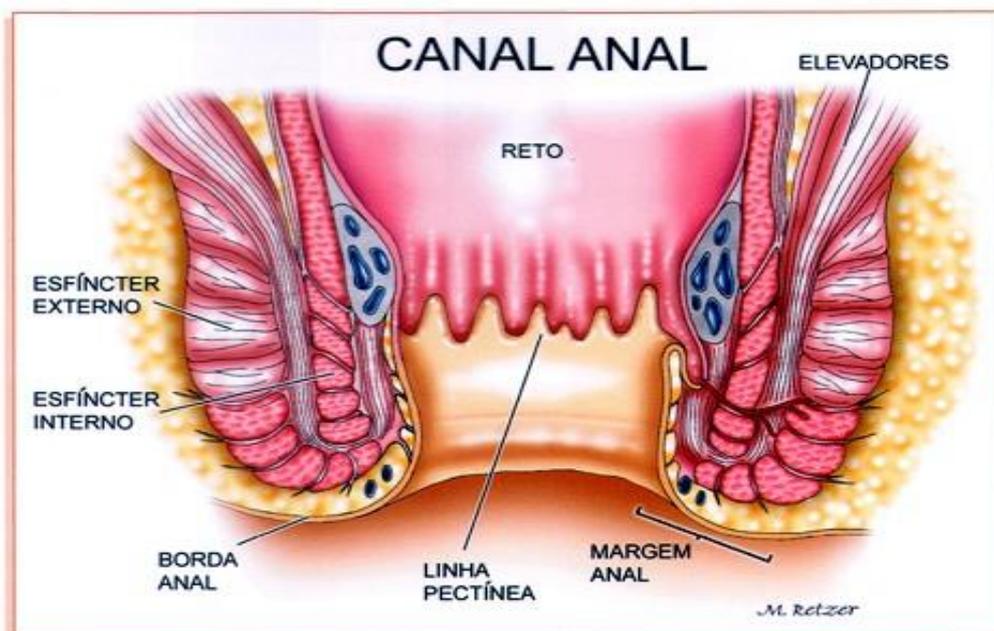
3.4 – Critérios de inclusão	39
3.5 – Critérios de exclusão	40
3.6 – Variáveis	40
3.6.1 – Variáveis dependentes	40
3.6.1.1 – Citologia oncológica cervical	40
3.6.1.2 – Citologia anal	42
3.6.1.3 – Captura híbrida	43
3.6.2 – Variáveis independentes	45
3.6.3 – Variáveis de controle	46
3.7 - Procedimentos	46
3.8 - Processamento e análise de dados	54
3.9 - Aspectos éticos	56
4. Resultados	57
4.1 – Características da amostra	57
5. Discussão	66
5.1 – Métodos diagnósticos utilizados	67
5.1.1 – Citologia oncológica convencional	67
5.1.2 – Achados morfológicos segundo Sistema de Bethesda	69
5.1.3 – Captura híbrida	71
5.1.4 – Citologia convencional anal e captura híbrida anal	74
5.2 – Dados clínicos e epidemiológicos	75
5.3 – Rastreamento	78
5.4 – Prevenção primária e perspectivas	81

5.5 – Limitações do estudo.....	82
5.6 – Considerações finais.....	83
6. Conclusão	85
7. Bibliografia	86
8. Anexos	102
Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido	102
Anexo 2 – Ficha clínica	105
Anexo 3 – Parecer do comitê de ética	107
Anexo 4 – Banco de dados	108

1. Introdução

A incidência do câncer anal vem aumentando no mundo inteiro (Salati & Kadi, 2012). O risco de diagnóstico de câncer anal durante a vida é em torno de 1:5000 (Palefsky & Rubin, 2009) e corresponde a 4% de todas as neoplasias malignas do trato digestório inferior (Stearns et al., 1980; Ryan et al., 2000).

O epitélio do canal anal se estende da borda anal até a linha pectínea e tem revestimento pluriestratificado do tipo escamoso. A linha pectínea é facilmente identificável, representando o epitélio de transição que fica entre o revestimento escamoso do canal anal distal e a mucosa do reto (Santos Jr., 2007) - Figura 1.



Fonte: www.endoclinic.med.br

Figura 1- Canal anal

Na região entre o canal anal e o reto, o epitélio é constituído predominantemente por células de transição, que apresentam características

semelhantes às do revestimento urogenital e da mucosa glandular do reto (Santos Jr., 2007).

Os principais tumores observados na região do ânus ou margem anal são: carcinoma espinocelular (CEC), carcinoma de células basais, carcinoma verrucoso (ou doença de Buschke-Löwenstein), sarcoma de Kaposi e doença de Paget perianal (Cruz, 2000). Os tumores malignos do canal anal são agrupados em quatro tipos histológicos: melanoma maligno, adenocarcinoma, sarcoma e CEC, que representa 80% dos casos (Ryan et al., 2000; Esiashvili et al., 2002).

Os tumores que aparecem distais à linha pectínea são carcinomas de células escamosas (ceratinizados), são também chamados de epidermóides; os oriundos de tecidos que estão logo acima da linha denteada são carcinomas de células escamosas (não ceratinizadas), chamados de epitelióides. (Santos Jr., 2007).

Embora a incidência do carcinoma escamoso anal venha crescendo no sexo masculino e feminino, seu aumento é mais expressivo no sexo feminino. A razão dessa diferença ainda não está claramente elucidada (Palefsky et al., 1998; Daling et al., 2004; Grulich et al., 2012; The American Cancer Society, 2014).

Nos Estados Unidos da América, estimou-se a ocorrência de 7210 novos casos de câncer anal em 2014, com 950 mortes como desfecho, sendo 580 em mulheres (The American Cancer Society, 2014). No Brasil, a última estimativa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes (INCA) editada em 2014, revela que no ano de 2010 ocorreram 274 mortes, sendo 176 delas em mulheres.

Os fatores de risco identificáveis associados ao câncer anal incluem: história de sexo anal, múltiplos parceiros, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), dermatose crônica, líquen escleroso, tratamento imunossupressor, tabagismo e o papilomavírus humano (HPV) (Daling, 2004; Forman et al., 2012).

1.1 - HPV

Após a observação inicial da presença de carcinoma *in situ* adjacente a uma verruga anal, feita por Oriel e Whimster em 1971, essa relação foi sugerida no primeiro estudo de alterações displásicas do canal anal sua relação. Em 1986, os mesmos autores descreveram a presença de displasia e carcinoma *in situ* adjacentes à maioria dos carcinomas anais, mostrando que as lesões anais compartilham um padrão de HPV oncogênico visto nas lesões cervicais (Fenger & Bichel, 1981; Darraghet et al., 2013).

Somente após a documentação do subtipo 16 do HPV no câncer cervical se tornou plausível a associação do HPV com o câncer e lesões pré-cancerosas anais. Essa relação foi confirmada em 1995 com a documentação dos tipos oncogênicos do HPV. Atualmente, é consenso que o principal fator de risco associado ao câncer anal é o HPV (Darragh et al., 2013; Sehnal et al., 2013).

O HPV é classificado como pertencente a família *Papillomaviridae*, gênero *Papillomavirus*. O vírus não é envelopado, tem simetria icosaédrica, com 72 capsômeros e com genoma de ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla circular, constituído de aproximadamente 6.800 a 8.400 pares de base (Rivoire et al. 2001; Neves et al. 2002). Possui região *early* (E), formada pelos genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7. Sua expressão é manifestada em células infectadas não produtivas e células transformadas. Essa região codifica as seguintes proteínas reguladoras virais: E1 - tem relação com replicação viral, E2 - com a transcrição e replicação, E4 - com a maturação viral e alteração da matriz intracelular, enquanto que as outras (E5, E6 e E7) estão envolvidas na transformação celular (Fehrmann et al, 2003; Lee et al, 2000). Outra região, descrita como *late* (L), é formada pelos genes L1 e L2, que codificam as proteínas do capsídeo e que se expressa somente em células infectadas. A proteína L1, também chamada de proteína maior do capsídeo, apresenta sequência de resíduos de aminoácidos específica para o gênero. A proteína L2, também chamada de proteína menor do capsídeo, é altamente específica

para o tipo viral. A presença de L1 é correlacionada à presença de HPV intacto nos tecidos, muito usada como alvo na identificação viral em métodos que utilizam biologia molecular (Payne et al.,1996). Somando-se a essas considerações, o genoma é também dotado de uma região reguladora *Long Control Region* (LCR) ou *Upstream Regulatory Region* (URR), que varia de 400 a 1000 pares de base, localizadas entre as regiões L1 e E6. Nessa região, existem sequências estimuladoras e repressoras da transcrição viral, além da origem da replicação (Lee et al, 2000).

1.2 - Expressão do genoma do HPV

A carcinogênese é um processo de múltiplas etapas que envolvem tanto mudanças genéticas quanto epigenéticas, culminando na ativação de proto-oncogenes e/ou inativação dos genes supressores de tumor (Holowaty et al.; 1999). A passagem da célula pelas diversas fases do ciclo celular é realizada de forma rígida por genes controladores do ciclo. Uma célula maligna difere de uma célula normal principalmente pela sua independência desse controle, sendo necessário um acúmulo de mutações nos cromossomos para tal transformação (Kisseljov, 200).

A maioria das infecções pelo HPV não têm manifestação clínica, porém cerca de 10% desenvolvem verrugas, papilomas ou lesões intraepiteliais (Hoots et al., 2009). Alguns subtipos de HPV têm sido responsabilizados pelo desenvolvimento de malignidade nas regiões que comumente infectam, compreendendo, na mulher, a região do períneo, vulva, vagina, colo de útero e região anal. Assim, de acordo com o comportamento biológico, o HPV pode ser subdividido em tipos de baixo risco oncogênico (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81), e alto risco oncogênico (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, e 82) (Schiffman et al., 2009).

Embora o HPV 16 seja o principal genótipo relacionado ao câncer anal, outros subtipos como 18, 31, 33 e 45 também podem estar envolvidos no

desencadeamento da neoplasia anal, até mesmo O HPV de baixo risco oncogênico. (Wieland & Pfister, 1997; Salati & Kadi, 2012).

O ciclo de vida produtiva do HPV é dependente da diferenciação celular. (Silva et al., 2003). A infecção inicial por HPV ocorre nas células localizadas nas camadas basais do epitélio escamoso estratificado. Nesse processo, após a entrada do HPV na célula, o genoma viral se estabiliza na forma de elementos extracromossômicos no núcleo e a seguir o número de cópias virais aumenta para aproximadamente 50 por célula. Ao se dividirem, essas células distribuem equitativamente o DNA viral entre as células-filhas. Uma das células-filhas migra da camada basal e inicia o programa de diferenciação celular, enquanto as demais continuam dividindo-se na camada basal e servem de reservatório de DNA viral para as posteriores divisões celulares (Stubenrauch et al.,1999; Thomas et al. 1999). Na fase produtiva da infecção, as células basais sofrem aumento na taxa de proliferação. No tecido infectado, na medida em que as células se diferenciam, ocorre acúmulo de vírus replicados nas células superficiais. Nessa fase, observa-se aumento do material proteico relacionado ao capsídeo e ácidos nucleicos (Payne et al.,1996).

A integração do genoma viral parece ocorrer ao acaso. Se, por um lado, não há sítio preferencial de integração no genoma, por outro, há grande especificidade no local de clivagem do DNA circular do vírus, como no caso dos tumores malignos, nos quais a integração do DNA viral ocorre em razão da clivagem na região dos genes E1/E2, com conseqüente interrupção do controle transcricional (Villa,1998; Bosch, 2001).

Os genomas virais com mutações em E1 induzem à perda da capacidade de manutenção do estado epissomal do HPV, por deficiência na replicação viral, bem como por alteração na transcrição de genes de expressão tardia (Bosch et al., 2001). Após a infecção viral, os primeiros genes a se expressar são os E1 e E2, cujos produtos estão envolvidos na replicação do genoma viral (Thomas et al.1999; Villa,1998)

Os genes E1 e E2 agem independentemente quanto aos sítios de ligações na origem de replicação (URR) do papilomavírus, porém, ocasionalmente pode ocorrer a interação das proteínas E1 – E2 de modo a formar um complexo multimérico que auxilia na replicação viral (Thomas et al.,1999; Villa,1998). Nessa situação, o produto do gene E1, uma fosfoproteína nuclear de 68 kDa com atividade ATPase de DNA helicase, liga-se na origem de replicação do DNA viral (Bechtold et al., 2003). A proteína codificada pelo gene E2 é o fator que regula a transcrição dos oncogenes E6 e E7. Além de atuar como forte fator transcricional, recentemente foi observado que a transcrição, a partir dos promotores da região E6 do HPV - e 18, é fortemente reprimida por essa proteína em queratinócitos humanos (Payne et al.,1996; Benson & Howley, 1995).

A proteína E6 do HPV, de alto risco oncogênico, associa-se à proteína p53, que regula a passagem pelas fases G1/S e G2/M. O gene E6 recruta as proteínas celulares, como é o caso das proteínas da família AP1 (E6-AP), que atua como uma ubiquitina ligase, que por sua vez atua no complexo p53, podendo impedir o efeito supressor da proteína no ciclo celular (Thomas et al.,1999). A função principal do gene E7 do HPV de alto risco é desregular a maquinaria do ciclo celular da célula infectada principalmente pela indução da transição da fase G0/S. Isso é efetuado através da ativação de vários genes celulares pelo gene E7 e pela interação dessa proteína com as proteínas que regulam o ciclo celular. Os genes E6 e E7 são considerados os genes de maior poder de transformação do HPV (Payne et al.,1996). Acredita-se que a expressão das proteínas E6 e E7 sejam responsáveis pelo início e manutenção do processo que leva ao câncer (Bechtold, et al., 2003; Zur Hausen et al., 2000).

1.3 - Neoplasia intraepitelial (NIA)

A neoplasia intraepitelial anal pode ser definida como a presença de alterações nucleares no epitélio anal sem violar a membrana basal (Longagre et al., 2008). Essas alterações costumam se iniciar na linha pectínea (Shepherd, 2007; Longagre et al., 2008).

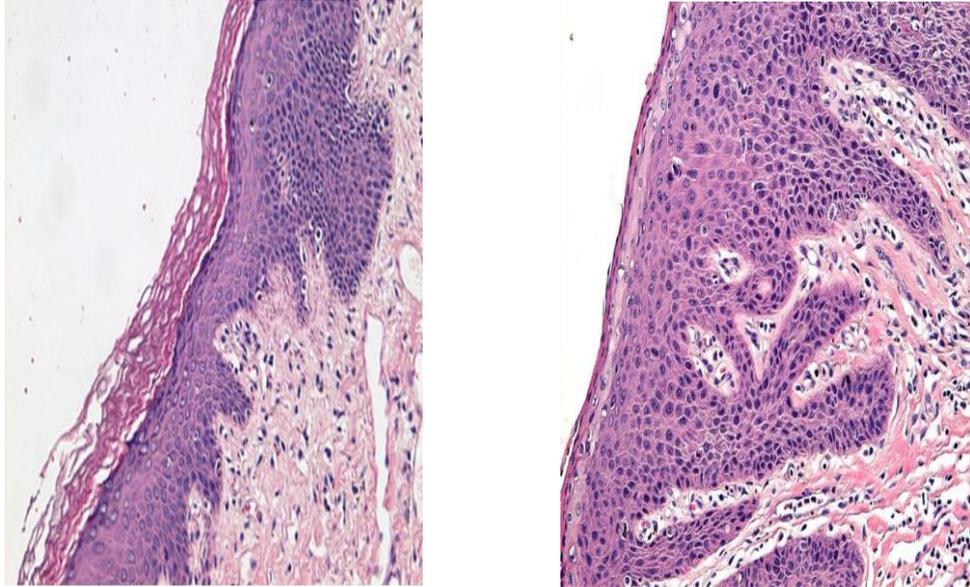
Em sua evolução, da mesma forma que o câncer escamoso do colo do útero, estudos epidemiológicos mostram a existência de fases pré-clínicas antes do início do desenvolvimento do câncer anal (Palesfski, 1990; Jay et al., 1997; Salati 2012; Darragh e Winkler, 2011).

1.4 - Histologia

A dificuldade para a definição histopatológica das lesões pré-cancerosas anais decorre da semelhança morfológica entre elas, por isso a adequada padronização da nomenclatura é importante, especialmente como guia para manejo correto dessas lesões (Darragh & Winkler, 2011).

Histologicamente, a NIA caracteriza-se pela presença de uma mudança progressiva (total ou parcial) do epitélio normal do canal anal por células imaturas que tenham características de células basais (figura 2).

Similar à terminologia adotada para lesões cervicais, em 1986 foi introduzida a terminologia de neoplasia intraepitelial anal. Essas lesões foram divididas em 3 graus: I, II e III. Em meados da década de 1990, a International Agency for Research on Cancer nomeou as lesões intraepiteliais escamosas de baixo (NIA I) e alto grau (NIA II/III), através da avaliação do risco do desenvolvimento de câncer induzido pela infecção do HPV. A lesão de alto grau foi considerada o estágio precursor de carcinoma epidermóide anal (Scholefield et al., 1992; Darragh et al., 2013).



Fonte: Medicina Clínica, 2006.

Figura 2- Epitélio pluriestratificado escamoso que reveste o canal anal normal à direita e epitélio displásico à esquerda (hematoxilina –eosina, aumento 200 vezes).

1.5 - Citologia

Em 1988, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos realizou um simpósio para propor um esquema de registro dos resultados da citologia cervical (National Cancer Institute Workshop in Bethesda, 1988). As recomendações desse simpósio e a sua revisão, realizada em 1991, ficaram conhecidas como Sistema de Bethesda (TBS). As características principais dessa proposição foram a criação do termo lesão intraepitelial escamosa (SIL – Squamous Intraepithelial Lesion), além do estabelecimento de um esquema envolvendo dois grupos, compreendendo a lesão de baixo grau (LSIL – Low Grade Squamous Intraepitheial Lesion) e a de alto grau (HSIL – High Grade Squamous Intraepithelial Lesion).

A mesma classificação de TBS denominou alterações condilomatosas (HPV) e neoplasia intraepitelial cervical (NIC) I como LSIL, enquanto HSIL compreende NIC II e III. O TBS de 1991 não incluiu outras localizações, por isso, no ano de 2001 foi revisto e reavaliado (Solomon et al., 2002). Como existem paralelos entre os estudos cervicovaginais e os do canal anal, a

terminologia do TBS passou a ser empregada na descrição da citologia anal (Darragh & Winkler, 2011).

1.6 - História natural da NIA

O canal anal e o colo do útero compartilham características embriológicas, histológicas e patológicas comuns, pois ambos se desenvolvem a partir da membrana embriônica, apresentando sítios de fusão do tecido endodérmico e ectodérmico para formar a junção escamo-colunar (Chaves et al., 2011).

A gênese do câncer de colo uterino depende essencialmente da infecção pelo HPV em uma população de células sitiadas na junção entre o epitélio escamoso e o colunar (JEC), onde ocorre a transformação oncogênica (Munõz et al., 2003; Petry et al., 2014). Essas áreas podem apresentar mudanças metaplásicas normais, bem como alterações displásicas relacionadas ao HPV (Chaves et al., 2011).

Usando como exemplo a evolução do câncer anal em pacientes HIV+ antes do advento da terapia antirretroviral (TARV) ser instituída, observou-se que homens e mulheres HIV+ frequentemente morriam por complicações da imunossupressão. Apesar da menor sobrevivência, o risco relativo para câncer anal em mulheres HIV+ era 6,8 vezes maior em relação à população geral feminina (Patel et al., 2008). Curiosamente, após o advento TARV e consequente aumento da sobrevivência dos infectados pelo HIV, a incidência anual de câncer anal continuou a crescer (Patel et al., 2008; Piketty et al., 2008). Provavelmente esse fato está associado à maior exposição aos fatores de risco, principalmente ao HPV oncogênico (Palefsky et al., 2009).

Assim, a história natural da NIA, sua prevalência, significância e comportamento em pessoas imunocompetentes ou imunossuprimidas, não está totalmente esclarecida. Sabe-se que a lesão intraepitelial de baixo grau anal tem resolução espontânea na maior parte dos casos, e que a lesão intraepitelial escamosa de alto grau anal é considerada provável precursora do

tumor invasor. Estima-se que 8,5 a 13% das lesões anais de alto grau possam progredir para CEC, o que chama atenção para o potencial de diagnóstico e tratamento precoce na vigência de programas sistemáticos de rastreamento (Patel et al., 2007; Shepherd 2007; Longacre et al., 2008; Palefsky et al., 2009; Salati & Kadi, 2012).

1.7 - Correlação entre HPV genital e anal

A infecção anal pelo HPV tem se mostrado tão comum quanto à infecção cervical na população de mulheres saudáveis (Frisch et al., 1993; Forman et al., 2012). A doença papilomatosa em 25 a 30% dos casos é multicêntrica (Scholefield et al., 1992; Giraldo et al., 2009).

A literatura aponta elevado grau de concordância específica do mesmo genotipo do HPV entre as amostras anais e cervicais, indicando uma fonte de infecção comum e muitas vezes simultânea (Goodman et al. 2010; Sehnal et al., 2013). Sabe-se que pacientes, com história de câncer de vulva, lesão intraepitelial vulvar de alto grau, lesões precursoras cervicais ou câncer cervical apresentam maior risco para câncer anal (Sehnal et al., 2013).

Um dos primeiros estudos relacionando o câncer anal e o câncer genital foi conduzido em dois hospitais londrinos entre janeiro 1992 e julho de 1993 (Ogunbiyi et al., 1994). Os autores correlacionaram mulheres tratadas de câncer vulvar invasivo, sem tratamento radioterápico na pélvis ou região anal, com a presença do HPV. Observaram, na população estudada, 47,5% de infecção HPV induzida ou NIA, sendo que 94,7 % tiveram o diagnóstico confirmado na primeira inspeção anal. O HPV 16 foi detectado em 48,5% do material anal.

Palefsky et al. (2001) demonstraram que a infecção pelo HPV anal é subestimada nas mulheres HIV+ e HIV- com comportamento de risco, ao encontrarem, respectivamente, 76% e 42% de infecção anal.

O estudo de Palefsky et al. (2001) inspirou Jacynto (2005) a estudar a prevalência de lesões intraepiteliais escamosas anais em mulheres portadoras de lesões intraepiteliais escamosas genitais (colo, vagina, vulva e períneo). Esse estudo foi um dos primeiros a serem realizados no Brasil, e mostrou associação entre NIA e mulheres com lesões intraepiteliais escamosas genitais persistentes e/ou multicêntricas.

No Canadá, em estudo caso-controle de base populacional (Jiménez et al., 2009), onde foram levantados todos os casos de CEC em mulheres entre 1992 a 2005, constatou-se que história prévia de câncer ginecológico (colo do útero, vagina ou vulva), nessa população, estava significativamente associada ao CEC (OR= 10,5), com o tempo médio de 20 anos entre o diagnóstico de câncer cervical e câncer anal.

Recentemente, Park et al. (2009) relataram a prevalência de tipo específico de infecção pelo HPV anal em mulheres com neoplasia intraepitelial do trato genital inferior e câncer cervical.

A partir desses trabalhos, surgiu o questionamento sobre a contaminação cervical e anal ocorrer de forma simultânea ou sequencial. Essa é uma importante questão a ser respondida, uma vez que sua elucidação permitiria definir os grupos de risco e as estratégias de rastreamento (Goodman et al., 2010).

Goodman et al. (2010) estudaram a aquisição sequencial da infecção pelo HPV no ânus e colo do útero, procurando entender essa associação através de uma avaliação longitudinal de concordância de infecção pelo HPV anal e cervical. Especificamente, o estudo teve como objetivo determinar se a infecção pelo HPV cervical era um fator de risco para a infecção pelo HPV anal com o mesmo genótipo viral e vice-versa; em última análise, pretendia estimar se tanto o cérvix como o ânus poderiam funcionar como reservatório para o HPV. Os pesquisadores verificaram que o risco de infecção anal incidente foi significativamente maior entre mulheres com infecção anterior pelo HPV cervical genotipicamente concordante, em comparação às mulheres sem infecção cervical anterior com genótipo concordante. Os resultados sugerem

ser comum, porém não exclusiva, a ocorrência de infecções por HPV anal e cervical concomitantemente.

O alto grau de concordância específica dos achados genotípicos indica uma fonte comum de infecção, tais como a relação sexual (vaginal, anal ou outro tipo de contato sexual sem penetração) com o mesmo parceiro infectado ou mesmo a auto inoculação. As consequências clínicas dessas observações incluem taxas elevadas de verrugas genitais e câncer cervical e anal entre mulheres infectadas pelo HPV, através da disseminação da infecção dentro da área ano genital. Embora o exame citológico anal não tenha sido incluído nesta análise, esses resultados fornecem base parcial para a constatação do maior risco de contaminação pelo HPV e sua potencial expressão morfológica no epitélio anal, em mulheres portadoras de neoplasia intraepitelial cervical ou câncer cervical (Goodman et al., 2010).

Hessol et al. (2013) analisaram a infecção anal e cervical concomitante pelo HPV e NIA em mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV. O estudo evidenciou infecção anal e cervical concomitante pelo HPV em 42% e 8% respectivamente das infectadas e não infectadas pelo HIV. As mulheres HIV+ eram mais propensas a ter o mesmo genótipo de HPV no ânus e no colo do útero quando comparadas às HIV-.

Um estudo (Sehna et al., 2013) de prevalência realizado na República Checa descreveu associação entre infecção anal e cervical pelo HPV em mulheres HIV-. Foi avaliada a ocorrência de infecção anal pelo HPV em 272 mulheres rigorosamente selecionadas com diferentes graus NIC. Mulheres com infecção em cérvix apresentaram risco 3 vezes maior de infecção anal simultânea. A infecção anal e cervical concomitante foi mais prevalente entre as mais jovens e diminuiu de forma constante até a quinta década. Igualmente, Lang et al. (2013), estimaram risco 4,7 vezes maior de contaminação anal em jovens com infecção em cérvix.

1.8 - Fatores de risco

Para identificar os fatores de risco subjacentes, vale ressaltar um estudo caso-controle de base populacional feito na Dinamarca e Suécia (Frish et al., 1997). Essa análise revelou associação consistente e estatisticamente significativa entre promiscuidade sexual e risco de câncer anal em homens e mulheres, sendo que, nessas, houve importante correlação entre maior número de parceiros do sexo oposto e doenças sexualmente transmissíveis (DST) com o CEC. Lang et al. (2013), em um estudo envolvendo mulheres jovens com múltiplos parceiros (mais de quatro) estimaram risco 2,2 vezes maior para infecção pelo HPV anal nessa população. Moscicki et al. (2003) ao estudarem adolescentes sexualmente ativas, consideraram a presença de HPV anal e o número de parceiros sexuais os fatores de risco mais expressivos para alteração do exame citológico anal.

A maioria das mulheres sexualmente ativas vão adquirir HPV ano genital em algum momento de suas vidas, a presença de HPV em cérvix parece ser fator protagonista para a infecção anal (Park et al., 2009; Goodman et al., 2010; Lang et al., 2013; Sehnal et al., 2013; Moscicki et al., 2014).

A prática do sexo anal merece atenção especial como fator de risco, pois embora haja controvérsia na literatura (Frish et al., 1997; Moscicki et al., 2003), os estudos não tem mostrado associação entre a infecção e citologia anal alterada e a prática de sexo anal (Park et al., 2009, Goodman et al., 2010, Lang et al., 2013). Um importante estudo para a desmitificação da NIA e prática de sexo anal foi realizado por Piketty et al. (2003). Os autores encontraram alta prevalência de HPV anal e lesões precursoras do câncer anal em homens heterossexuais HIV+. Da mesma forma, Sehnal et al. (2013) não encontraram relação entre a prática de sexo anal e HSIL em mulheres com infecção anal e cervical concomitantes pelo mesmo genotipo de HPV.

Se a prática de sexo anal não é um fator tão expressivo como se pensava, conforme demonstrado, deve-se considerar outras formas de contaminação. É plausível que infecções vaginais e vulvares possam migrar tanto para o ânus como para o colo do útero, não só através de relações

sexuais, mas também através das práticas preliminares sexuais, por células vaginais descamadas carregadas pelo conteúdo vaginal e pela auto inoculação através dos dedos (Goodman et al., 2010). Winer et al. (2010) pesquisaram a detecção de HPV genital na ponta dos dedos de estudantes universitárias com início recente de atividade sexual. Das amostras coletadas, 38,5% eram positivas para HPV, genital ou digital e, embora o percentual positivo de presença simultânea do HPV nas amostras das pontas dos dedos e dos genitais tenha sido em torno de 17,8%, em 60,4% dos casos o mesmo genotipo foi concordante.

Condições crônicas como doença de Crohn e fissuras anais, com erosões e constante inflamação do epitélio anal, aumentam significativamente as chances de infecção pelo HPV e desenvolvimento de câncer anal (Park et al., 2009; Salati, & Kadi, 2012; Lang et al., 2013).

Pessoas com imunidade reduzida, como transplantadas e usuárias de medicamentos supressores do sistema imunológico, apresentam maior prevalência de contaminação viral e CEC (Patel et al., 2007).

Entende-se a importância do papel da coinfeção do HPV/HIV na patogênese das lesões intraepiteliais ano genitais. A imunossupressão, já mencionada, aumenta o risco de câncer relacionado com o HPV nesses pacientes. Mulheres HIV+ apresentaram 5 a 7 vezes mais chance de desenvolver câncer anal e cervical em comparação a população geral (Palefsky, 2016). O papel da TARV na contaminação cervical pelo HPV ainda é incerto, porém sabe-se que tem impacto positivo em conter a expressão viral, diminuindo a incidência de HSIL. Na NIA seu efeito é menos conhecido, a incidência de câncer anal continua alta, a despeito da utilização da TARV. Provavelmente, o aumento da sobrevivência do indivíduo HIV+ proporcionado pelo tratamento medicamentoso tenha impacto paradoxal na incidência das neoplasias anais (Patel et al., 2008; Chaturvedi et al., 2009; Coutlee et al., 2012).

Os fumantes apresentam risco particularmente elevado, independentemente da idade e outros cofatores. Uma explicação viável para

uma associação causal entre tabagismo e câncer anal são os danos causados pelos componentes da fumaça do tabaco ao epitélio anal dos fumantes (Darling et al., 2004).

Outros fatores de risco a serem ponderados são uso de drogas ilícitas e álcool (Piketty et al., 2003; Park et al., 2009; Lang et al., 2013; Moscicki et al., 2014).

1.9 - Depuração do HPV anal

Moscicki et al. (2014) realizaram estudo longitudinal sobre a história natural do HPV anal em mulheres com idade entre 13 e 21 anos, e concluíram que a depuração viral ocorre geralmente em 3 anos. O HPV 16 apresenta depuração mais lenta em relação aos outros genótipos de alto risco, o que vem ao encontro com o seu de papel na gênese do câncer anal. Comportamentos específicos como uso semanal de álcool, manipulação anal, história recente de sexo anal, e o não uso de preservativo durante o sexo anal, são práticas associadas a persistência do HPV 16, sugerindo que intervenções educacionais e comportamentais podem diminuir a persistência da contaminação viral. Por outro lado, maior número de novos parceiros sexuais e uso de preservativo durante o sexo vaginal foram associados com maior depuração do HPV 16. Os autores consideraram que a troca de parceiros favoreceu o uso de preservativo o que levou ao conseqüente aumento da depuração do vírus em relação a quem permaneceu com o mesmo parceiro, possivelmente também portador de HPV oncogênico. Associações semelhantes foram encontradas para a depuração em todas as infecções pelo HPV de alto risco. Somente a presença concomitante de HPV em cérvix foi associado à persistência do HPV oncogênico não 16.

1.10 - Papel da citologia anal no rastreamento da NIA

Relevantes questões estão sendo debatidas atualmente, tais como: Seria a citologia anal o método mais adequado para rastreamento de NIA e CEC? A qualidade das amostras e a habilidade do citologista na interpretação das lâminas afetariam a acurácia do exame? Quais grupos devem ser submetidos à coleta e como a mesma seria viabilizada em saúde pública (Carvalho et al., 2011)?

Nadal et al. (2007) avaliou a pertinência da citologia anal colhida com escova no rastreamento de lesões precursoras anais. Para isso, foram colhidas amostras do canal anal com escova de 102 doentes HIV+ com queixas proctológicas. A avaliação estatística revelou sensibilidade de 74% e especificidade de 61%. Com o objetivo de melhorar a performance da citologia, Nadal et al. (2009) analisaram a sensibilidade e especificidade da citologia anal utilizando coleta dupla. Os resultados mostraram sensibilidade de 69% com uma amostra contra 88% quando somadas duas amostras. Os autores concluíram que a citologia anal pode ser usada como método de rastreamento, selecionando os doentes para colposcopia anal e biópsias.

Win et al. (2011) compararam, através de metanálise, a acurácia da citologia anal e cervical no rastreamento de displasia epitelial moderada e severa, tendo como padrão ouro a biópsia guiada por colposcopia anal. O rastreamento citológico anal pareceu ser menos efetivo que o rastreamento cervical para detecção de lesões de alto grau. Vários fatores podem ter contribuído para esse fato. Primeiro, tem que ser ressaltado que o procedimento para coleta de citologia anal é realizada às cegas, ao contrário da citologia cervical que é feita através de visualização direta do colo uterino. Além disso, a obtenção da biópsia, que é o padrão de referência, é mais desafiadora no canal anal, devido à natureza em colapso do órgão, uma vez que as lesões podem ser obscurecidas pelas dobras de tecido. Outro fator a ser ponderado é a forma mais adequada da coleta e a leitura do exame citológico anal, que pode estar limitadas pela habilidade dos examinadores. O próprio exame anuscópico de alta resolução, para visualizar áreas que mereçam biópsia dirigida, ainda vem sendo aprimorado.

Cachay et al. (2012) avaliaram meta-analiticamente o *cut-point* para especificidade, sensibilidade de citologia cervical e anal na detecção de lesão intraepitelial escamosa alto grau, usando como padrão ouro a histopatologia, obtida através de biópsia dirigida pelo colposcópio. O estudo mostrou que para ASC-US a sensibilidade da citologia anal em ambas configurações, anal e cervical, foram semelhantes, enquanto que para a detecção de HSIL foi menos específica do que a citologia cervical ($p=0,04$).

O exato papel representado pela citologia no diagnóstico precoce de lesões precursoras do câncer anal ainda continua em intensa experimentação. Os dados obtidos até o momento apontam para o entendimento de que enquanto não se encontrar uma maneira prática, menos falível e economicamente viável de realizar a prevenção do câncer anal, a citologia continuará sendo utilizada para este desiderato (da Costa e Silva et al., 2005).

Porém, analogamente à prevenção do câncer cervical, para estudar a doença anal HPV induzida mediante citologia alterada, necessita-se anoscopia de alta resolução e, quando necessária, biópsia dirigida (Jacyntho, 2005).

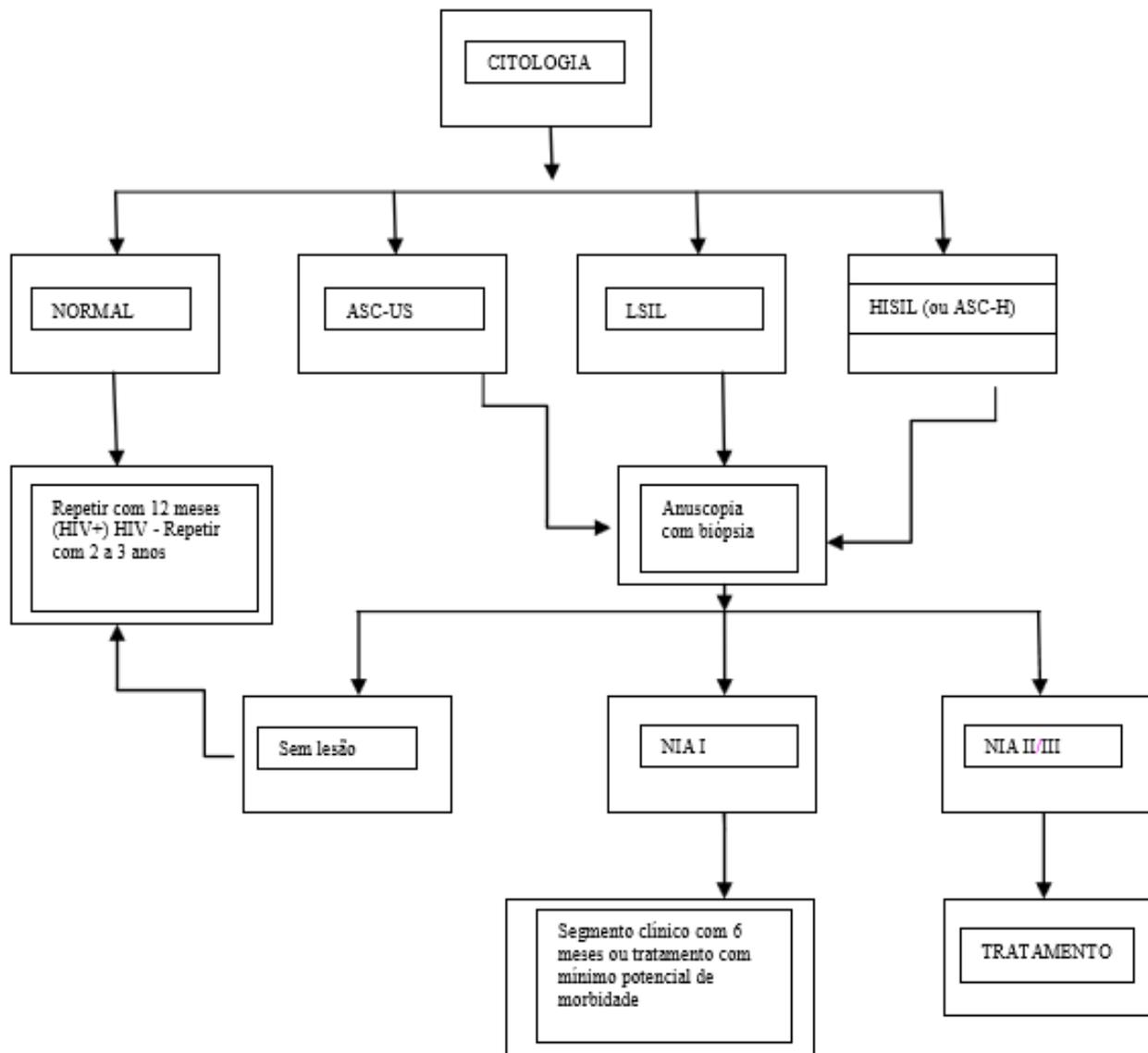
1.11 - Seguimento e tratamento

O diagnóstico precoce da NIA tem como meta o tratamento precoce e a erradicação da doença anal sempre visando à conservação da função anorretal. Após o tratamento, a vigilância em longo prazo é fundamental para tratar a recorrência e prevenir sua progressão para o câncer anal (Darragh & Winkler, 2011).

O modelo do seguimento das lesões anais (Fluxograma 1) é semelhante ao modelo de seguimento do câncer de colo do útero, onde a citologia anal é usada para detecção de lesões precoces para encaminhamento dos pacientes para anoscopia de alta resolução com biópsia dirigida (Darragh & Winkler, 2011).

A conduta expectante pode ser apropriada apenas para pacientes HIV-com LSIL comprometidos com acompanhamento a cada 4 a 6 meses (Scholefield et al., 2005). Para HSIL não há forte evidência para favorecer qualquer tratamento específico; a escolha do mesmo depende da apresentação clínica, fatores do hospedeiro, a preferência do paciente e da experiência do médico (Nadal & Manzione, 2008).

Fluxograma 1 - Seguimento da NIA



Fonte: Cancer Cytopathology, 2011

1.12 - Futuro

Ao longo da última década, a prevenção primária através da vacinação contra o HPV se revelou como estratégia promissora. Os resultados sugerem que a vacina é eficaz contra a maioria das infecções anais para HPV 16/18 e que essa eficácia é comparável à do colo do útero. Portanto, os resultados são animadores e espera-se que os vários tipos de neoplasias, em diferentes sítios anatômicos relacionados ao HPV, possam ser reduzidos nas mulheres vacinadas profilaticamente contra o vírus (Kreimer et al., 2011).

1.13 – Justificativa

O diagnóstico oportuno, assim como o tratamento da NIA é um desafio, pois é assintomática, o tempo de progressão é variável, e uma gestão otimizada de rastreamento e acompanhamento ainda permanece controversa.

O modelo oncogênico do desenvolvimento do câncer do colo uterino e do câncer anal são idênticos, sendo que ambos desenvolvem-se através de lesões precursoras HPV induzidas (Jacyntho, 2005). Devido a similaridade das lesões anais com as cervicais, a citologia oncológica anorretal passou a ser uma ferramenta no rastreamento de lesões anais em populações de risco (Arain et al., 2005; Kreuter et al., 2005).

Embora não existam estudos randomizados que comprovem a eficácia dessa estratégia, o rastreamento do câncer anal vem sendo discutido e incentivado nos grupos considerados de risco. A magnitude deste problema está na alta incidência das lesões precursoras em um grupo muito específico de pacientes, tornando-se importante tema em saúde pública e motivo de intensos debates e controvérsias quanto à implementação da prevenção primária e secundária (Fairley et al., 2012).

A citologia anal realizada oportunamente, inserida no programa de prevenção do câncer do colo do útero, pode ser o primeiro passo para o rastreio da NIA e CEC. O diagnóstico e o tratamento precoce podem melhorar

o prognóstico e a qualidade de vida desses pacientes (Carvalho, 2011; Salati & Kadi, 2012).

Observamos que isso é novo em saúde pública no Brasil e no mundo, e não há diretrizes ou protocolos para o rastreamento sistemático em mulheres imunocompetentes (Moscick et al., 1999; Nadal & Manzione, 2008; Piketty et al., 2003).

Nessa pesquisa, visamos colocar em pauta a importância e a factibilidade do rastreamento na atenção básica e secundária à saúde. A citologia anal não necessita de nenhum procedimento anestésico ou preparação prévia e pode ser amplamente realizada após breve capacitação dos profissionais envolvidos.

2. Objetivos

2.1 - Geral

O objetivo do presente estudo é estimar a prevalência de alterações citológicas anais em mulheres imunocompetentes com citologia cervical alterada e sem lesão perianal HPV induzida.

2.2 - Específicos

2.2.1 - Determinar a prevalência de HPV oncogênico em pacientes com citologia cervical de ASC-US e LSIL.

2.2.2 - Determinar a prevalência de HPV oncogênico em pacientes com citologia cervical de ASC-H, HSIL e carcinoma epidermóide do colo do útero.

2.2.3 - Estimar o risco de pacientes com HPV oncogênico no colo do útero apresentarem concomitantemente HPV oncogênico no ânus.

3. Material e método

3.1 - Desenho do estudo

Esse estudo é constituído de um corte transversal, prospectivo e observacional.

3.2 - Tamanho amostral

O tamanho amostral foi calculado considerando margem de erro de 5%, para obter um intervalo de confiança de 95%. A presente pesquisa incluiu 70 pacientes, segundo estimativa de prevalência de 30% de infecção anal pelo HPV (Sehna et al., 2014).

3.3 - Seleção dos sujeitos

No período de março de 2012 a junho de 2013, as pacientes com consulta agendada com a pesquisadora no Ambulatório de Especialidade de Sapopemba e, com as características necessárias para serem incluídas no estudo, foram convidadas a participarem do mesmo.

3.4 - Critérios de inclusão

Foram incluídas mulheres com as seguintes características:

- Citologia oncológica cervical recente positiva (até 30 dias de coleta do exame) para ASC-US, LSIL, ASC-H, HSL e carcinoma epidermóide do colo do útero.
- Ausência de tratamento prévio de lesões precursoras do colo do útero.
- Ausência de lesão anal macroscópica HPV induzida em região perianal

3.5 - Critérios de exclusão

- Gestante
- HIV+
- Imunossuprimida
- Paciente submetida à histerectomia total abdominal ou vaginal
- Pacientes sem maioridade legal

3.6 - Variáveis

3.6.1 - Variáveis dependentes

3.6.1.1 - Citologia oncológica cervical

Foi utilizada Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais (Ministério da Saúde, 2014), que adotou o sistema de Bethesda (TBS) (Solomon et al., 2002), posteriormente adaptado no Brasil pelo Ministério da Saúde em conjunto com Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

Epitélios possivelmente representados na amostra:

- Escamoso
- Glandular (não inclui o epitélio endometrial)
- Metaplásico

O diagnóstico descritivo para citologia oncológica cervical do TBS está representado no quadro 1.

Quadro 1 – Sistema de Bethesda para citologia do colo uterino

TBS	Descrição	
Dentro da normalidade	Completamente normal	
	Alterações celulares	Benignas: reativas reparativas
		Inflamação sem identificação do agente
Atipias celulares	Escamosas ASC	ASC-US – possivelmente não neoplásica
		ASC-H-não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau
	Glandulares AGC	Possivelmente não neoplásicas
		Não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau
	Origem indefinida	Possivelmente não neoplásicas
		Não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau
Lesão em células escamosas	Lesão intraepitelial SIL	LSIL- lesão intraepitelial de baixo grau (efeito citopático do HPV e NIC I)
		HSIL- lesão intraepitelial de alto grau (NIC II e NIC III)
		Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão
		Carcinoma de células escamosas

Fonte: Ministério da Saúde, 2014

3.6.1.2 – Citologia anal

A terminologia para emissão dos laudos dos resultados foi baseada nos critérios adotados pelo Sistema de Bethesda (Solomon et al., 2002; Chaves et al., 2011).

- Epitélio representado na amostra: Escamoso e células cilíndricas da mucosa retal.

Quadro 2 – Sistema de Bethesda para citologia anal

TBS	Descrição	
Dentro da normalidade	Completamente normal	
Atipias celulares	Escamosas ASC	ASC-US – possivelmente não neoplásica
		ASC-H- não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau
Lesão em células escamosas	Lesão intraepitelial SIL	LSIL- lesão intraepitelial de baixo grau (efeito citopático do HPV e NIA de baixo grau)
		HSIL- lesão intraepitelial de alto grau (NIA de alto grau)
		Carcinoma de células escamosas

Fonte: Femina, 2011

3.6.1.3 - Captura híbrida

O ensaio de captura híbrida 2 (HC2) (Iftner & Villa, 2002) é baseado na hibridização em solução, de longas sondas de RNA sintéticos complementares para a sequência genômica de 13 tipos de HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) e cinco de baixo risco (6, 11, 42, 43, 44). Nesse processo, as sondas são utilizadas na preparação das misturas A e B, de alto e baixo risco respectivamente. O DNA presente na amostra biológica é hibridado em solução com cada uma das misturas de sonda, permitindo a formação de híbridos de HPV específica de DNA-RNA. Estes híbridos são capturados por anticorpos ligados aos poços de uma placa de microtitulação que reconhecem especificamente os híbridos RNA-DNA. Após a remoção do excesso de anticorpos e sondas não hibridizadas, os híbridos são imobilizados por uma série de reações que dão origem a um produto luminescente que pode ser medido num luminômetro. A intensidade da luz emitida, expressa em unidades de luz relativa, é proporcional à quantidade de DNA alvo presente na amostra, proporcionando uma medida semiquantitativa da carga viral.

O HC2 está atualmente disponível em formato de microplacas de 96 poços e é de fácil execução na prática clínica, dispondo-se de adequado sistema para automação. Além disso, HC2 não exige instalações especiais para evitar a contaminação cruzada, pois não depende de amplificação do alvo para atingir alta sensibilidade, assim como os protocolos de proteína C reativa (PCR). Em boa parte dos testes apenas a mistura para os 13 tipos de alto risco é utilizada, o que reduz o tempo e custo do exame. O valor de corte, recomendado pela FDA, para os resultados do teste positivo é de 1,0 unidades de luz relativas (equivalente a 1 picograma de DNA de HPV por 1 ml de tampão de amostragem).

Vários estudos têm observado que a mistura HC2 da sonda de alto risco reage de forma cruzada com os tipos de HPV que não são representados na

mistura da sonda (3,14,15). Peyton et al. (1998), concluíram que HC2 quando utiliza a sonda de alto risco em um limite de corte igual a 1.0 pg/ml é capaz de detectar os tipos 53, 66, 67, 73, bem como outros tipos indefinidos, e ao elevar o corte para 10,0 pg/ml não elimina a reatividade cruzada para os tipos 53 e 67. A reatividade cruzada da sonda HC2 de alto risco para os tipos de HPV que apresentam um risco significativo para o câncer do colo do útero pode ser considerada benéfica, mas reação cruzada com tipos de baixo risco faz com que haja aumento dos resultados falsos positivos, o que pode diminuir a especificidade do teste (Castelo et al., 2002).

Utilizamos em nosso estudo o teste Digene® HC2/Qiagen® (figura 3) de captura híbrida, empregando-se sondas de RNA para detecção de 13 tipos virais oncogênicos do HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 60). O teste Digene® não determina o tipo específico presente, apenas o conjunto citado acima. Ele pode encontrar um resultado falso negativo, o que significa que pode falhar em detectar o HPV mesmo quando este está presente. Isto é particularmente verdadeiro para aqueles tipos de HPV que o Teste Digene não foi desenhado para detectar. Em nossa pesquisa não foram utilizadas sondas para detecção de tipos virais baixo risco oncogênico. A sensibilidade analítica deste teste é de 1 pg/ml de DNA-HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus por célula.

Nesse estudo quando nos referimos ao HPV oncogênico nos referimos ao grupo de HPV com alto risco para oncogenicidade, lembrando que mesmo o HPV de baixo risco oncogênico pode evoluir desfavoravelmente (Schiffman et al., 2009).

Interpretação do resultado do teste utilizado nessa pesquisa:

- Considera-se positivo quando a relação RLU/PC (Unidade Relativa de Luminescência/Controle Positivo das Sondas) for igual ou maior que 1pg/ml, equivalente a 0,1 cópia de vírus por célula. Resultado negativo indica ausência de DNA-HPV dos tipos virais oncogênicos pesquisados.

- Em virtude da biologia viral, a comparação do resultado da HC2 com a citologia e a histologia só tem valor quando o intervalo entre as coletas for inferior a 30 dias.



Fonte: www.mysynergylab.com

Figura 3- Material (kit) Digene® para HC2

3.6.2 - Variáveis independentes

- Início da vida sexual
- Número de parceiros
- Prática de sexo anal
- Tabagismo
- Uso de anticoncepcional

3.6.3 - Variáveis de controle

- Escolaridade
- Idade em anos completos

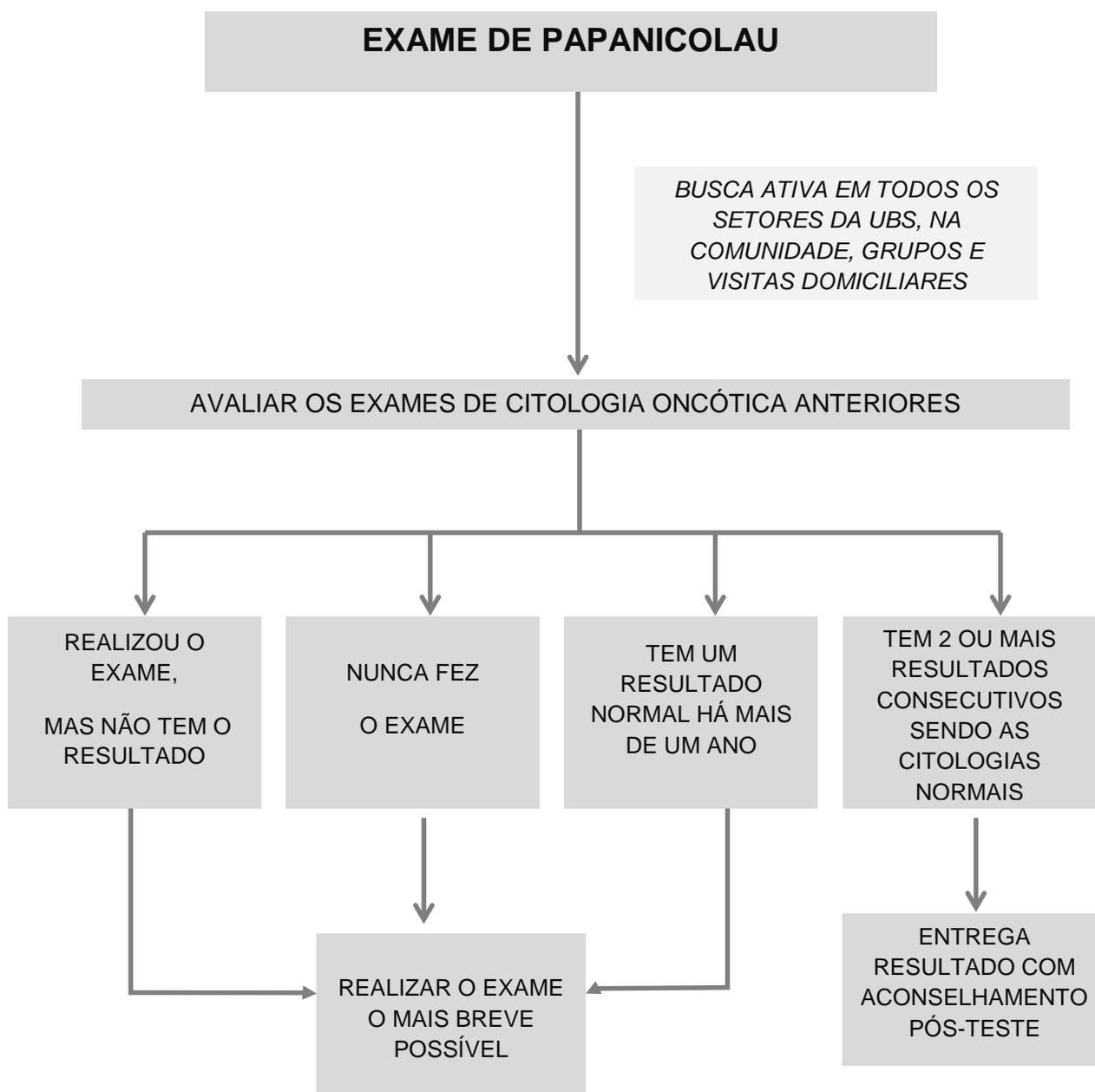
3.7 - Procedimentos

De acordo com a Prefeitura Municipal de São Paulo (Instituto Nacional do Câncer, 2014), mulheres com vida sexual ativa devem realizar citologia oncológica nas unidades básicas de saúde segundo critérios descritos no fluxograma 2.

Quando o exame citológico do cérvix uterino está alterado, as pacientes são encaminhadas para os ambulatórios de especialidades (fluxograma 3) para serem consultadas por ginecologistas que atuam na área de Patologia do Trato Genital Inferior (Secretaria Municipal de São Paulo, 2014). Nesses ambulatórios, as pacientes são rotineiramente submetidas ao exame colposcópico e, quando necessário, submetidas à biópsia dirigida.

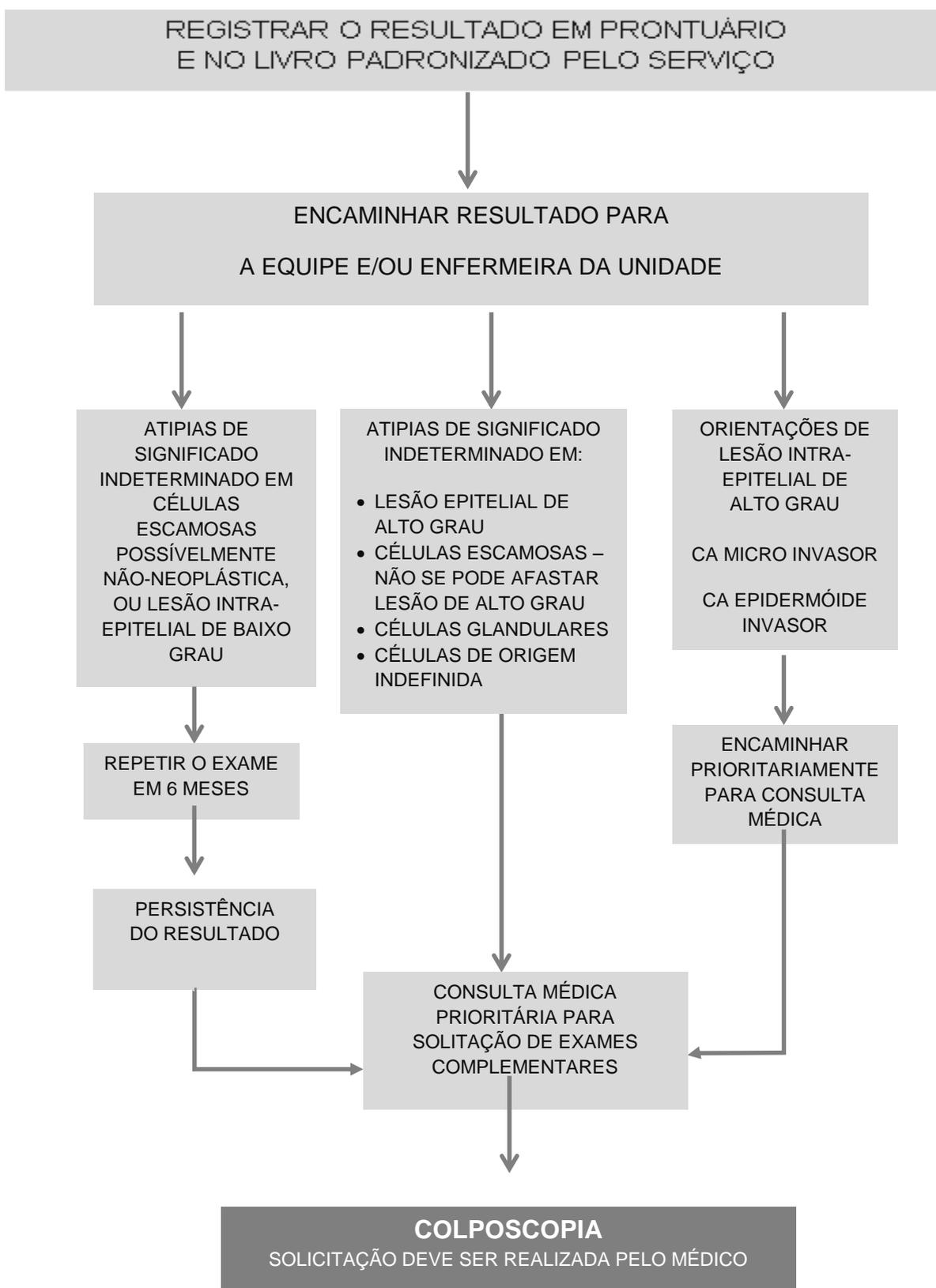
Pacientes com sorologia para HIV positiva realizada nas unidades básicas são encaminhadas para as unidades especializadas do Programa Municipal de DST e aids de São Paulo (fluxograma 4).

Fluxograma 2 - Rotina para realização do exame de Papanicolau nas Unidades Básicas de Saúde

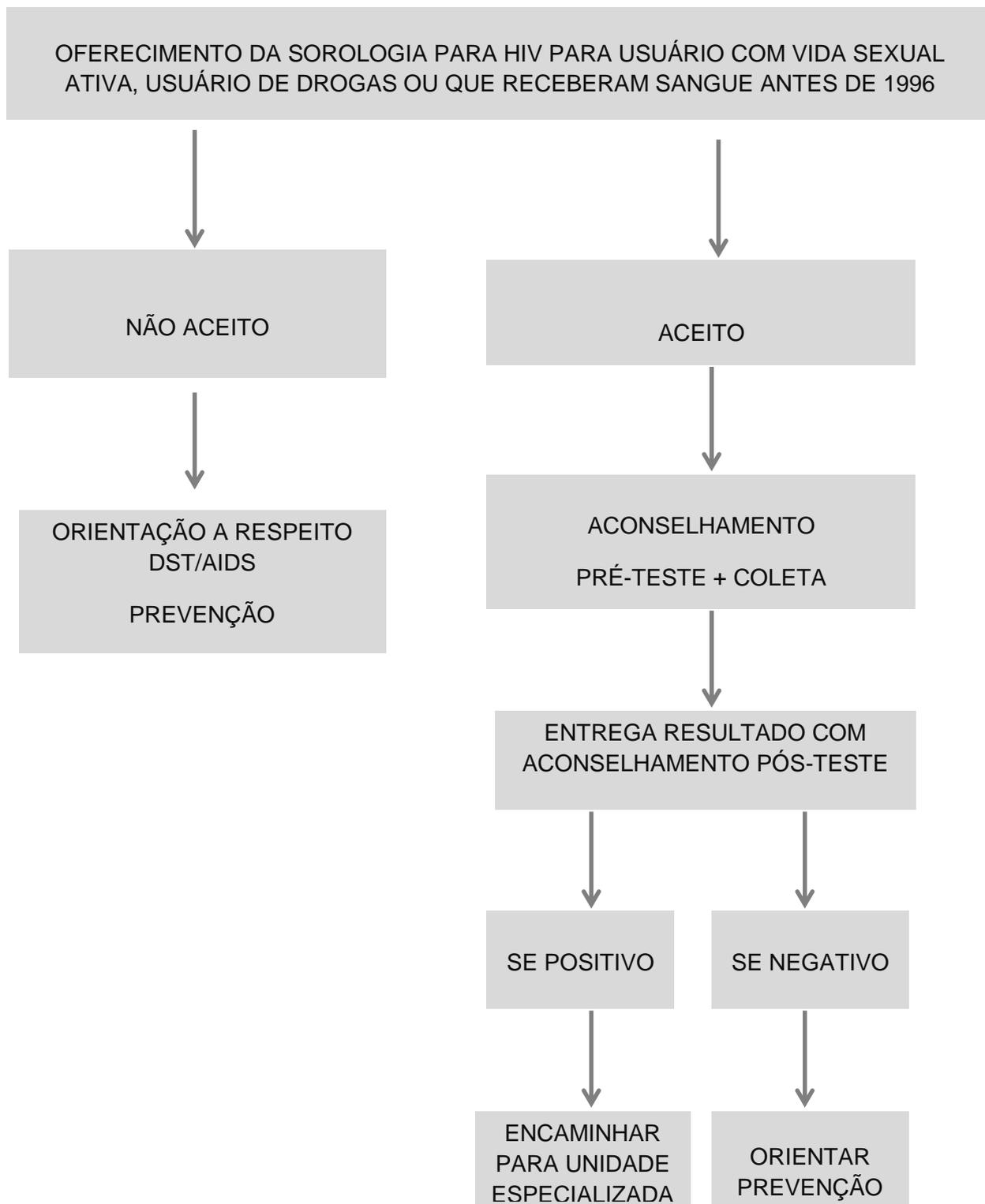


Fonte: http://www.saudedafamilia.org/projetos/outros_projetos/acolhimento/caderno_1.pdf

Fluxograma 3 - Rotina para resultado de citologia oncótica



Fluxograma 4 - Rotina para teste de HIV



Fonte: http://www.saudedafamilia.org/projetos/outros_projetos/acolhimento/caderno_1.pdf

As pacientes com diagnóstico de citologia oncológica alterada nas unidades básicas de saúde da região sudeste da cidade de São Paulo foram encaminhadas para o Ambulatório de Especialidade de Sapopemba, através de uma agenda regulada *online*, que é disponibilizada pela Secretaria Municipal da Saúde, através da coordenadoria da mesma região.

Segundo a rotina do serviço, a pesquisadora recebeu pacientes com citologia oncológica alterada no período de março de 2012 a junho de 2013, para realização de exame colposcópico.

De acordo com a ordem de chegada dos prontuários na sala da pesquisadora, as pacientes que atendiam os critérios de inclusão foram sequencialmente selecionadas recebendo um número de identificação.

A inclusão foi realizada de modo que os profissionais dos ambulatórios que ordenam as pacientes e seus respectivos prontuários não tiveram acesso ao número sequencial, registrado em caderno de manuseio exclusivo da médica pesquisadora que atendeu as mulheres no Ambulatório de Patologia Cervical.

As pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido apresentado pela pesquisadora (Anexo1). Na sequência, essas mulheres responderam a questionário (Anexo 2) sobre dados sócio-demográficos, antecedentes menstruais, obstétricos e hábitos sexuais.

A seguir, foram submetidas a exame clínico e ginecológico cuidadoso, com inspeção dos genitais externos e região perianal, visto que células provenientes da doença clínica e subclínica da margem anal poderiam contaminar o canal anal e potencialmente ocasionar um resultado falso positivo da citologia (Nadal et al., 2007). Para evitar esse viés, incluímos no estudo apenas pacientes sem lesão HPV induzidas na margem perineal e optamos pela dupla coleta citológica anal, uma vez que a literatura mostra que, embora não ocorra alteração da especificidade, há aumento da sensibilidade de 69%

com uma coleta, passando-se para 88% com duas coletas (Nadal et al., 2007). Após as coletas anais foram realizadas as coletas cervicais e posteriormente, o exame colposcópico. Todo o processo de coleta obedeceu a seguinte sequência:

A - Para a realização de todas as coletas em ânus, a paciente foi posicionada em posição ginecológica, afastando-se as nádegas e a pele do orifício anal para observar a presença de verrugas ou feridas na porção externa do canal anal.

Na sequência, introduziu-se a escova com movimentos suaves de rotação até o desaparecimento completo de suas cerdas. Introduziu-se a escova até 4 centímetros (cm) da borda do orifício anal e a seguir girou-se a mesma 3 vezes em torno do próprio eixo no sentido horário, de forma a obter material de toda a circunferência do canal anal.

A escova foi retirada e o material foi disposto no sentido horizontal, na lâmina devidamente identificada, em movimentos de sentido único, da direita para a esquerda, esfregando a escova contra a lâmina com suave pressão, garantindo uma amostra uniforme.

Foram colhidas 2 amostras citológicas anais fixadas imediatamente com Propinilglicol aerosol borrifado a uma distância de 20 cm das lâminas, cobrindo totalmente o esfregaço.

B - A seguir, repetiu-se o procedimento para do teste de captura híbrida através de *citobrush* anal. Da mesma forma introduziu-se cuidadosamente a escova afastando as nádegas de modo a entreabrir o orifício anal. A escova foi inserida a 4 cm da borda anal e girada 360 graus 3 vezes no sentido horário. A escova foi depois retirada e colocada em um frasco, previamente identificado, contendo 1 mililitro (mL) de solução tamponada (Digene®/Digene Corp., Gaithersburg, Maryland). A haste da escova foi quebrada de modo a fechar o tubete e o mesmo foi agitado durante aproximadamente 30 segundos para homogeneizar a amostra.

C – Em seguida, passou-se a coleta da citologia cervical convencional segundo técnica descrita a seguir:

Introduziu-se o espécuro vaginal em posição vertical e ligeiramente inclinado, de modo a não traumatizar a uretra. Iniciada a introdução, o espécuro foi rodado 90°, até atingir a posição transversa. Uma vez introduzido totalmente na vagina, o mesmo foi aberto com delicadeza, até a visualização do cérvix. Com o espécuro aberto realizou-se a inspeção visual da vagina e colo do útero. Quando houve grande quantidade de muco ou conteúdo vaginal, foi retirado o excesso delicadamente com uma gaze montada em uma pinça, sem esfregar, para não perder a qualidade do material a ser colhido.

A coleta citológica foi feita na ectocérvix e no canal cervical. Utilizando a espátula de madeira tipo Ayre, apoiou-se a ponta mais longa da espátula no orifício externo do colo, fazendo uma raspagem na mucosa ectocervical em movimento rotativo de 360°, em torno de todo o orifício, procurando exercer uma pressão firme, mas delicada, sem agredir o colo, para não prejudicar a qualidade da amostra. Para a coleta no canal cervical utilizou-se escova apropriada, introduzindo a mesma delicadamente no canal cervical, girando a mesma 360°.

Na lâmina, já devidamente identificada, material ectocervical e endocervical foram dispostos no sentido horizontal, cada uma ocupando metade da parte transparente da lâmina, em movimentos de sentido único, da direita para a esquerda, com suave pressão, garantindo uma amostra uniforme. A lâmina foi fixada imediatamente com propinilglicol aerossol, borrifado a uma distância de 20 cm, cobrindo totalmente o esfregaço.

D- Passou-se então a coleta da captura híbrida do cérvix (figura 4). Introduzindo-se a escova no canal cervical, girou-se a mesma 3 vezes em torno do próprio eixo. Em seguida, a escova contendo o material colhido, foi retirada e acondicionada em meio de transporte próprio com solução tamponada (Digene®), como descrito no item B.

Na sequência foi realizado exame colposcópico e biópsia dirigida, quando necessário.

E- Ao término da consulta foi sugerido às pacientes colher uma sorologia para o HIV.

As lâminas contendo as amostras citológicas foram enviadas ao laboratório para processamento e análise morfológica. A análise dos esfregaços anais e cervicais foi realizada pelo mesmo médico, no laboratório de anatomia Patológica do Instituto de Infectologia Emilio Ribas (IIER).

O HC2 foi encaminhado à divisão de laboratório central do Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), onde DNA HPV foi extraído das amostras de células esfoliadas.

Após coleta do material, as pacientes foram orientadas a retornar em 45 dias para conhecimento dos resultados e delineamento do tratamento.

Mulheres com citologia anal alterada e/ou com captura híbrida anal positiva para HPV oncogênico foram encaminhadas para o ambulatório de proctologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas para realização de colposcopia anal.

Todos os dados foram registrados pela pesquisadora na ficha clínica da paciente (Anexo 2). Uma cópia ficou com a pesquisadora e outra anexada ao prontuário institucional da paciente.



. Fonte: www.mysynergylab.com

Figura 4- sequência da coleta de HC2 em cérvice

3.8 - Processamento e análise de dados

Os formulários foram ordenados numericamente para facilitar seu manuseio. Inicialmente as informações foram registradas e revisadas manualmente.

Após essa fase, os dados levantados nas fichas foram digitados em um banco de dados construído em planilha Excel® para microcomputador. Após a digitação foram criadas tabelas descritivas para verificação da consistência dos dados para cada variável do estudo.

Os dados foram analisados quanto à:

- Prevalência de lesões intraepiteliais escamosas anais em mulheres com lesão intraepitelial escamosa do colo uterino sem lesão anal macroscópica.

- Prevalência de alterações citológicas anais e HPV oncogênico em pacientes com citologia cervical de ASC-US e LSIL.

- Prevalência de alterações citológicas anais e HPV oncogênico em pacientes com citologia cervical de ASC-H, HSIL e carcinoma epidermóide do colo do útero in situ ou invasor.

- Risco de pacientes com HPV oncogênico no colo do útero apresentar concomitantemente HPV oncogênico no ânus.

- Concordância dos métodos diagnósticos: morfológico e molecular.

As variáveis categóricas: escolaridade, tabagismo, relação anal e uso de anticoncepcional foram expressas pela frequência de cada evento. Comparou-se a frequência desses eventos através do teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher nos grupos de captura híbrida anal positiva e negativa e também para outros dois grupos, os de captura híbrida cervical positiva e negativa.

Para as variáveis numéricas: idade, coitarca, número de parceiros, calculou-se o número de observações, a média, o desvio padrão e os valores mínimos e máximos e as médias foram comparadas através do teste de ANOVA.

Para testar concordância entre os diagnósticos da citologia convencional e HC2 foi utilizado o coeficiente Kappa, interpretado de acordo com Shrout (1998): $k < 0$, ausente; $k = 0,01$ a $0,19$, fraca; $0,20$ a $0,39$, discreta; $k = 0,40$ a $0,59$, moderada; $k = 0,60$ a $0,79$, substancial; $k = 0,80$ a $0,99$, quase perfeita, e $k = 1$, perfeita. (Moyses, 2000)

Em toda a análise estatística foi utilizado o software SPSS® 14.0. A hipótese de nulidade nos testes realizados foi rejeitada quando o erro tipo I era igual ou inferior a 5% ($p < 0,05$).

3.9 - Aspectos éticos

Esse estudo foi aprovado em 25 de outubro de 2011 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros indicado pela CONEP (Comissão Nacional em Pesquisa Clínica), uma vez que o Ambulatório de Especialidade de Sapopemba não conta com um comitê próprio (Anexo 2).

Na rotina do Ambulatório de Especialidades de Sapopemba, onde foi realizado esse estudo, não foi adicionada nenhuma propedêutica ou procedimento experimental. Eventuais tratamentos de pacientes excluídas ou incluídas do estudo foram realizados conforme a necessidade de cada caso, de acordo com a rotina do serviço, que não foi alterada em função do estudo.

A pesquisa respeitou o anonimato da mulher e o desejo da paciente em participar do estudo. Mulheres que apresentaram alteração no exame anal foram encaminhadas para o serviço de proctologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas para prosseguir o acompanhamento. Foi considerado e compartilhado com a paciente o direito de ser tratada e seguida por outro serviço de sua escolha.

A inclusão da mulher no estudo foi realizada, exclusivamente, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

Foram cumpridas as recomendações do *Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects* da Declaração de Helsinque (World Medical Association, 2002) e a Resolução 196/96 (Brasil – Ministério da Saúde, 2012).

4. Resultados

A população deste estudo consistiu de 70 pacientes acompanhadas no ambulatório de patologia do trato genital inferior do Ambulatório de Especialidade de Sapopemba, da Prefeitura Municipal de São Paulo. As variáveis estudadas nessa etapa da análise foram: idade, coitarca, escolaridade, tabagismo, coito anal receptivo e anticoncepção.

4.1 - Características da amostra

A idade média entre as 70 mulheres foi 34,1 anos, com mediana de 31 anos e desvio padrão (DP) 12, variando de 14 a 77 anos. A idade média da coitarca foi 16 anos, DP 3, variando de 12 a 27 anos. O número de parceiros sexuais durante a vida foi em média 4, com DP 6,36, variando de 1 a 50. A porcentagem de fumantes foi de 25,7%. Quanto à escolaridade, 42,9% tinham ensino fundamental completo, 51,4% ensino médio completo e 5,7% superior completo.

Apesar de a amostra incluir mulheres fora da idade reprodutiva, todas foram indagadas sobre método anticoncepcional. Foi questionado uso de preservativo masculino, não só como controle de natalidade, mas como inserido a rotina da prática do sexo seguro. Nenhuma paciente utilizou o preservativo masculino segundo nosso critério de adequabilidade (em toda prática sexual do começo ao fim da mesma) e 37,1% usavam método anticoncepcional hormonal.

A tabela 1 mostra a relação das variáveis em estudo e a presença de HPV oncogênico em ânus, detectado através do método molecular HC2.

Tabela 1 - Variáveis em estudo e captura híbrida anal

	Captura híbrida anal			
	Positiva	Negativa	Total	p-valor
	N = 40	N = 30	N = 70	
Idade				
Média \pm Desvio padrão	31 \pm 9	38 \pm 14,7	34 \pm 12,2	0,017
(mínimo-máximo)	(14-51)	(17-77)	(14-77)	
Coitarca				
Média \pm Desvio Padrão	16 \pm 2,51	17 \pm 3,65	16 \pm 3	
(mínimo-máximo)	(12-24)	(12-27)	(12-27)	0,176
Parceiros				
Média + Desvio Padrão	5 \pm 7,00	17 \pm 2,70	4 \pm 6,36	0,446
(mínimo-máximo)	(1-50)	(1-10)	(12-27)	
Escolaridade				0,50
Fundamental - N (%)	15 (21,4)	15 (21,4)	30 (42,9)	
Médio - N (%)	22 (31,4)	14 (20,0)	36 (51,4)	
Superior - N (%)	3 (4,3)	1 (1,4)	4 (5,7)	
Tabagista - N (%)	11 (15,7)	7 (10)	18 (25,7)	0,456
Sexo anal - N (%)	25 (35,7)	21 (30)	46 (65,7)	0,346
Anticoncepção - N (%)	14 (20)	12 (17,1)	26 (37,1)	0,428

Das 70 pacientes incluídas, o espectro de alterações citológicas do cérvix variou de ASC-US a carcinoma escamoso invasor. Para análise dividimos as pacientes em dois grupos (0 e 1) de acordo com o grau de severidade do laudo citológico.

- a- Grupo 0 (baixo risco) para alterações citológicas cervicais de menor grau: ASC-US e LSIL
- b- Grupo 1 (alto risco) para alterações citológicas cervicais severas: ASC-H, HSIL e carcinoma epidermóide do colo do útero.

O grupo 0 compreendeu 52,9% (37/70) dos casos e o grupo 1 47,1% (33/70).

Em nossa pesquisa, 77% (54/70) das pacientes apresentaram HC2 positiva para HPV oncogênico em cérvix. A presença viral foi detectada em 46,3% (25/54) dos casos do grupo 0 e 53,7% (29/54) do grupo 1 (tabela 2).

Tabela 2 – Relação entre o diagnóstico citológico cervical a presença do HPV de alto risco oncogênico em cérvix.

Citologia cervical	HPV oncogênico		
	Positivo	Negativo	Total
*Grupo 0	25	12	37
**Grupo 1	29	4	33
Total	54	16	70

*Grupo 0 (baixo risco) = ASC-US e LSIL

**Grupo 1 (alto risco) = ASC-H, HSIL e câncer invasor de cérvix

Encontramos 71% (n=50) de citologia anal alterada, LSIL e HSIL em 47% (33/70) e 24,3 % (17/70) dos casos respectivamente. Não tivemos nenhum caso de ASC-US, ASC-H ou CEC. Todas as amostras foram satisfatórias.

A Figura 1 ilustra o resultado do total de citologias anais alteradas, nomeadas de positivas (retângulo maior em azul) e o total de citologias anais normais ou negativas (retângulo menor em vermelho), representando 28,6% (20/70) dos casos.

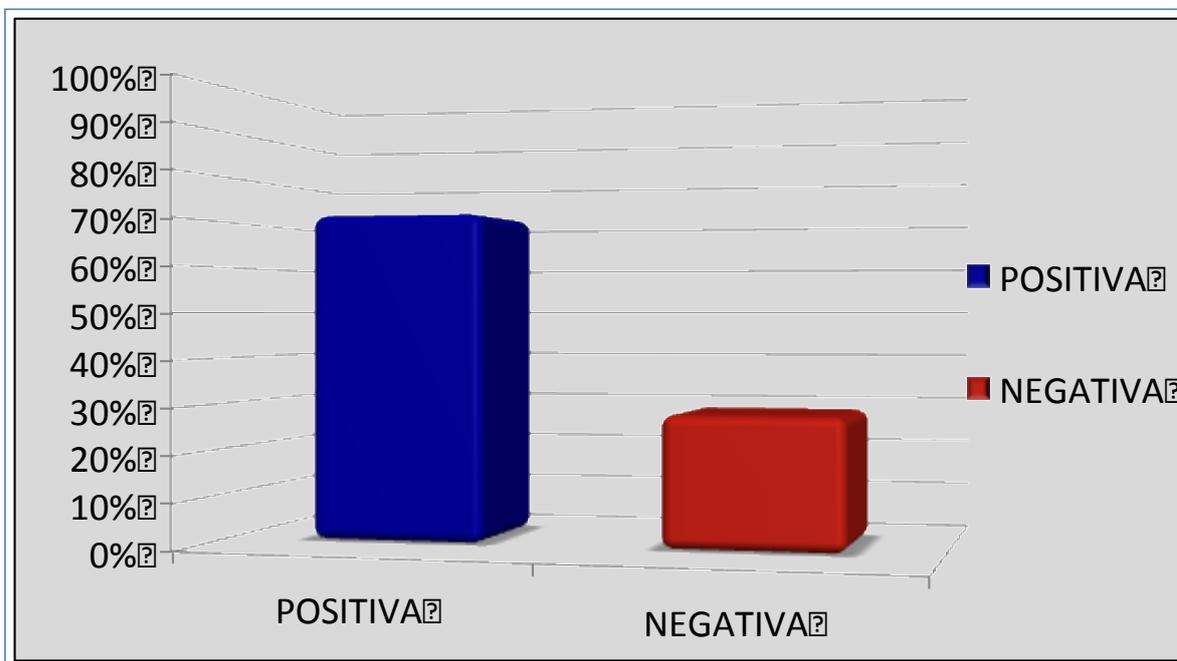


Figura 5- Gráfico das frequências

Observamos presença de HPV oncogênico em 80% (40/50) das pacientes, sendo que, em 62% (31/50) dos casos de citologia anal alterada foi detectada a presença do vírus. Pacientes com diagnóstico citológico anal normal ou negativo apresentaram contaminação anal pelo HPV oncogênico em 45% (9/20) dos casos.

Correlacionando o diagnóstico morfológico da citologia com a presença do vírus em 54% (18/33) e 76,4% (13/17) dos casos de diagnóstico citológico anal de LSIL e HSIL respectivamente, encontramos HPV de alto risco oncogênico.

A frequência dos diagnósticos morfológicos e sua correlação com a presença do HPV oncogênico estão representados na tabela 3.

Tabela 3 - Frequência dos diagnósticos citológicos anais e sua relação com a presença do HPV de alto risco oncogênico em ânus.

	Citologia anal	HPV oncogênico
*LSIL N	33	18
**HSIL N	17	13
Normal N	20	9

*LSIL lesão intraepitelial de baixo grau

** HSIL – lesão intraepitelial de alto grau

As alterações morfológicas encontradas nos diagnósticos de LSIL refletiram a infecção pelo HPV, com mudanças nucleares em células escamosas superficiais e intermediárias. As alterações incluíram paraceratose atípica e coilocitose. As HSIL foram representadas por hiper cromasia nuclear e

alterações na relação núcleo / citoplasma. Não tivemos nenhum caso de ASC-H, ASC-US e CEC.

Não houve correlação entre a severidade da alteração citológica do colo do útero e a contaminação do ânus pelo HPV oncogênico. Embora o maior número de casos de presença viral estejam no grupo 1, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,29$).

Tabela 4 - Relação entre o grupo citológico de cérvix 0 que compreende alterações morfológicas menores e o grupo 1 que compreende lesões de maior grau com a presença do HPV de alto risco oncogênico em ânus..

Citologia cervical		Captura hídrida anal		
		Positiva	Negativa	Total
*Grupo 0	N (%)	19 (27,1)	18 (25,7)	37 (52,9)
**Grupo 1	N (%)	21(30,0)	12 (17,1)	33 (47,1)
Total	N (%)	40 (57,1)	30 (42,8)	70 (100)

$P=0,29$

*Grupo 0 (baixo risco) = ASC-US e LSIL

**Grupo 1 (alto risco) = ASC-H, HSIL e câncer invasor de cérvix

Da mesma forma, procuramos comparar a presença de correlação entre gravidade da alteração citológica do colo do útero com a positividade da citologia anal. As pacientes foram divididas em grupo 0 e 1, conforme resultado da citologia cervical. Os dados encontrados foram equilibrados, praticamente não sendo observada diferença entre os grupos quanto à positividade ou negatividade da citologia anal. Esse resultado está ilustrado na tabela 5.

Tabela 5 - Relação entre o grupo citológico de cérvix 0 que compreende alterações morfológicas menores e o grupo 1 que compreende lesões de maior grau com a frequência de citologia anal alterada.

Citologia cervical		Citologia anal		
		Positiva	Negativa	Total
*Grupo 0	N (%)	25 (35,7)	12 (17,1)	37 (52,8)
**Grupo 1	N (%)	25 (35,7)	8 (11,4)	33 (47,1)
Total	N (%)	50 (71,4)	20 (28,5)	70 (100)

*Grupo 0 (baixo risco) = ASC-US e LSIL

**Grupo 1 (alto risco) = ASC-H , HSIL e câncer invasor de cérvix

Tanto o método molecular como o morfológico não mostraram diferença significativa de acometimento anal entres os grupos 0 quanto ao acometimento anal. Lesões citológicas cervicais de menor gravidade e persistentes representadas no grupo 0 apresentaram o mesmo risco para acometimento anal quando comparadas com lesão de maior grau (grupo 1).

Os exames citológicos e HC2 foram concordantes em 60% (42/70) dos casos, 44% (31/70) das citologias anais positivas a HC2 detectou presença do HPV oncogênico e, em 15,7% (11/70) das citologias negativas a HC2 não detectou a presença do vírus. Embora sejam métodos de natureza diferentes, um morfológico e outro molecular, aplicamos o teste de Kappa para verificar a legitimidade da concordância. uma vez que a ferramenta que o clínico dispões na atenção básica e secundária é a citologia. O coeficiente de Kappa mostrou correlação maior que o acaso entre os métodos (0,148; IC95% 0,115 a 1,298).

Tabela 6 -.Cálculo do coeficiente de Kappa para avaliar a concordância entre os dois métodos diagnósticos: citologia anal & HC2 anal.

Citologia anal		Captura híbrida anal		
		Positiva	Negativa	Total
Positiva	N (%)	31 (44)	9 (12,8)	40 (57,1)
Negativa	N (%)	19 (27,1)	11 (15,7)	30 (42,8)
Total	N (%)	50 (71,4)	20(28,6)	70 (100)

Kappa= 0,148

A infecção anal e cervical pode ocorrer concomitantemente ou consecutivamente. Encontramos 50%(35/70) de infecção simultânea, 27% (19/70) apenas em cérvix e 7,1% (5/70) apenas em ânus. A presença do Vírus não foi detectada em 15,7% (11/70) das amostras. A infecção anal isolada ocorreu na minoria dos casos, mais especificamente, 5,7% (11/70) das amostras.

Um dos objetivos desse estudo é estimar o risco de contaminação anal em pacientes com HPV de alto risco oncogênico em cérvix. Na nossa amostra estimamos risco 4 vezes maior de infecção anal na presença do HPV oncogênico em cérvix. Essa análise está representada na tabela 7.

Tabela 7 – Risco de contaminação anal pelo HPV de alto risco oncogênico em pacientes contaminadas pelo com HPV de alto risco oncogênico em cérvix.

Captura cervical		Captura anal		
		Positiva	Negativa	Total
Positiva	N (%)	35 (50)	19 (27,1)	54 (77,1)
Negativa	N (%)	5 (7,1)	11 (15,7)	16 (22,8)
Total	N (%)	40 (57,1)	30 (42,8)	70 (100)

$p= 0,018$; OR= 4

5. Discussão

A semelhança histológica entre o colo do útero e o canal anal vem incentivando o rastreamento das lesões precursoras anais. Além disso, durante a última década, estudos epidemiológicos utilizando técnicas de detecção de estado-da-arte têm mostrado que o CEC anal, em ambos os sexos, estão associados com o HPV (Darragh & Winkler, 2011).

Os proctologistas são considerados fontes de referência ideais para rastrear e tratar HSIL e câncer anal. Porém, ao responderem um inquérito sobre rastreio da HSIL anal, curiosamente os membros da Sociedade Americana de cirurgiões de cólon e reto relataram, em sua grande maioria, não realizá-lo, e, dos que o faziam, muitas vezes não tinham sido formalmente treinados ou utilizavam técnicas consideradas inadequadas (Factor et al., 2014).

A literatura oferece dados variados sobre alteração citológica anal. A metodologia das pesquisas são díspares, não há padronização das formas de coleta e nem homogeneidade nos grupos estudados. Há questionamentos quanto ao rastreamento, seguimento e tratamento das lesões anais (Darragh & Winkler, 2011). Além disso, a experiência na leitura da citologia anal convencional é mais limitada e recente quando comparada a citologia cervical (Win et al., 2011).

A alta prevalência de infecção pelo HPV no ânus de indivíduos imunocomprometidos ou HIV+ têm sido bem documentada, porém pouco se sabe sobre a epidemiologia da infecção anal pelo HPV em mulheres híginas e sua relação com a infecção cervical (Hernandez et al., 2006)

A eleição do tema “Prevalência de alterações citológicas anais em pacientes com citologia cervical anormal” foi devido aumento da ocorrência de CEC em mulheres com comportamento do risco (Sehna et al., 2013).

5.1 - Métodos diagnósticos utilizados

Os métodos diagnósticos por nós utilizados foram: citologia esfoliativa convencional e captura híbrida (HC2). A semelhança entre o CEC e o câncer cervical, o conhecimento sobre o agente etiológico em comum e a possibilidade dessas duas neoplasias serem passíveis de tratamento quando diagnosticadas precocemente refletem a relevância e aplicabilidade clínica dos dados deste estudo (Grulich et al., 2012).

5.1.1 - Citologia oncológica convencional

O esfregaço cervical convencional é a técnica atualmente empregada no rastreamento e seguimento pós-tratamento do câncer de colo do útero. Apesar da baixa sensibilidade, a citologia tem alta eficácia, baixo custo e é indolor (Maia, 2013).

A sensibilidade da citologia anal na literatura varia amplamente, de 45% a 98%. Essa discrepância reflete a falta de padronização na coleta das amostras (Nadal et al., 2009b, Win et al. 2011) e possível viés intra e interobservadores no diagnóstico da NIA (Nadal et al., 2007, Win et al., 2011).

É importante ressaltar que a linha pectínea está localizada a 2 cm da margem anal e a zona de transformação varia de 1 a 2 cm, porém, nas mulheres, a extensão do canal anal pode variar de 2,52 - 2,93 cm. Para aumentar a eficácia da citologia alguns autores defendem a que a realização de coletas seja feita a 4 cm do esfíncter anal, para assegurar a captação de células provenientes da zona de transição (Nadal et al., 2009a; 2009b).

Visando aumentar a sensibilidade da citologia convencional, optamos pela dupla coleta, introduzindo a escova a 4 cm do esfíncter anal, mesmo ciente de que sua execução poderia causar desconforto a paciente (Nadal et al., 2009a).

Apesar de nossa população ser composta de pacientes sem lesão perianal HPV induzida, para evitar resultados falso positivo durante o procedimento, houve a preocupação em evitar contaminação da margem anal por eventual doença viral. A escova citológica foi girada contra as paredes do canal e em torno do próprio eixo, procurando obter quantidade significativa de material, abrangendo a maior área possível, pois as lesões poderiam se apresentar de modo pontilhado ou esparsa, superficial ou no interior das criptas (Nadal et al., 2009a).

Todos os procedimentos realizados foram bem tolerados e não foram causa de dor e/ou sangramento anal significativo, tendo sido relatado apenas discreto desconforto. Não houve amostras insatisfatórias, provavelmente devido ao rigor utilizado na técnica de coleta. Arain et al. (2005) e Calore et al. (2001) também encontraram resultados semelhantes aos nossos. Os autores citados tiveram poucos ou mesmo nenhum esfregaço insatisfatório.

Para evitar o viés de leitura interobservadores, todas as lâminas foram avaliadas pelo mesmo patologista, que identificou a quantidade e a qualidade das células presentes, percentagem de células (glandulares e transicionais) e classificou os esfregaços segundo o TBS.

O objetivo principal do nosso estudo foi estimar a prevalência de citologia anal alterada, tendo sido constatado que 71,4% das amostras anais estavam positivas, sendo LSIL (47,1%) e HSIL (24,3%).

Esses resultados são robustos, visto que, as mulheres arroladas eram imunocompetentes e não apresentavam lesão clínica perianal. Dados igualmente expressivos foram encontrados por Calore et al. (2011), onde os autores observam 59,2% de citologia anal alterada em pacientes com citologia cervical positiva.

Apesar da heterogeneidade dos estudos envolvendo NIA e alterações epiteliais no colo do útero, alguns autores apontam para maior frequência de alterações citológicas anais em pacientes com HSIL e carcinoma invasor de cérvix (Sehna et al., 2014), por isso tivemos como objetivos específicos

verificar diferenças quanto à frequência de HPV oncogênico anal em pacientes com citologias cervicais de ASC-US e LSIL, que são lesões de menor gravidade, comparadas àquelas apresentando citologia cervical de ASC-H, HSIL e carcinoma escamoso de colo do útero.

Em nosso estudo a distribuição foi uniforme, tanto no grupo 0, constituído por alterações cervicais de menor grau, como no grupo 1 que comportou as lesões cervicais de alto grau. Esse fato pode ser explicado, pois incluímos pacientes com ASC-US e LSIL persistentes, expostas ao HPV oncogênico em aproximadamente metade dos casos.

Com os dados acima encontrados, acreditamos que pacientes com citologias ASC-US e LSIL persistentes em cérvix merecem análise citológica anal da mesma forma que pacientes com citologias ASC-H, HSIL e carcinoma de colo do útero. Calore et al. (2011) também não observaram poder estatístico entre alteração citológica anal os diferentes resultados morfológicos da citologia cervical.

Mediante esses resultados, espera-se que a citologia anal, sendo um método minimamente invasivo, sem dificuldade técnica para implantação e com relativa sensibilidade para o rastreamento do câncer anal, possa ser colocada na pauta de normatizações em saúde pública, inserido no programa de rastreio do câncer de colo do útero, reforçando o conceito de atenção integral a saúde da mulher. Acreditamos que o momento ideal para sua prática seja no ambulatório de atenção secundária, antes da realização do exame colposcópico do colo do útero (fluxograma 3).

5.1.2 - Achados morfológicos segundo Sistema de Bethesda

Existem poucos estudos que relatam os achados morfológicos da citologia anal (Maia, 2013). Scholefield et al., em 1998, foram um dos primeiros autores a descrever e normatizar citologia anal. No entanto, incluíram apenas 30 amostras anais e não correlacionaram com diagnóstico histopatológico. Darragh e Winklerem (2011), por ocasião da interpretação da citologia anal,

relataram a presença de células escamosas nucleadas do tipo superficial e intermediária, e células escamosas metaplásicas e colunares na amostra citológica normal.

Na porção distal do canal anal é frequente o aparecimento de células escamosas anucleadas, originadas do epitélio queratinizado. Quando tais células estão presentes em mais de 50% dos esfregaços, o diagnóstico é considerado insatisfatório (Maia, 2013).

De forma geral, uma variedade de organismos pode ser encontrada na citologia anal, podendo ocasionar alterações citopáticas semelhantes às encontradas na citologia ginecológica (exemplo: herpes e cândida). Outros achados, como ectoparasitas, são essencialmente exclusivos do trato gastrointestinal, sendo raros nos testes de Papanicolaou (Maia, 2013).

Em comparação com a citologia ginecológica, lesões mais queratinizadas e alterações degenerativas são vistas com maior frequência na citologia anal. Arain et al., em 2005, revelaram numerosas células anucleadas nos esfregaços e poucos esfregaços foram insatisfatórios para o diagnóstico.

Os achados morfológicos do LSIL e HSIL na citologia anal são semelhantes aos achados da citologia cervical, particularmente quando estes derivam de regiões com metaplasia escamosa imatura ou epitélio não queratinizado, apesar de alterações de queratinizantes serem encontradas. Paraceratose atípica é um achado comumente identificado nessas lesões (Darragh & Winklerem, 2011).

O carcinoma escamoso anal é similar ao do colo uterino, com variável número de células malignas, frequentemente com células queratinizadas (Roberts & Ekman, 2012). No presente estudo todas as amostras foram satisfatórias, o que foi compatível com os achados registrados na literatura (Arain et al.; 2005; Calore et al.; 2011; Maia, 2013). As alterações morfológicas encontradas nos diagnósticos de LSIL, e HSIL foram similares às encontradas na citologia cervical. As LSIL refletiram a infecção pelo HPV e, as alterações morfológicas encontradas nos esfregaços anais realizados foram paraceratose

atípica, coilocitose e alterações nucleares em células escamosas superficiais e intermediárias. As HSIL foram representadas por hiper Cromasia nuclear e alterações na relação núcleo / citoplasma. Dados semelhantes foram descritos por Darragh e Winkler (2011) e Maia (2013) em relação à LSIL, porém, ao contrário desses autores, não tivemos nenhum caso de ASC-US e ASC-H. Uma possível explicação para esse dado é termos conseguido, nessa pesquisa, aplicar rigorosamente os critérios de LSIL e HSIL em todos os casos. Assim como de Maia (2013) não tivemos nenhum caso de CEC.

5.1.3 - Captura híbrida

Foi descrita alta prevalência do HPV anal entre as populações de risco e existe larga evidência na literatura de que as lesões precursoras do câncer anal estão associadas à infecção pelo HPV. A infecção anal com a genotipagem do HPV oncogênico pode ser a chave do fator causal das neoplasias intraepiteliais e do câncer anal, assim como observado no câncer do colo útero. (Darragh et al., 2013; Sehnal et al., 2013).

No presente estudo, foram avaliados pacientes HIV- sem lesões HPV induzidas visíveis à ectoscopia. Diversos estudos mostram o benefício da combinação de ferramentas para detecção e rastreamento do câncer anal. Alguns autores sugerem a detecção do HPV oncogênico ou, melhor, genotipagem do HPV como parte do rastreamento e triagem nos pacientes de alto risco para desenvolvimento do câncer anal (Darragh & Winkler, 2011).

Estudos vêm consolidando o uso da biologia molecular como rotina no rastreamento das lesões cervicais e anais em vários países desenvolvidos (Phanuphak et al., 2013). Sabemos que o câncer do colo do útero está associado à infecção persistente pelo HPV oncogênico, especialmente o HPV16 e o HPV18 responsáveis por cerca de 70% das neoplasias do colo do útero (WHO, 2010). A infecção pode ser causada por um ou mais genótipos virais, oncogênicos ou não, como observou Guimarães et al. (2011), que encontrou 57% de infecção por mais de um subtipo de HPV de alto risco em

ânus. Em nosso estudo, 77% das pacientes apresentaram HPV oncogênico em cérvix, o que é bastante razoável, pois nossa amostra foi composta por mulheres já selecionadas na atenção básica por apresentarem alterações citológicas persistentes ou severas.

Contudo, a captura híbrida para HPV não se encontra dentro dos procedimentos aprovados para reembolso financeiro no Sistema Único de Saúde (SUS), impedindo que as várias estratégias de rastreamento, aplicadas em outros países, sejam comparadas sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro (Caetano et al., 2006).

Nessa pesquisa, a biologia molecular foi utilizada como ferramenta para legitimar os resultados morfológicos. Nas amostras analisadas, foi observada apenas presença de HPV oncogênico, por ser o responsável pela expressão viral mais severa ou persistente (Darragh et al., 2013).

Em concordância com a literatura, encontramos que a infecção isolada cervical foi mais comum que anal, cerca de 30% e 7% respectivamente. Sehnal et al. (2014), encontraram 40,1% de infecção isolada cérvix e 5,8% em ânus de pacientes com NIC.

Das 70 pacientes estudadas, mais da metade apresentaram HPV oncogênico em ânus. Em 2001, Palefsky et al. chamaram a atenção para a presença de HPV oncogênico em 42% de mulheres HIV- com comportamento de risco. Sehnal et al. (2014) também registraram números significativos de contaminação anal em mulheres imunocompetentes. Esses autores, assim como nessa pesquisa, encontraram infecção anal em metade das pacientes com lesão intraepitelial escamosa e HPV oncogênico em cérvix.

Metade das nossas pacientes tinham HPV oncogênico em ânus e cérvix simultaneamente. Da mesma forma, como mostra a literatura, a infecção concomitante foi maior em pacientes com lesão citológica cervical mais grave. No grupo 0, 27% das pacientes apresentaram HPV anal, contra 30% no grupo 1. Esses achados, embora sem poder estatístico $p=0.29$, são similares aos encontrados por Sehnal et al. (2014). Esse dado pode ser

explicado pelo fato de o câncer do colo do útero ter como seu principal agente o HPV 16, que é também o protagonista do câncer escamoso anal (Park et al., 2009; Sehnal et al., 2014).

Estimamos risco 4 vezes maior ($p= 0,018$) de contaminação anal em pacientes com HPV oncogênico em cérvix. Sehnal et al. (2013) descreveram risco 3 vezes maior de infecção anal em mulheres HIV- portadoras de HPV em colo do útero e Lang et al. (2013), apontaram risco 4,7 maior de contaminação anal em jovens infectadas pelo HPV cervical.

Nossos resultados são consistentes e apontam que a presença do HPV em cérvix é um importante fator de risco para contaminação anal e subsequente desenvolvimento de NIA (Palefsky et al., 2001; Winer et al., 2010; Hessol et al., 2013).

Vale ressaltar que temos como limitação a não genotipagem do HPV, de modo que não podemos concluir que se trata de uma infecção pelo mesmo HPV, ou ainda, infecção por mais de um tipo de HPV.

Goodman et al. (2010) encontraram elevado grau de concordância específica do genótipo do HPV em cérvix e ânus, sugerindo que ambos são potenciais reservatórios para reinfecção.

É importante ponderar que o exame de biologia molecular negativa não exclui a presença do HPV, pois esta pode não ter sido amostrada corretamente ou o exame pode não ter incluído o subtipo de HPV presente na amostra (Walts et al., 2005).

Em pequeno percentual de pacientes, nem a citologia convencional e nem a biologia molecular negativas excluem a presença de alteração histopatológica. Alguns estudos sugerem que o manejo clínico nesses casos deve priorizar periodicidade do rastreamento. Diante de qualquer anormalidade citológica, deve-se realizar colposcopia anal, não sendo necessário novo teste molecular prévio (Maia, 2013).

Na população com comportamento de risco para o câncer anal, em termos de custo-benefício em saúde pública, o rastreamento com testes moleculares para HPV de alto risco oncogênico acrescenta pouco valor aos achados citológicos, por ter baixo valor preditivo positivo e baixa especificidade. O teste molecular específico para o HPV 16 tem se mostrado mais útil pela associação com as NIA de alto grau. O excelente valor preditivo negativo do teste para HPV de alto risco pode ser utilizado no seguimento, pós colposcopia anal e pós- tratamento (Maia, 2013).

5.1.4 - Citologia convencional anal e captura híbrida anal

O objetivo principal desse estudo foi determinar a prevalência de NIA através da citologia anal, pois é essa ferramenta que o clínico dispõe na atenção básica e secundária do Sistema único de Saúde.

Em nossa pesquisa, a grande maioria das citologias anais positivas apresentaram HPV oncogênico em ânus, sendo HSIL mais relacionada a presença do vírus que LSIL. O predomínio de HSIL é coerente com a literatura, devido comportamento biológico do HPV oncogênico (Park et al.,2009; Sehnal et al.,2014). Em poucos casos, aproximadamente 15%, tanto a citologia como a HC2 foram negativas. Esse resultado é importante devido ao alto valor preditivo negativo quando ambos os exames são negativos. Porém, como dito anteriormente, não se pode excluir totalmente a presença de alteração histopatológica, devendo-se estar atento aos demais fatores de risco, individualizando cada caso (Maia, 2013).

Quase metade das pacientes com citologia anal normal apresentaram HPV oncogênico positivo no canal anal. Nesse caso, o HPV pode estar latente, sem expressão clínica ou subclínica. Porém, devemos ponderar pelo sobre a sensibilidade do exame citológico e considerar a possibilidade do resultado falso negativo. Da mesma forma à prevenção do câncer do colo do útero, acreditamos que citologias anais repetidas periodicamente, em grupos de risco, podem ser recomendadas para corrigir esse viés (Wim, 2011).

Embora a citologia convencional e HC2 sejam métodos diferentes na abordagem das alterações em ânus, procuramos verificar a ocorrência de algum grau de concordância entre os mesmos, uma vez que a ferramenta que o clínico dispõe na unidade básica de saúde é a citologia. Calculamos o coeficiente de Kappa, que refletiu concordância além do que seria esperado tão somente pelo acaso. Essa concordância poderia ser maior caso fosse incluído na pesquisa os tipos de baixo risco oncogênicos do vírus ou genotipagem do mesmo.

5.2 - Dados clínicos e epidemiológicos

Como discutido anteriormente, indivíduos infectados pelo HPV em ânus têm alto risco para o desenvolvimento de NIA. Embora alguns estudos apresentem a importância do rastreamento em pacientes com citologia cervical alterada, o mesmo não é feito de rotina (Darragh & Winkler, 2011). A epidemiologia dessa doença baseia-se em pacientes com doença cervical HPV induzida, principalmente pelo HPV 16. Além disso, existe relação com o número de parceiros, comportamento sexual anal, etilistas e tabagistas (Darragh & Winkler, 2011; Pandey, 2012).

A idade também interfere nesse processo, sendo que a maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente, ao passo que acima dessa idade a persistência é mais frequente (IARC, 2007). A amostra desse estudo mostrou maior prevalência de HPV oncogênico em pacientes com idade de 31 anos, o que foi estatisticamente significativo ($p= 0,017$) e vem ao encontro da literatura (IARC, 2007).

No que tange ao início da atividade sexual, considera-se coitarca precoce a que ocorre antes dos 18 anos (Bezerra et al., 2005). O início precoce da atividade sexual poderia propiciar a infecção pelo HPV, tendo em vista que no período pós-menarca, devido a não formação completa da cérvix e níveis hormonais não estabilizados, há muitas células indiferenciadas na superfície da

cérvix. Com a irregularidade do período menstrual nos primeiros dois anos pós-menarca, a produção do muco cervical, que serve como barreira protetora de agentes infecciosos, é escassa. Além disso, é provável que não se tenha resposta imune no momento do primeiro intercuro sexual, o que torna a resposta ao HPV menos eficiente (Girianelli et al., 2010).

A idade média da primeira relação sexual das pacientes com HPV oncogênico em ânus foi 16 anos. Nossos achados estão de acordo com os dados do estudo brasileiro sobre associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano realizado por Roteli-Martins et al. (2007). Segundo esses autores, a grande maioria das mulheres iniciou a atividade sexual com idades entre 14 e 22 anos, com a média em 18 (+4 anos).

Em relação ao hábito sexual, 35% das pacientes eram praticantes de coito anal receptivo, o que não foi estatisticamente significativo ($p= 0,34$) para a infecção anal pelo HPV, porém, sob outra perspectiva, mais da metade das pacientes com HPV oncogênico em ânus apresentavam essa prática. A idade média de 31 anos e a observação que própria relação sexual anal não aumenta o risco de contaminação coincide com os achados de Grulich et al. (2013). Esses autores publicaram estudo onde mulheres com mais de 30 anos que praticavam sexo anal não apresentavam maior risco do que aquelas que não relataram sexo anal.

Analizamos o número de parceiros ao longo da vida, simultâneos ou consecutivos. As mulheres apresentaram em média 4 parceiros, variando de 1 a 50. Rama et al. (2008) publicaram dado parecido, em que o número de parceiros durante a vida permaneceu como importante fator de risco para a contaminação pelo HPV. Lang et al (2013) estimaram risco 2 vezes maior para contaminação anal quando a paciente apresentava mais de quatro parceiros durante a vida. Trottier et al. (2006) analisaram a associação entre infecção e reinfecção pelo HPV e comportamento sexual em uma coorte realizada ao longo de 10 anos. Os autores constataram que o risco relativo de uma infecção inicial ou de reinfecção, pelo mesmo ou por outro tipo de HPV está fortemente associado a um novo parceiro sexual. Os autores Conley et al. (2010) e

Guimarães et al. (2011), também demonstraram a importância do número de parceiros na contaminação anal. Grulich et al. (2013) chamou a atenção para o aumento do risco de NIA quando associado à promiscuidade sexual em tenra idade.

O comportamento sexual seguro é fundamental para a prevenção do HPV (Moscicki et al., 2014). Nessa pesquisa, cerca de 40% das pacientes usavam método anticoncepcional hormonal, e, esse foi o único método usado de modo consistente. Ao serem questionadas sobre o uso de preservativo masculino de modo ideal (em todas as relações sexuais, do começo ao fim, e no caso da prática de sexo anal se era feita troca do preservativo) não obtivemos resposta positiva em nenhum dos casos. Uma possível explicação seria a percepção de o preservativo masculino unicamente como uma estratégia de planejamento familiar e não como método de barreira, que além da função anticoncepcional atuaria também na prevenção das doenças sexualmente transmissíveis. Isso reflete a alta prevalência de HPV oncogênico em nosso estudo, tanto na amostra cervical como na anal. Além disso, também deve ser considerada a possibilidade de o parceiro promíscuo contribuir para essa associação positiva observada entre infecções pelo HPV em mulheres com relacionamento estável. Algumas pesquisas encontraram dados semelhantes aos nossos, em que parceiros sexuais com ligação emocional, mesmo que não estejam em um relacionamento estável e monogâmico, não usaram preservativo masculino de maneira adequada e consistente (Catalozzi et al., 2013). Moscicki et al. (2014) constataram aumento do clearance do HPV 16, que é o genotipo presente em 90% dos casos de CEC, quando houve troca de antigos por novos parceiros sexuais aliado ao uso de preservativo masculino.

Referente ao nível de escolaridade, as pesquisas ressaltam a baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico como fatores de risco para a infecção pelo HPV (Ward et al., 2004). Em nosso estudo, as mulheres com ensino fundamental e médio compunham 94,3% da amostra, sendo que metade delas apresentaram contaminação anal pelo HPV, aproximadamente 5% de contaminação anal apresentada pelas com nível superior completo.

Esse dado pode refletir o acesso à informação e uso de métodos adequados para a prevenção por mulheres com escolaridade maior, ou também ser resultado de um efeito amostral, onde apenas 5,7% das nossas pacientes tinham esse grau de escolaridade.

A maioria das mulheres investigadas não eram tabagistas, porém vale ressaltar que dentre elas, mais da metade apresentavam contaminação anal. Outros autores, como Gimenez et al. (2011) e Maia (2013), encontraram 64% e 72,2% respectivamente de pacientes não tabagistas em seus estudos sobre NIA. Porém, Maia (2013) observou que dentre as tabagistas a prevalência de citologia anal positiva era 3,26 vezes maior. Dados publicados por Conley et al., em 2010, não demonstraram essa associação. Perante dados controversos, entendemos que a influência do tabagismo nesse processo ainda precisa ser esclarecida. Estudos adicionais, com maior poder amostral são necessários para esclarecer essa questão.

5.3 – Rastreamento

A prevenção secundária através do rastreamento teve seu início estimulado pela similaridade etiológica e patológica das lesões anais com as lesões cervicais. Desse modo, o rastreamento das lesões anais se tornou atrativo, mesmo que a identificação do local exato da lesão neoplásica seja incerto (Nadal et al., 2007; Caetano et al., 2006; Maia, 2013).

No presente estudo, foram utilizados os métodos morfológicos e moleculares. Tais exames fazem parte de programas de rastreamento e normalmente revelam as primeiras alterações displásicas para posterior seguimento com abordagens complementares (Caetano et al., 2006).

Os métodos moleculares não estão universalmente disponíveis em nossa rede pública, mas foram incluídos nessa pesquisa para legitimar o método citológico, que é a ferramenta padronizada para rastreamento de

lesões precursoras genitais na atenção à saúde pública básica e secundária (Caetano et al., 2006).

Diversos estudos constataram o benefício da combinação de ferramentas para detecção e rastreamento do câncer anal, entre elas a citologia (convencional e em base líquida), a colposcopia anal, a biópsia e a biologia molecular. Apesar disso, não existe consenso quanto ao melhor tipo de exame, grupo de pacientes a serem rastreados e o período do início do rastreamento. Sabe-se que a minoria dos casos de NIA vai evoluir para lesão invasora. Entretanto, saber antecipadamente qual lesão irá persistir, regredir ou progredir para CEC não pode ser determinado nos dias atuais (Darragh e Winkler, 2011). Contudo, em serviços de saúde pública com recursos limitados, como o SUS no Brasil, os métodos moleculares não são empregados rotineiramente, principalmente por serem dispendiosos (Caetano et al., 2006).

A citologia convencional apresenta melhor razão de custo-efetividade em relação a HC2 no rastreamento da SIL (Caetano et al., 2006), porém, os dois métodos associados potencializam o valor preditor do rastreamento (Maia 2013).

Programas padronizados de rastreamento para a prevenção do CEC e protocolos de tratamento de NIA deveriam ser instituídos em grupos de risco. A citologia convencional é um método efetivo, de baixo custo e indolor. Encontramos HPV oncogênico presente em mais da metade das amostras citológicas alteradas, por isso, acreditamos no seu potencial como o instrumento protagonista do rastreamento da NIA, selecionando pacientes que devam ser encaminhadas ao proctologista para colposcopia anal (Nadal et al., 2007).

Nosso esforço nesse estudo visou dar suporte ao clínico que se encontra na linha de frente do atendimento básico e secundário, usando os recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde.

Porém a pergunta a ser respondida em saúde pública é se o rastreamento das lesões precursoras traz benefícios importantes no resultado

do tratamento ou se o tratamento do câncer invasivo já instalado, diagnosticado através dos seus sintomas habituais, implica em resultados iguais (Maia, 2013).

O canal anal tem algumas peculiaridades inerentes. É uma região extremamente sensível e sangra com facilidade, dificultando a manipulação e coleta de material, além disso, a mucosa móvel dificulta a reprodutibilidade dos aspectos visuais na anoscopia de alta resolução (Nadal & Manzione, 2008; Maia, 2013).

A ressecção de uma área maior de NIA pode trazer problemas como uma ferida que não cicatriza ou até mesmo problemas relacionados à preservação da continência fecal, o que seria inaceitável para um paciente que "ainda não tem câncer" (Nadal & Manzione, 2008; Maia, 2013).

Portanto, a forma de tratamento das lesões precursoras do ânus ainda não está bem definida. O consenso entre os que estudam o assunto é que qualquer resultado anormal na citologia deva ser encaminhado para a anoscopia de alta resolução com biópsia das áreas atípicas. O resultado de NIA de baixo grau na biópsia não implica em tratamento, mas indica a necessidade de repetir a colposcopia anal após seis meses. O resultado de NIA de alto grau à biópsia deve indicar tratamento. Este poderá ser feito com ácido tricloroacético, fototerapia com infrared, ressecção local, laser, imiquimod, cidofovir, interferon etc., mas essas condutas não estão bem definidas e o índice de recidiva é alto, principalmente nos pacientes HIV + (Nadal & Manzione, 2008; Maia, 2013).

Até lá ficamos esperançosos com a possibilidade de que o rastreamento possa permitir identificar e tratar as lesões de alto grau nos indivíduos de maior risco, colocando-os em vigilância aumentada. Além da identificação das lesões precursoras, ainda existe um ganho secundário, que é a identificação precoce dos tumores já invasivos (Nadal & Manzione, 2008).

5.4 - Prevenção primária e perspectivas

Em 2012 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou a utilização da vacina contra o HPV em pacientes HIV+. A partir de 10 de março de 2014, foi liberada para meninas de 11 a 13 anos gratuitamente, nas escolas públicas e privadas e nos postos de saúde. Em 2015, a cobertura passou a incluir as meninas de 9 a 11 anos. A partir de 2016, a ação ficará restrita às garotas de nove anos (Ministério da Saúde, 2015). A vacina escolhida pelo governo federal, a quadrivalente recombinante contra o HPV tipos 6, 11, 16 e 18 (Merck Sharp&Dohme Farmacêutica Ltda) é indicada para mulheres de 9 a 26 anos de idade (Agosti et al., 2010).

Conforme os dados do estudo FUTURE II, a vacinação não modificou a história natural da infecção pelas pacientes com HPV pré-existentes, mas protegeu contra as cepas aos quais não havia exposição prévia. Essa observação ressaltou a necessidade da imunização antes do início da atividade sexual. Avaliando sob a ótica dos sistemas de saúde pública das regiões mais pobres, a prioridade deve ser vacinar pré-adolescentes, embora a imunização das meninas mais velhas e das mulheres mereça atenção (Agosti et al., 2010).

Não há estudos conclusivos sobre eficácia da vacina em maiores de 26 anos. Todavia, a vacina bivalente mostrou-se efetiva em mulheres com até 45 anos (Skinner et al., 2008). Além disso, as diretrizes destacam a possibilidade da vacinação daquelas que estejam contaminadas pelo HPV, ou que já tenham tido um resultado anormal ou indefinido de exames citológicos ou histológicos. No entanto, deverão ser alertadas que os estudos clínicos não indicaram efeito terapêutico sobre lesões cervicais, verrugas genitais ou infecção por HPV já existentes. Por ser considerada uma vacina não infectante, a quadrivalente pode ser aplicada na vigência de imunossupressão fármaco-induzida, porém, sabemos que a resposta imune e a eficácia vacinal serão menores (Markowitz et al., 2007).

De qualquer forma, a vacina contra o HPV é uma das esperanças para o futuro, entretanto, a vacinação não afasta a necessidade dos exames de rotina para rastreamento do câncer cervical e anal.

5.5 - Limitações do estudo

O desenho do estudo por si só traz consigo limitações. Estudos descritivos transversais apresentam baixa capacidade de generalização, sugerindo, entretanto, explicações para as variações de frequência, o que serve de base ao prosseguimento de pesquisas sobre o assunto, constituindo-se numa primeira etapa para formulação de hipóteses (Bonita & Kjellström, 2010). Estudos demonstram o benefício do rastreamento precoce do câncer anal, todavia, ainda não há estudos randomizados, o que torna o tema controverso quanto ao rastreamento, seguimento e tratamento das lesões intraepiteliais anais (Maia, 2013).

Outra limitação é o viés de seleção. O recrutamento foi feito com base na demanda de pacientes que foram atendidos no ambulatório de patologia do trato genital inferior e que aceitaram a participar do estudo. Assim, a distribuição das variáveis pode não refletir a real proporção de pacientes que são atendidos nesse serviço. As informações foram colhidas diretamente com os pacientes, que poderiam não compreender adequadamente os questionamentos e mascarar algumas informações. Vieses de aferição podem ocorrer em todas as fases da análise. As coletas das amostras, apesar da padronização das sequências, poderiam sofrer influências de diversos fatores, tais como: desconforto com exame, dor, sangramento e abundante material fecal.

Pesquisamos apenas a presença de HPV oncogênico em ânus e cérvix. Possivelmente prevalência maior teria sido encontrada nesta amostra caso a pesquisa incluísse também os tipos virais de baixo risco. Não realizamos a genotipagem do HPV, de modo que não podemos concluir se as infecções anais foram causadas pelo mesmo ou por mais de um vírus.

Quanto ao tamanho da amostra, sabe-se que conclusões da análise de eventos que ocorrem em menos de 10% da casuística apresentam baixo poder estatístico. Dessa forma, os resultados referentes às variáveis de baixa frequência devem ser analisados com cautela.

5.6 - Considerações finais

É importante ressaltar a necessidade do estímulo no treinamento dos patologistas na avaliação das alterações citológicas anais em instituições de ensino e formação de centros de referência no tema em questão, fazendo com que o guia para rastreamento das lesões precursoras do câncer anal deixe de ser apenas empregado em meio a protocolos de pesquisa e se torne rotina difundida entre os diversos centros de referência do país (Darragh et al., 2013). Esse método contribuiria para a diminuição da angústia, tanto dos profissionais de saúde quanto dos pacientes considerados grupo de risco quando deparados com alterações citológicas ou histopatológicas, além de fornecer dados para melhor definição do esquema de seguimento quanto a sua periodicidade e ferramentas empregadas, implantação de medidas terapêuticas e taxa de conversão de lesões intraepiteliais para lesões invasoras (Maia, 2013).

Alguns autores questionam o benefício do rastreamento devido ao seu potencial impacto negativo nas questões físicas e psicológicas dos pacientes, além de elevar os custos financeiros da saúde pública sem evidente diminuição da mortalidade pelo câncer anal. Além disso, outros autores relatam que as condutas terapêuticas nas lesões precursoras podem protelar o diagnóstico precoce de lesão invasora ao toque retal (Howard, 2012). Uma resposta a tais críticas pode ser encontrada na dificuldade de obtenção de dados longitudinais devido à heterogeneidade dos grupos de risco estudados, diversas variantes de risco relacionadas ao surgimento e progressão das lesões precursoras do câncer anal, amostragem limitada dos grupos de estudo e uma particular dificuldade no seu seguimento. Nota-se também que as ferramentas utilizadas para rastreamento ainda encontram-se em fase de padronização e curva de aprendizado (Grulich et al., 2012).

Todas essas questões ainda se mostram obscuras na literatura, devido a carência de dados sólidos relacionados a custo-efetividade do rastreamento e por isso vem sendo motivo de grande debate, o que leva à necessidade de estudos longitudinais direcionados ao tema e necessidade de identificação de novos marcadores biológicos com poder preditor do desenvolvimento de lesões invasoras (Darragh & Winkler, 2011; Grulich et al., 2012).

Apesar de todos os entraves, com essa pesquisa tentamos contribuir para a elucidação do grupo de mulheres que mereçam avaliação do canal anal e que é possível realizar o rastreamento das lesões precursoras anais na atenção básica, acoplada aos programas de rastreio do câncer de colo do útero.

6. Conclusão

Nossa pesquisa encontrou 71,4% de alterações citológicas anais em pacientes com citologia cervical alterada.

- A prevalência de HPV anal oncogênico em pacientes com citologia oncológica cervical de ASC-US e LSIL foi 27,1%.

- A prevalência de HPV oncogênico em pacientes com citologia oncológica cervical de ASC-H, HSIL e carcinoma epidermóide invasor do colo do útero foi 30%.

- Estimamos risco 4 vezes maior de infecção anal nas pacientes com HPV oncogênico presente no colo do útero.

7. Bibliografia

Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg.* 2005 Mar; 92(3):277-90.

Agosti, JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries — key challenges and issues. *N Engl J Med.* 2007;356:1908-10

Arain S, Walts AE, Thomas P, Bose S. The Anal Pap Smear: Cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. *Cytojournal* 2005; 2:4.

Barkan SE, Melnick SL, Preston-Martin S, Weber K, Kalish LA, Miotti P, Young M, Greenblatt R, Sacks H, Feldman J. The Women's Interagency HIV Study. WIHS Collaborative Study Group. *Epidemiology.* 1998 Mar; 9(2):117-25.

Bechtold V, Beard P, Raj K. Human papillomavirus type 16 E2 protein has no effect on transcription from episomal viral DNA. *Journal of virology.* 2003;77(3):2021-8.

Bonita RB, R.; Kjellström, T. . *Epidemiologia Básica.* 2 ed. Santos: Livraria Santos Editora; 2010.

Benson JD, Howley PM. Amino-terminal domains of the bovine papillomavirus type 1 E1 and E2 proteins participate in complex formation. *Journal of virology.* 1995;69(7):436472.

Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsague X, et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *Journal of clinical pathology.* 2001;54(3):163-75.

Brasil. Ministério da Saúde a. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução Nº196/96 versão 2012. (Acesso: 26 Setembro, 2014). Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/Web/comissoes/conep/aquivos/resolucoes/23/out/versao/final/196/ENCEP2012.pdf>>

Brasil. Ministério da Saúde. blog.saude.gov.br. Acesso em 28 de junho de 2015. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/hpv/>

Cachay ER, Agmas W, Mathews WC. Relative accuracy of cervical and anal cytology for detection of high grade lesions by colposcope guided biopsy: a cut-point meta-analytic comparison. *PLoS One*. Jul 2012; 7(7):e38956.

Caetano R , de Mello Viana C M, Thuler LCS, GirianelliVR. Custo–efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. *Physis Rio de Janeiro Jan./July 2006 vol.16 no.1*

Calore EE, Giaccio CM, Nadal SR. Prevalência de alterações citológicas anais em mulheres com citologia cervical positiva. *Diagn Cytopathol*. 2011 May; 39 (5): 323-7.

Carvalho NS, Ferreira AM, Bueno CC. HPV infection and intraepithelial lesions from the anal region: how to diagnose? *Braz J Infect Dis*. 2011 Sep-Oct; 15(5):473-7.

Castelo PE, Schiffman M, Burk RD, Wacholder S, Hildesheim A, R Herrero, Bratti MC, Sherman ME, Lorincz A. Restrita reatividade cruzada de captura híbrida com 2 tipos de papilomavírus humanos não oncogênicos. *Cancer Epidemiol Biomarkers Anterior* 2002; 11:1394-9.

Castor M, da Silva HJ, Gondim Martins DB, de Mello RJ. HPV and precancerous lesions of anal canal in women: systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2012 Mar; 27(3):271-6.

Catalozzi M, Bell DL, Short MB, Marcell AV, Ebel SC, Rosenthal SL. Does perception of relationship type impact sexual health risk? *Sex Transm Dis*. 2013 Jun; 40(6):473-5.

Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, et al. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101:1120-1130.

Chaves EBM, Capp E, Corleta HVE, Folgierini H. A citologia na prevenção do câncer anal / The cytology in anal cancer prevention. *Femina*. 2011 Nov; 39(11):532-537.

Conley L, Bush T, Darragh TM, Palefsky JM, Unger ER, Patel P, et al. Factors associated with prevalent abnormal anal cytology in a large cohort of HIV-infected adults in the United States. *J Infect Dis*. 2010;202(10):1567-76.

Coutlee F, de Pokomandy A, Franco EL. Epidemiology, natural history and risk factors for anal intraepithelial neoplasia. *Sex Health*. 2012;9(6):547-55.

Cruz G. M. G. Tumores Malignos no Ânus e Canal Anal. In: *Coloproctologia – Propedêutica Nosológica*. Rio de Janeiro: Revinter, 2000; 1187 – 1196.

da Costa e Silva IT, Gimenez FS, Guimarães RA, Camelo RT, Melo MN, de Barros FS, Daumas A, Cabral CR, Guimarães EL. 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

Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, Ashley RL, Beagrie M, Ryan JA, Corey L. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med*. 1987 Oct 15; 317(16):973-7.

Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK. Human papillomavirus, smoking and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004; Jul 15;101(2):270-80.

Donà MG, Palamara G, Di Carlo A, Latini A, Vocaturo A, Benevolo M, Pimpinelli F, Giglio A, Moretto D, Impara G, Giuliani M. Prevalence, genotype diversity

and determinants of anal HPV infection in HIV-uninfected men having sex with men. *J Clin Virol*. 2012 Jun; 54(2):185-9.

Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: key differences. *Cancer cytopathology*. 2011;119(1):5-19. B. Anal cancer and cervical cancer screening: key differences. *Cancer cytopathology*. 2011;119(1):5-19.

Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2013;32(1):76-115.

D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, Jacobson LP. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Aug 1; 48(4):491-9.

Esiashvili N, Landry J and Matthews TH. Carcinoma of the Anus: Strategies in Management. *The Oncologist* June 2002; vol. 7 no. 3; 188-199.

Factor SH, Cooperstein A, Pereira GA, Goldstone SE. Are colon and rectal surgeons ready to screen for anal dysplasia? Results of a survey on attitudes and practice. *Sex Transm Dis*. 2014 Apr;41(4):246-53.

Fairley CK, Brotherton JM, Hillman R, Grulich AE. Why a special issue on anal cancer and what is in it? *Sex Health*. 2012;9(6):501-3.

Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene*. 2003;22(33):5201-7.

Fenger C, Bichel P. Flow cytometric DNA analysis of anal canal epithelium and ano-rectal tumours. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1981 Sep;89(5):351-5.

Ferenczy A, Coutlée 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*. Sep 2, 2003; 169(5): 431–434.

Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012 (20 de novembro); 30 Suppl 5: F12-23.

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; 81:142-6.

Friedlander MA, Stier E, Lin O. Anorectal cytology as a screening tool for anal squamous lesions: cytologic, anoscopic, and histologic correlation. *Cancer* 2004; 102:19-26.

Frisch M, Melbye M, Møller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ*. 1993 Feb 13; 306(6875):419-22.

Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, Goldman S, Svensson C, Adami HO, Melbye M. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*. 1997 Nov 6; 337(19):1350-8.

Frisch M, Glimelius B, van den Brule AI, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, Goldman S, Svensson C, Adami HO, Melbye M. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer *Ugeskr Laeger*. 1998 Nov 30; 160(49):7109-17.

Giraldo P, Jacyntho C, Costa C, Iglesias M, Gondim C, Carvalho F, Giraldo H, Gonçalves AK. Prevalence of anal squamous intra-epithelial lesion in women presenting genital squamous intra-epithelial lesion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Jan; 142(1):73-5.

Girianelli VR, Thuler LCS, Silva G A e. Prevalência de HPV em mulheres assistidas pela estratégia saúde da família na Baixa Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [online]. 2010, vol.32, n.1, pp. 39-46. ISSN 0100-7203.

Goldstone S. Anal dysplasia in men who have sex with men. AIDS Read. 1999; 9(3):204–08.

Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Ning L, Killeen J, Kamemoto L, Hernandez BY. Acquisition of anal human papillomavirus (HPV) infection in women: the Hawaii HPV Cohort study. J Infect Dis. 2008 Apr 1; 197(7):957-66.

Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Thompson PJ, Ning L, Killeen J, Kamemoto L, Hernandez BY. Sequential acquisition of human papillomavirus (HPV) infection of the anus and cervix: the Hawaii HPV Cohort Study. J Infect Dis. 2010 May 1; 201(9):1331-9.

Grulich AE, Poynten IM, Machalek DA, Jin F, Templeton DJ, Hillman RJ. The epidemiology of anal cancer. Sex Health. 2012 Dec; 9(6):504-8.

Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. Journal of the National Cancer Institute. 1999;91(3):252-8.

Hernandez BY, McDuffie K, Zhu X, Wilkens LR, Killeen J, Kessel B, Wakabayashi MT, Bertram CC, Easa D, Ning L, Boyd J, Sunoo C, Kamemoto L, Goodman MT. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Nov; 14(11 Pt 1):2550-6.

Hessol NA, Holly EA, Efird JT, Minkoff H, Weber KM, Darragh TM, Burk RD, Strickler HD, Greenblatt RM, Palefsky JM. Concomitant anal and cervical human papillomavirus infections and intraepithelial neoplasia in HIV-infected and uninfected women. AIDS. 2013 Jul 17; 27(11):1743-51.

Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J Natl Cancer Inst.* 1989 Nov 15; 81(22):1726-31.

Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer.* 2009 May 15; 124(10):2375-83.

Howard K. The cost-effectiveness of screening for anal cancer in men who have sex with men: a systematic review. *Sex Health.* 2012;9(6):610-9.

Iftner T, Villa LL. Capítulo 12: Human papillomavirus tecnologias. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31): 80-8.

International Agency of Resarch on Cancer. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. Lyon: WHO; IARC, 2007. 636p. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 90)

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). (Acesso: 26 Setembro, 2014). Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/PROGRAMA_UTERO_internet.pdf>.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). (Acesso: 26 Setembro, 2014). Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/anal>>.

Jacyntho CMA. Prevalência de lesão intra-epitelial escamosa anal em mulheres com lesão intra-epitelilal escamosa genital. Tese de Doutorado em Tocoginecologia.. Universidade Estadual de Campinas . Faculdade de Ciencias Médicas, 2005.

Jay N, Berry M, Hogeboorn CJ et al. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions. *Dis Col Rectum* 1997; 40:919-28.

Jiménez W, Paszat L, Kupets R, Wilton A, Tinmouth J. Presumed previous human papillomavirus (HPV) related gynecological cancer in women diagnosed

with anal cancer in the province of Ontario. *Gynecol Oncol.* 2009 Sep; 114(3):395-8

Joseph DA, Miller JW, Wu X, Chen VW, Morris CR, Goodman MT, Villalon-Gomez JM, Williams MA, Cress RD. Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer.* 2008 Nov 15; 113(10 Suppl):2892-900.

Kissel'ov FL. Virus-associated human tumors: cervical carcinomas and papilloma viruses. *Biochemistry Biokhimiia.* 2000;65(1):68-77.

Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Solomon D, Jiménez S, Schiller JT, Lowy DR, van Doorn LJ, Struijk L, Quint W, Chen S, Wacholder S, Hildesheim A, Herrero R; CVT Vaccine Group. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol.* 2011 Sep; 12(9):862-70.

Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, Weissenborn SJ, Stucker M, Swoboda J, et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:603-8.

Lang Kuhs KA, Gonzalez P, Struijk L, Castro F, Hildesheim A, van Doorn LJ, Rodriguez AC, Schiffman M, Quint W, Lowy DR, Porras C, Delvecchio C, Katki HA, Jimenez S, Safaeian M, Schiller J, Solomon D, Wacholder S, Herrero R, Kreimer AR; Costa Rica Vaccine Trial Group. Prevalence of and risk factors for oral human papillomavirus among young women in Costa Rica. *J Infect Dis.* 2013 Nov 15; 208(10):1643-52.

Lee D, Lee B, Kim J, Kim DW, Choe J. cAMP response element-binding protein-binding protein binds to human papillomavirus E2 protein and activates E2-dependent transcription. *The Journal of biological chemistry.* 2000;275(10):7045-51.

Licitra L, Spinazze S, Doci R, Evans TRJ., Tanum G, Ducreux M. Cancer of the anal region. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. v. 43, p. 77 – 92, July, 2002.

Longacre TA, Kong CS, Welton ML. Diagnostic problems in anal pathology. *Adv Anat Pathol*. 2008; 15:263-78.

McCloskey JC, Metcalf C, French MA, Flexman JP, Burke V, Beilin LJ. The frequency of high-grade intraepithelial neoplasia in anal/perianal warts is higher than previously recognized. *Int J STD AIDS*. 2007 citologia ESFOLIATIVA Aug; 18(8):538-42.

Maia LB. Estudo comparativo entre os exames de convencional e em base líquida para rastreamento de lesões intraepiteliais anais associadas a infecção pelo papillomavirus humano em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Tese de Doutorado em Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, 2013.

Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1-24.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais. 2012. 3.Ed. (Acesso: 26 Setembro, 2014). Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/nomenclatura_laudo_cervical.pdf>.

Moyses INFJ. *Epidemiology Beyond the Basis*.: Jones & Bartlett Learning; 2000.

Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8:173–8.

Moscicki AB, Durako SJ, Houser J, Ma Y, Murphy DA, Darragh TM, Farhat S, Wilson CM. Human papillomavirus infection and abnormal cytology of the anus in HIV-infected and uninfected adolescents. *AIDS.* 2003 Feb 14; 17(3):311-20.

Moscicki AB, Ma Y, Farhat S, Jay J, Hanson E, Benningfield S, Jonte J, Godwin-Medina C, Wilson R, Shiboski S. Natural history of anal human papillomavirus infection in heterosexual women and risks associated with persistence. *Clin Infect Dis.* 2014 Mar; 58(6):804-1.

Nadal SR, Calore EE, Nadal RMI, Horta SHC, Carmen Ruth Manzione. Citologia anal para rastreamento de lesões pré-neoplásicas. *Rev. Assoc. Med. Bras.* Mar./Apr. 2007. 53(2):147-151.

Nadal SR, Manzione CR. Manejo dos portadores das neoplasias intraepiteliais anais / Managment of anal intra-epithelial neoplasia patients. *Rev. bras. colo-proctol, out.-dez.* 2008. 28(4):462-464

Nadal SR, Calore EE, Manzione CM, Arruda CN; Cha JDI, Formiga FB, Manzione TS. Sensibilidade e especificidade da citologia anal com escova no diagnóstico das lesões clínicas provocadas pelo papilomavírus humano, comparando uma com duas coletas. *Rev bras. colo-proctol.* Jul./Sept. 2009a; 29(3):297-302.

Nadal SR, Horta SH, Calore EE, Nadal LR, Manzione CR. Quão profunda deve ser a escova introduzida no canal anal para uma avaliação citológica mais eficaz? *Rev Assoc Med Bras.* 2009b Nov-Dec; 55 (6): 749-51.

Neves D, Camara G, Alencar T, Cruz M. Prevalence of human papillomavirus in penile carcinoma. *Braz J Urol.* 2002.

Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Robertson G, Smith JH, Sharp F, Rogers K. Anal human papillomavirus infection and squamous neoplasia in patients with invasive vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 1994 Feb; 83(2):212-6.

Palefsky JM, Gonzales J, Greenblatt RM. Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV disease. *JAMA* 1990; 263:2911-6.

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; 14:415-22.

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.

Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2001 Feb 1; 183(3):383-91.

Palefsky J. Biology of HPV in HIV infection. *Advances in dental research.* 2006;19(1):99-105.

Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009 Mar; 36(1):187-200.

Pandey P. Anal anatomy and normal histology. *Sex Health.* 2012;9(6):513-6.

Parês D, Mullerat J, Pera M. Anal intraepitelial neoplasia. *Medicina Clínica.* 2006 Nov; 127(19) 749-55.

Park IU, Ogilvie JW Jr, Anderson KE, Li ZZ, Darragh L, Madoff R, Downs L Jr. Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2009 Sep; 114(3):399-403.

Patel HS, Silver AR, Northover JM. Anal cancer in renal transplant patients. *Int J Colorectal Dis.* 2007; 22(1):1–5.

Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT; Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project and HIV Outpatient Study Investigators. 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.

Payne S, Kernohan NM, Walker F. Proliferation in the normal cervix and in preinvasive cervical lesions. *Journal of clinical pathology.* 1996;49(8):667-71.

Peyton CL, Schiffman M, Lorincz AT, Hunt WC, Mielzynska I, Bratti C, et al. Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3248–54.

Petry KU, Wörmann B, Schneider A. Benefits and Risks of Cervical Cancer Screening. *Oncol Res Treat* 2014; 37(suppl 3):48-57.

Phanuphak N, Teeratakulpisarn N, Lim C, Changnam T, Kerr S, Deesua A, et al. Comparable performance of conventional and liquid-based cytology in diagnosing anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected and -uninfected Thai men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013.

Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003; 138:453-9.

Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, Costagliola D, Mary-Krause M. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008 Jun 19; 22(10):1203-11.

Rivoire W, Capp E, Corletae H, Silva I. Bases biomoleculares da oncogênese cervical. Rev Bras de Cancerol. 2001 Abr-Jun;47(2):179-84.

Roteli-Martins CM, Longatto Filho A, Hammes LS; Derchain SFM, Naud P, de Matos JC, EtlingerD, Sarian L, Gontijo RC, Marina ,Maeda MYS, Kari Juhani Syrjänen KJ. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. vol.29 no.11 Rio de Janeiro Nov. 2007.

Ryan DP, Campton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med 2000; 342:798-800

Salati, SA, Kadi A. Anal cancer – a review. Int J Health Sci (Qassim). Jun 2012; 6(2): 206–230.

Santos Jr.JCM. Câncer ano-retó-cólico - aspectos atuais: I – câncer anal. Rev bras. colo-proctol. Apr./June 2007; 27(.2): 219-223.

Sehna B, Dusek L, Cibula D, Zima T, Halaska M, Driak D, Slama J. The relationship between the cervical and anal HPV infection in women with cervical intraepithelial neoplasia. J Clin Virol. 2014 Jan; 59(1):18-23.

Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. Infect Agent Cancer. 2009 Jun 1;4:8.

Scholefield JH, Hickson WGE, Rogers K, Sharp F, Smith JHF. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. The Lancet 1992 Nov2; 340, (8830): 1271 – 1273.

Scholefield JH, Castle MT, Watson NFS. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Br J Surg. 2005;92(9):1133–1136.

Secretaria Municipal de São Paulo. Área Temática DST/AIDS. (Acesso: 26 setembro 2014). Disponível em: <http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/publicacoes/0053/cd_dst_aids.pdf>.

Secretaria Municipal de São Paulo. Coordenação da Atenção Básica. Saúde da Mulher.(Acesso: 26 setembro 2014). Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/enfermagem/Enfermagem_Atencao-SaudeMulher.pdf>.

Shepherd NA. Anal intraepithelial neoplasia and other neoplastic precursor lesions of the anal canal and perianal region. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(4):969-87.

Shrout PE. Measurement reliability and agreement in psychiatry. *Statistical methods in medical research*. 1998;7(3):301-17.

Silva AM, Amaral MV, Cruz AD. O Papel do Papiloma Vírus Humano na Carcinogênese. *Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento*. 2003;29:48-54.

Skinner SR, Garland SM, Stanley MA, Pitts M, Quinn MA. Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26? *Med J Aust*. 2008;188:238-42

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002 Apr 24; 287(16):2114-9.

Stearns MW Jr, Urmacher C, Sternberg SS, Woodruff J, Attiyeh F. Cancer of the anal canal. *Curr Probl Cancer* 1980; 4:1-44.

Stubenrauch F, Laimins LA. Human papillomavirus life cycle: active and latent phases. *Seminars in cancer biology*. 1999;9(6):379-86.

The American Cancer Society (Acesso: 26 Setembro, 2014). Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/analcancer/detailedguide/anal-cancer-what-is-key-statistics>>.

The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: developed and approved at the The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: developed and approved at the National

Cancer Institute Workshop in Bethesda, Maryland, December 12-13, 1988. Human pathology. 1990;21(7):704-, Maryland, December 12-13, 1988. Human pathology. 1990;21(7):704-

Thomas JT, Hubert WG, Ruesch MN, Laimins LA. Human papillomavirus type 31 oncoproteins E6 and E7 are required for the maintenance of episomes during the viral life cycle in normal human keratinocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999;96(15):8449-54.

Trottier H, Mahmud S, Costa MC, Sobrinho JP, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006.

Villa LL. Aspectos moleculares da oncogênese por papilomavírus. Bibbo M, editor. Rio de Janeiro: Revinter; 1998.

Ward E, Jemal A, Cokkinides V, Singh GK, Cardinez C, Ghafoor A, Thun M. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. CA Cancer J Clin. 2004 Mar-Apr;54(2):78-93.

Wieland U, Pfister H. Human papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Gross, Barrasso Eds. Human Papilloma Virus Infection: A clinical atlas. Ullstein Mosby; 1997. 1-18.

Win MC, Agmas W, Cachay E. Comparative accuracy of anal and cervical cytology in screening for moderate to severe dysplasia by magnification guided punch biopsy: a meta-analysis. PLoS One. Sep 2011; 6(9):e24946.

Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Cherne S, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Detection of genital HPV types in fingertip samples from newly sexually active female university students. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Jul; 19(7):1682-5.

WORLD HEALTH ORGANIZATION ; ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. Human papillomavirus and related

cancers in Brazil (Summary Report 2010). Disponível em: <www.who.int/hpvcentre>. Acesso em: 27 março 2015..

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Postgrad Med.* 2002 Jul-Sep; 48(3):206-8.

Zanine RM, Fabro APW, Gomez DB, Pritsch C, Telles JEQ. Prevalência de alteração citológica anal em mulheres com anormalidade citológica cervicovaginal. *Rev Bras Genitoscopia.* Jan-Jun 2009; 3(3-4): 76-79.

Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute.* 2000;92(9):690-8.

9. Anexos

Anexo 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido

Estou sendo convidada para participar da pesquisa: Prevalência de alterações citológicas anais em pacientes com citologia cervical anormal

Essa pesquisa tem como objetivo verificar se tenho o Papiloma Vírus no colo do útero e no ânus e se esse vírus está causando alguma alteração que pode ser tratada.

Sei que responderei a um questionário sobre informações pessoais, mas meu nome e endereço não serão divulgados, constarão apenas no meu prontuário, pois a ficha da pesquisa terá somente números de série. Essa ficha ficará em posse da responsável pela pesquisa Dra. Cláudia M. R. S. Giaccio.

Em seguida será colhido o exame de captura híbrida no ânus. A coleta é feita de maneira semelhante a do Papanicolau, com uma escovinha um pouco mais grossa. A escovinha será introduzida no ânus e o médico irá girá-la para obter o material. Segue-se uma coleta de Papanicolau do ânus. São colhidas 2 amostras do ânus para que o médico tenha uma boa quantidade de material para analisar e saber se tenho com certeza alguma alteração.

A seguir, será colocado o espéculo vaginal (bico de pato) e então colhido com a escovinha própria o material do colo do útero para o exame de captura híbrida e por último será realizada a coleta do Papanicolau do colo do útero. Nessa mesma consulta receberei um pedido de exame de sangue para saber se tenho HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) caso eu aceite fazer o exame, realizarei a coleta de sangue no mesmo dia após o término da minha consulta. Ficou claro que realizo o exame para HIV somente se eu quiser e caso eu não aceite realizar o exame não haverá prejuízo do meu acompanhamento.

Após 45 dias deverei retornar ao ambulatório para a médica me entregar os resultados e conversar comigo sobre eventuais exames e tratamentos necessários. O meu tratamento será realizado de acordo com a necessidade do meu caso e não será modificado por conta da pesquisa.

Caso os exames colhidos do meu ânus sejam positivos, serei encaminhada ao Instituto de Infectologia Emílio Ribas para uma consulta com o médico proctologista que passará a me acompanhar.

Se os exames do colo do útero forem positivos realizarei meu tratamento e acompanhamento no Ambulatório de Especialidade de Sapopemba. Terei toda a assistência de que precisar.

Sei que não terei benefício pessoal com a pesquisa, porém posso suportar o exame emocional e fisicamente.

Os riscos relacionados aos exames são praticamente inexistentes. Pode haver um pouco de sangramento e desconforto, porém o sangramento, se houver, é pequeno e logo para, o desconforto é bastante rápido, apenas no momento do exame. Não serei submetida a exames ou tratamentos desnecessários. Qualquer problema que ocorra no momento do exame ou após o mesmo, terei assistência integral da médica e do Ambulatório. Poderei trabalhar, estudar ou ir para minha casa normalmente após o exame, não precisando estar acompanhada.

Não terei nenhum tipo de despesa com a pesquisa, porém não receberei nenhuma ajuda financeira, auxílio transporte ou auxílio alimentação. Não renuncio a indenização por danos (problemas) futuros.

As informações são confidenciais. Os resultados poderão ser divulgados em revistas médica ou congressos médicos de forma a não possibilitar minha identificação. Serão escritos nesse termo apenas as minhas iniciais e o meu número de pesquisa (NP) que serão arquivados juntamente com o número da minha ficha no Ambulatório em um arquivo que está sob a responsabilidade da médica pesquisadora.

Participo voluntariamente, porque eu quero colaborar com a pesquisa sem ter nenhuma gratificação financeira ou vantagens pessoais que me proporcione um atendimento diferenciado em qualquer setor do Ambulatório.

Fui esclarecida quanto ao meu direito de não participar da pesquisa ou de sair a qualquer momento. Minha recusa não trará nenhum prejuízo em minha relação com a médica (pesquisadora) ou com a instituição municipal: Ambulatório de Especialidade de Sapopemba. Caso deseje, poderei ser atendida por outro médico, e a não aceitação em participar não implicará em perda de qualquer direito rotineiramente oferecido pelo Ambulatório.

Eu receberei uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa, podendo tirar minhas dúvidas sobre o projeto e minha participação, agora ou a qualquer momento.

Dra Claudia leu o consentimento junto comigo explicando-me cada parágrafo e respondendo as minhas dúvidas. Entendi os objetivos, riscos e ausência de benefícios pessoais na minha participação, mesmo assim concordo em participar.

Claudia Maria Ricardo Serafim Giaccio - CRM 69770

Ambulatório de Especialidades de Sapopemba.

Rua João Lopes de Lima, 1151 – São Paulo

Telefone: 2962-3481

CEP: 03976-020

Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros

Avenida Celso Garcia, 2477 – São Paulo

Telefone: 2292-4188

Sujeito da pesquisa Data: / / Versão nº.

Anexo 2 - Ficha clínica

1- IDENTIFICAÇÃO

Número:

Data da inclusão:

Nome:

Idade:

Prontuário:

Endereço:

Telefone:

Escolaridade:

2- DADOS GERAIS

DUM:

Menarca:

Coitarca:

Numero de parceiros:

Paridade:

Sexo anal:

Antecepção:

Condom:

Tabagismo:

Doenças crônicas com imunossupressão:

Sorologia para HIV:

3- DADOS ESPECÍFICOS

a- Citologia cervical inicial :

Data:

Resultado:

b- Citologia cervical 2 :

Data:

Resultado:

c- Citologia anal primeira amostra:

Data:

Resultado:

Citologia anal segunda amostra:

Data:

Resultado:

d- Captura híbrida:

Data:

Anal:

Cervical:

4- CONDUTA

Anexo 3 – Parecer do comitê de ética



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
HOSPITAL MATERNIDADE LEONOR MENDES DE BARROS
Av. Celso Garcia 2477 – Belenzinho – C.E.P.: 03015-000 – São Paulo
C.G.C. 46.374.500/0117-14 – Inscrição Estadual: isento
Telef. (PABX): 2292-4188 – ramal 278 – Fax: 2693-4736
E-mail: cep.leonor@gmail.com
Comitê de Ética em Pesquisa

São Paulo, 25 de outubro de 2011.

Projeto CEP 26/11

Para
Claudia Maria Ricardo Serafim Giaccio

Prezada Senhora,

O Comitê de Ética em Pesquisa do HMLMB, vem pela presente informar que a pesquisa **“PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES CITOLOGICAS ANAIS EM PACIENTES COM CITOLOGIA CERVICAL ANORMAL.”**, foi aprovada em reunião do dia 25/10/2011, atendendo a Resolução 196/96.

Salientamos que a responsabilidade ética junto ao Órgão de Classe é atribuída ao pesquisador. O Consentimento Livre e Esclarecido, após assinado pelo sujeito pesquisado deverá permanecer arquivado por um período de 5 anos e uma cópia deve ficar obrigatoriamente com o voluntário da pesquisa.

Este Comitê sente-se no direito de interromper o estudo científico, caso os princípios éticos não venham a ser cumpridos. O pesquisador deverá apresentar relatórios das atividades parciais e o trabalho concluído ao Comitê de Ética em Pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº. 196/96, inciso IX.2, letra “C”).

Atenciosamente,

Cecilia Maria Roteli - Martins
Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros

Anexo 4 - Banco de dados

Idade	escola	coitarca	parceiro	Fumo	rel anal	cito cervical	cito anal	biópsia	cap cervical	cap anal	aco
40	s	15	15	N	s	1	0	0	+	+	n
29	f	14	3	N	n	1	n	1	+	+	n
57	s	23	1	N	s	0	0	c	-	-	n
52	m	16	1	N	n	1	n	c	-	-	s
22	m	15	3	N	s	0	n	0	-	-	n
29	f	17	5	N	s	1	n	c	-	-	n
48	f	17	5	S	s	0	n	p	-	-	n
28	m	15	3	N	s	0	0	1	+	+	n
24	m	22	3	N	s	0	n	1	+	+	s
63	f	17	2	N	s	1	0	1+	+	-	n
28	f	16	1	N	s	0	n	c	+	+	n
18	m	14	4	N	s	0	0	0	-	-	s
33	f	13	5	N	s	0	n	1	+	+	s
29	m	16	1	N	s	0	n	0	-	+	s
48	f	16	2	S	s	0	n	1	+	+	n
36	f	17	2	N	s	0	n	c	+	-	n
30	f	15	5	N	s	0	0	1	+	-	n
40	m	15	3	S	s	0	n	c	+	-	s
39	f	16	3	N	S	1	1	1	+	+	n
37	f	15	3	N	s	1	1	0	+	+	n
28	m	17	4	S	s	0	1	0	+	+	s
29	m	19	4	N	s	0	1	0	+	+	n
51	f	15	2	S	n	1	n	1	+	+	n
32	m	18	5	S	s	1	1	c	+	+	s
36	m	17	15	N	s	1	1	1+	+	-	s
24	m	16	4	N	n	1	0	0	+	+	n
36	m	14	12	S	s	1	0	c	+	+	s
38	f	27	3	S	n	1	n	0	+	-	s
25	m	15	9	N	s	1	0	0	+	+	s
39	m	18	3	N	n	0	n	c	+	+	n
36	f	15	1	N	n	1	1	c	-	+	s
51	f	17	5	S	s	0	0	0	+	-	n
31	m	18	3	S	s	1	0	1	+	+	s
25	m	13	2	S	s	1	n	1	+	+	s
31	m	13	4	S	s	1	0	c	-	-	s
49	m	15	3	S	s	0	1	c	+	+	n
19	m	14	2	N	s	0	0	c	+	+	s
20	m	13	5	S	n	1	0	c	+	+	n
28	m	18	1	N	s	0	0	c	-	-	n
30	m	16	1	N	n	1	0	o	+	+	n
42	f	16	1	N	n	0	1	c	+	+	n

Idade	escola	coitarca	parceiro	Fumo	rel anal	cito cervical	cito anal	biópsia	cap cervical	cap anal	aco
24	f	18	1	N	n	1	1	p	+	+	n
21	m	18	2	N	s	1	1	1	+	+	n
23	m	17	2	N	s	1	1	1	+	+	n
30	f	12	1	N	s	1	1	1-	+	-	n
77	m	26	1	N	n	0	0	0-	-	-	n
26	m	16	8	N	s	0	0	0-	-	+	s
44	s	19	3	N	n	0	1	0-	-	+	n
20	m	15	4	S	s	0	0	0-	+	-	s
47	f	17	3	N	s	0	n	0-	+	-	n
17	f	13	50	S	s	0	0	0-	+	-	s
33	f	15	1	N	s	1	0	0-	-	+	n
37	f	19	2	N	s	0	n	0-	+	-	n
62	m	21	10	N	n	0	0	0-	+	-	n
30	f	14	4	N	s	1	1	0-	+	-	n
37	m	17	9	N	n	0	0	0-	+	-	n
22	m	16	7	S	n	0	1	0-	+	+	n
30	f	15	2	N	s	0	0	0-	+	+	n
14	f	12	2	N	n	0	1	0	+	+	s
22	f	15	8	S	s	0	0	1+	+	+	n
33	f	15	2	N	n	1	0	c	+	-	n
21	m	21	3	N	n	0	0	c	+	-	s
37	m	18	1	N	n	1	0	c	+	+	n
49	f	14	2	N	s	1	0	c	+	+	n
55	f	18	1	N	n	1	0	1+	+	-	n
25	m	14	10	N	n	1	n	0	-	-	s
25	m	22	1	N	n	1	1	0	+	+	n
41	f	22	3	N	s	1	1	0-	+	-	s
33	m	15	15	N	s	0	0	0-	-	+	s
26	s	24	1	N	n	0	0	0	+	+	s