



Diagnóstico do câncer anal na coinfeção pelo papiloma vírus humano (HPV) e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Anal cancer diagnosis in patients with human papillomavirus (HPV) and human immunodeficiency virus (HIV) coinfection

RIALA6/1710

Bruna Fischer DUARTE*, Michelli Aparecida Bertolazzo da SILVA, Sandro GERMANO, Maria Suely Soares LEONART

*Endereço para correspondência: Laboratório de Citologia Clínica, Setor de Ciências da Saúde, Campus Jardim Botânico, Universidade Federal do Paraná. Av. Prefeito Lothário Meissner, 632, Curitiba, PR, Brasil, CEP: 80210-170. Tel: 41 3360 4490. Email: bruninha1210@yahoo.com.br

Recebido: 22.05.2016 - Aceito para publicação: 25.11.2016

RESUMO

O câncer anal é raro, porém certas populações apresentam risco aumentado para o seu desenvolvimento, sendo o terceiro tumor maligno mais comum entre os portadores do HIV. Diferentemente da maioria das malignidades que acometem estes indivíduos, o câncer anal pode ser prevenido. O sucesso da triagem de câncer do colo do útero para a diminuição de sua incidência tem conduzido à sua utilização como critério para efetuar o seguimento do câncer anal. Entretanto, este protocolo tem sido mais empregado na pesquisa, e em apenas algumas exceções. Neste estudo é realizada a revisão sobre o câncer anal, seus fatores de risco e diagnóstico, com o objetivo de alertar a comunidade científica e os profissionais de saúde quanto à importância de efetuar seu rastreamento e acompanhamento, bem como das suas lesões precursoras em indivíduos portadores de HIV/AIDS.

Palavras-chave. neoplasia do ânus, papiloma vírus humano, HIV.

ABSTRACT

Anal cancer is rare, but certain populations are at increased risk for this type of tumor, being the third most commonly reported malignancy among HIV positive individuals. Unlike the majority of malignancies occurring in this population, the anal cancer can be prevented. The success of cervical cancer screening in reducing its incidence has led to point this strategy as a criterion for performing the anal cancer screening. However, this protocol has been used mostly and widely for conducting the scientific researches, with a few exceptions only. This study reviews the topics on anal cancer, its risk factors and its diagnosis, in order to alert the scientific community and the health professionals about the importance of anal cancer screening and its monitoring in HIV infected patients.

Keywords. anal neoplasms, human papillomavirus, HIV.

INTRODUÇÃO

O câncer anal é raro, porém certas populações apresentam risco aumentado para este tipo de tumor, principalmente entre indivíduos com Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS) e homens que praticam sexo com homens¹. É o terceiro tumor maligno mais comum entre os portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), e o mais comum dentre os tumores não definidores de AIDS^{2,3}. Entretanto, diferentemente da maioria dos outros tumores malignos que se desenvolvem em indivíduos HIV positivos, o câncer anal pode ser prevenido⁴.

O câncer anal apresenta semelhanças com o câncer cervical, tanto no aspecto histológico, como pelo fato de ambas as lesões aparecerem frequentemente na junção entre os tecidos escamoso e glandular e, ainda, por estarem fortemente associadas ao papiloma vírus humano (HPV). Tais fatos vêm incentivando tentativas de rastreamento precoce das neoplasias anais utilizando-se a citologia⁵.

O diagnóstico precoce de doenças como o câncer oferece possibilidades de resultados concretos, tanto no aumento das chances de cura, quanto na qualidade de vida dos pacientes. O câncer anal ainda é bastante negligenciado no mundo inteiro, e como consequência, seu diagnóstico normalmente é tardio. Ao se considerar ainda o aumento desse câncer em grupos populacionais de risco, verifica-se a necessidade de elaborar diretrizes para o diagnóstico, acompanhamento e tratamento destes pacientes. Estes fatos motivaram a realização desta revisão de literatura sobre o câncer anal, alertando a comunidade científica e os profissionais de saúde para a importância do rastreamento e acompanhamento das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do ânus, em indivíduos portadores de HIV/AIDS.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura. A busca dos periódicos foi realizada nas bases de dados MEDLINE/PubMed, BIREME, SciELO e Lilacs, cruzando-se os descritores

Rastreamento, Citologia anal, Neoplasias do ânus, HPV e HIV. Foram selecionados os artigos publicados até janeiro de 2016.

Anatomia e histologia da região anal

O canal anal apresenta cerca de 4 cm de comprimento em adultos, e se estende do ápice das colunas anais até a junção mucocutânea. A base das colunas anais é a linha pectínea ou denteada, localizada na porção média do canal anal. A zona de transformação (ZTA) está 6 a 10 mm proximal à linha pectínea e possui 4 a 5 mm de comprimento. Na ZTA, o epitélio colunar do reto é substituído pelo epitélio escamoso estratificado do canal anal, e ainda pode ser observado um epitélio especializado com aparência variável, o epitélio escamoso metaplásico^{6,7}.

Tumores do canal anal

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estes tumores se localizam predominantemente no canal anal, podendo apresentar-se como adenocarcinoma ou carcinoma escamoso⁸.

Cerca de 80 % dos tumores malignos anais são carcinomas de células escamosas. Os tumores que surgem na porção distal à linha pectínea são frequentemente mais queratinizados, ao passo que aqueles que aparecem acima da linha pectínea, são menos queratinizados. O adenocarcinoma do ânus constitui apenas 5 a 10 % dos casos, porém se comporta e é tratado como o câncer retal^{9,10}.

As manifestações clínicas do câncer anal são frequentemente tardias e estão relacionadas ao tamanho e extensão do tumor. Os sintomas não são específicos, sendo comum sangramento retal, prurido e desconforto anal. Outros sintomas incluem fezes de calibre fino, alterações nos movimentos intestinais, tenesmo não aliviado pela evacuação e sensação de uma massa no canal anal. Dor durante a defecação, corrimento anal ou mudança de hábitos intestinais são geralmente encontrados em casos mais avançados. De 70 a 80 % dos casos de câncer anal são inicialmente diagnosticados como condições benignas, como doença de Paget, leucoplasia,

hemorroidas, fissuras e fístulas; e 20 % dos pacientes não apresentam sintomas ao diagnóstico. Por estas razões, a maioria dos pacientes apresenta doença avançada ao diagnóstico⁹⁻¹¹.

Epidemiologia

Nos EUA, a incidência do câncer anal é de aproximadamente 2/100.000 homens e mulheres¹². No Brasil, a estimativa para o ano de 2016, válida também para o ano de 2017, aponta para a ocorrência de aproximadamente 34 mil casos de câncer de cólon, reto e/ou canal anal¹³. Apesar dessa alta incidência, as neoplasias do canal anal correspondem a apenas de 1 a 6 % das neoplasias anorretais¹⁴.

Mesmo antes da epidemia de infecção pelo HIV, a incidência de câncer anal entre homens que praticam sexo com homens foi estimada em até 37 casos por 100.000 pessoas-ano, que é comparável à incidência de câncer cervical nos EUA antes do advento da triagem de rotina¹. Para homens que fazem sexo com homens HIV positivos, foi encontrada incidência de 131 casos por 100.000 homens, e o número de casos continua a aumentar mesmo após a introdução da terapia antirretroviral (TARV)^{15,16}.

Fatores de risco

Anteriormente, acreditava-se que o câncer anal era resultado de uma irritação crônica ocasionada por condições benignas, como hemorroidas e fissuras⁹. No entanto, em vários estudos foram identificados fatores de risco para o carcinoma anal, como infecção por HPV e HIV, contagem baixa de linfócitos CD4, histórico de doenças sexualmente transmissíveis e de câncer cervical, tabagismo, alcoolismo, uso de drogas injetáveis, sexo anal receptivo e imunossupressão¹⁷⁻¹⁹.

A infecção pelo HPV é o fator de risco mais significativo. Este vírus é capaz de induzir lesões de pele ou mucosa que, caso não sejam tratadas, têm alto potencial de progressão para carcinoma invasivo. O HPV foi detectado em 80 a 90 % dos pacientes com carcinoma anal de células escamosas, sendo o tipo HPV 16 o mais comumente associado ao câncer anal, presente

em 65 a 80 % dos casos, seguido pelo HPV18. Esses dois tipos, sozinhos ou em associação, são encontrados em 78 % de todos os cânceres anais^{15,20}.

A transmissão do HPV ocorre na maioria das vezes por via sexual. Tanto o colo do útero como o canal anal apresentam zonas de transformação, regiões onde existe maior facilidade para o HPV acessar as camadas de células basais, podendo causar infecção. Após a entrada do HPV na célula, o genoma viral se estabiliza na forma de elementos extracromossômicos no núcleo. Nesta fase, há replicação do material genético celular e viral e, ao se dividirem, essas células infectadas distribuem equitativamente o DNA viral entre as células filhas. Algumas das células suprabasais infectadas pelo HPV iniciam o programa de diferenciação celular, porém outras continuam proliferando na camada basal. Este processo é seguido pela síntese das proteínas do capsídeo, montagem do vírion e liberação da partícula viral¹⁵.

Nas lesões pré-cancerosas, o DNA do HPV persiste em um estado episomal, enquanto na maioria das lesões de alto grau, o genoma se encontra integrado ao genoma do hospedeiro. A integração do DNA viral ocorre em razão da clivagem em região específica dos genes E1/E2 na maior parte dos casos. O gene E2 atua no controle da transcrição e replicação, e entre várias funções, inibe a transcrição dos oncogenes E6 e E7. Como consequência da clivagem e perda do controle transcricional exercido pela proteína E2, há superexpressão das oncoproteínas de E6 e E7 do HPV, responsáveis pelo início e manutenção do processo carcinogênico²¹.

A proteína 53 (p53), envolvida nas vias de reparo ao dano do DNA, por levar à interrupção do ciclo celular na fase G1 ou induzir a apoptose, forma complexo com a proteína E6, resultando na sua degradação e inativação. Já a proteína E7 do HPV forma complexos com a proteína do retinoblastoma (pRB). Em condições normais, a pRB está complexada ao fator de transcrição celular E2F na fase G1 do ciclo celular. Para entrar na fase S, a pRB é fosforilada, o que leva à liberação

do fator de transcrição E2F e progressão do ciclo celular. A inativação da pRB pela proteína viral E7 causa a liberação do fator de transcrição E2F, que passa a ser ativo em todas as fases do ciclo celular, levando ao crescimento celular desordenado das células tumorais HPV-positivas. A ação combinada das proteínas E6 e E7 resulta na anulação de muitos pontos de checagem do ciclo celular, o que, em células persistentemente infectadas com HPV, leva ao acúmulo de mutações celulares ao longo do tempo e consequente progressão para câncer¹⁵.

É difícil estabelecer a associação entre câncer anal e infecção pelo HIV, pois pacientes HIV positivos frequentemente apresentam infecção por um ou mais tipos de HPV. Acredita-se que o aumento da sobrevida dos pacientes HIV positivos proporcionado pelo tratamento medicamentoso, aumentou o tempo de exposição ao HPV, com maior probabilidade de transformação celular e desenvolvimento do carcinoma. Além disso, à medida que progride a infecção pelo HIV, perde-se a imunidade específica contra o HPV e, níveis mais baixos de linfócitos CD4 associam-se ao maior risco para a infecção pelo HPV e o desenvolvimento das neoplasias intraepiteliais anais (NIA), o que sugere que a supressão imune relacionada ao HIV tem papel importante na patogênese da doença^{15,17}.

O desenvolvimento da NIA e a progressão para o câncer invasivo são claramente processos multifatoriais. Atualmente, não há evidências de que o HPV se comporte de forma diferente no hospedeiro HIV positivo^{15,22}.

Rastreamento do carcinoma anal e seus precursores

O termo NIA foi introduzido em 1986 por Fenger e Nielsen, quando observaram que o carcinoma invasivo anal também é precedido por um estágio pré-canceroso associado ao HPV²³. A NIA é definida como a presença de alterações nucleares no epitélio sem o comprometimento da membrana basal e, embora não comprovado, o seu tratamento poderia prevenir a progressão para câncer^{24,25}.

A prevenção e a detecção precoce do câncer anal ou de NIA têm importante papel na sobrevida dos pacientes. Um estudo revelou

que pacientes com diagnóstico de doença local apresentaram taxa de sobrevida de 78 % em 5 anos; aqueles com diagnóstico de doença regional, taxa de 56 %; e os que apresentavam metástase distante, de 18 %¹².

O sucesso do rastreamento do câncer do colo do útero na diminuição de sua incidência tem conduzido à sua utilização como modelo para o rastreamento do câncer anal em grupos de alto risco, compreendendo: citologia anal para detecção de lesões precoces; encaminhamento dos pacientes para realização da anuscopia de alta resolução; e confirmação histológica²⁰.

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 risco²⁰. As Diretrizes do Serviço de Saúde Pública dos EUA recomendam que a citologia anal deva ser considerada para homens e mulheres HIV positivos²⁶; enquanto o Instituto de AIDS do Estado de Nova York recomenda a realização anual do exame de toque retal para todos os pacientes HIV positivos, e do exame citológico anal para homens que praticam sexo com homens, pacientes com história de condilomas anais e mulheres com histologia vulvar ou de colo uterino anormal²⁷.

Citologia anal

A citologia foi proposta como potencial ferramenta de rastreamento de lesões anais devido à semelhança citomorfológica entre canal anal e colo do útero. É uma técnica simples, necessitando apenas de um breve treinamento para obtenção de amostras adequadas, e permite a amostragem de uma grande área, com o mínimo de desconforto do paciente e sem anestesia. Entretanto, como um teste de rastreamento, não fornece diagnóstico definitivo, sendo usado principalmente para determinar a necessidade de se acompanhar o paciente²⁵.

Em 2001, o Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal incluiu um apêndice para classificação de amostras de citologia anorretal²⁸. Apesar das semelhanças citológicas, a análise da citologia anal é mais trabalhosa do que a citologia cervical. Isso ocorre devido ao grande

número de escamas anucleadas, quantidade de bactérias no fundo da lâmina e presença de matéria fecal, o que dificulta a avaliação do esfregaço²⁹.

Em estudos sobre o uso da citologia anal encontrou-se valores de sensibilidade e especificidade entre 42 a 98 % e entre 16 a 96 %, respectivamente³⁰⁻³³. Porém, apesar de ser um método sensível, resultados citológicos podem não correlacionar bem com a histologia^{1,32,34}. Mathews et al³⁴ relataram concordância de 74,7 % entre os dois métodos, com um índice *Kappa* de 0,36. Estes resultados são concordantes com estudos nos quais se comparou citologia cervical com histologia^{35,36}. Ao se interpretar tais resultados, deve-se levar em conta a subjetividade da histologia, também sujeita a erros de amostragem e medição³⁴.

Além disso, o sucesso do rastreio do câncer anal deve ser baseado na repetição dos testes ao longo do tempo. Palefsky et al³⁷ mostraram aumento na sensibilidade para a detecção de lesões anais, de 69 % para 81 %, após 2 anos de triagens subsequentes.

Nos Estados Unidos, avaliou-se o custo-benefício da citologia anal no rastreamento de homens que fazem sexo com homens, portadores ou não do HIV, e verificou-se que a triagem a cada 2 ou 3 anos pode ser vantajosa e trazer benefícios à expectativa de vida dos pacientes³⁸. Outros grupos que poderiam ser rastreados incluem todos os indivíduos HIV positivos, mulheres com histórico de displasia ou câncer cervical e pacientes transplantados¹⁷.

Anuscopia de alta resolução e biópsia dirigida

A anuscopia de alta resolução (HRA) é usada para determinar a presença, extensão ou ausência de lesões subclínicas, guiar biópsias, além de permitir o tratamento direto das lesões, com remoção de lesões intraepiteliais de alto grau³⁹.

Na HRA utiliza-se os mesmos princípios e procedimentos básicos da colposcopia cervical, com aplicação de ácido acético e lugol sobre a superfície do canal anal, para detectar lesões acetobranças suspeitas; porém a HRA é mais desafiadora, especialmente devido à topografia acidentada da região anal e ao obscurecimento

de lesões por hemorroidas, dobras, fezes ou muco. Sua disponibilidade ainda é limitada devido ao reduzido número de clínicos habilitados, o que representa um obstáculo significativo para se iniciar o rastreamento do câncer anal^{20,40}.

A anuscopia ainda é um método muito subjetivo. Resultados de sensibilidade e especificidade variam de 59 a 100 % e de 19 a 66 %, respectivamente. Entretanto, resultados de anuscopia geralmente correlacionam bem com os histopatológicos^{34,41}.

Apesar de suas limitações, o exame histopatológico ainda é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de lesões anais^{25,39}. As NIA são geralmente diagnosticadas utilizando-se uma adaptação da classificação das Neoplasias Intraepiteliais Cervicais (NIC), sendo categorizadas histologicamente nos graus 1, 2 e 3, dependendo da avaliação qualitativa e quantitativa de: atipias citológicas, grau de maturação e diferenciação do epitélio escamoso e atividade mitótica¹.

Em meados da década de 1990, o termo lesão intraepitelial escamosa anal foi introduzido como alternativa a NIA e foi classificado em 2 graus: lesão intraepitelial anal de baixo grau, que corresponde a alterações compatíveis com o efeito citopático pelo HPV e NIA I; e lesão intraepitelial anal de alto grau, que corresponde às NIA II e III²³.

Devido à alta prevalência da NIA em certas populações, e também ao fato de que um único resultado citológico negativo tem um valor preditivo negativo pobre em populações com alta prevalência de doença, alguns pesquisadores têm defendido o uso da HRA como um teste de rastreio primário. Em um estudo, o uso direto de HRA teve o menor custo total e foi a estratégia mais efetiva. No entanto, dada a disponibilidade insuficiente de HRA, a utilização da citologia para fazer a triagem de indivíduos para HRA seguida de biópsia, pode ser a melhor abordagem atual para identificar a doença na população em situação de risco^{42,43}.

Testes moleculares

Diferentes técnicas moleculares estão disponíveis para detecção e tipagem do HPV, entre eles: captura híbrida (CH), hibridização

in situ (ISH), *southern blot*, hibridização em fase sólida (*microarrays*) e reação em cadeia da polimerase (PCR). Os testes podem ser realizados tanto em amostras de citologia em meio líquido, como em amostras de biópsia. Os métodos mais utilizados são PCR e CH, por serem mais baratos e simples. A CH detecta a presença dos tipos de HPV oncogênicos mais frequentes, sem individualizá-los, e é um dos métodos mais utilizados na prática clínica para o diagnóstico de infecção cervical. A PCR é uma técnica baseada na amplificação de DNA e possui uma alta sensibilidade e possibilita a tipagem do vírus. A PCR em tempo real (qPCR) é uma variação do método convencional, cuja metodologia permite quantificar a carga viral pela emissão de fluorescência à medida que o DNA viral é amplificado. Os métodos PCR e qPCR são mais complexos que a CH e sua utilização é mais restrita à pesquisa^{16,44}.

Entretanto, nenhum dos ensaios atualmente disponíveis foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para utilização em amostras citológicas anais. Além disso, o papel do teste de detecção do HPV no rastreio para o câncer anal continua a ser um assunto controverso, pois em populações com elevada prevalência de HPV, como a de homens que fazem sexo com homens e HIV positivos, os testes apresentaram baixa especificidade e pobre valor preditivo positivo, invalidando seu uso como teste de triagem de lesões anais em populações de alto risco¹⁶.

CONCLUSÃO

Existem vários obstáculos à implementação de programas de rastreamento por citologia anal em populações de risco. Em primeiro lugar, há carência de dados para indicar que o tratamento de NIA possa reduzir a incidência de câncer anal. Outros obstáculos incluem a escassez de profissionais treinados na coleta de amostras de citologia anal, relutância de alguns clínicos para abordar a questão da NIA, bem como os sentimentos dos pacientes de vergonha e medo de um possível desconforto associado com a coleta de espécimes anais^{5,45}.

Embora não existam fortes evidências

na literatura para incentivar a realização da citologia anal no rastreamento de lesões anais em populações de risco, seu valor baseia-se no sucesso da citologia cervical na redução da incidência do câncer cervical. Ainda há que se considerar que a incidência relativamente baixa do câncer anal na população em geral pode não justificar uma possível implantação do exame citológico anal em rastreamentos populacionais, mas que poderia justificar o seu rastreamento em populações com risco aumentado, como aquelas de portadores do HIV. Por esta razão, é importante ressaltar a necessidade de estímulo para o treinamento de médicos, citologistas e técnicos, fazendo com que o protocolo para rastreamento das lesões precursoras do câncer anal deixe de ser apenas empregado em pesquisas e se torne rotina difundida entre os diversos centros de referência do país.

REFERÊNCIAS

1. Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: a review. *Diagn Cytopathol*. 2010;38(7):538-46. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dc.21242>].
2. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012;55(9):1228-35. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis613>].
3. Grulich AE. Epidemiology of Non-AIDS-Defining Malignancies. In: Hope TJ, Stevenson M, Richman D, editors. *Encyclopedia of AIDS*. New York: Springer; 2013. p. 1-8.
4. Sahasrabudhe VV, Castle PE, Follansbee S, Borgonovo S, Tokugawa D, Schwartz LM, et al. Human papillomavirus genotype attribution and estimation of preventable fraction of anal intraepithelial neoplasia cases among HIV-infected men who have sex with men. *J Infect Dis*. 2013;207(3):392-401. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis694>].
5. Smyczek P, Singh AE, Romanowski B. Anal intraepithelial neoplasia: review and recommendations for screening and management. *Int J STD AIDS*. 2013;24(11):843-51. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0956462413481527>].

6. Pandey P. Anal anatomy and normal histology. *Sex Health*. 2012;9(6):513-6. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1071/SH12034>].
7. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*. 2014;111(3):330-9. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2014.07.030>].
8. Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R. Tumours of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press; 2000.
9. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med*. 2000;342(11):792-800. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200003163421107>].
10. Licitra L, Spinazzé S, Doci R, Evans TJ, Tanum G, Ducreux M. Cancer of the anal region. *Crit Rev Oncol Hemat*. 2002;43(1):77-92. [DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00193-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00193-7)].
11. Shridhar R, Shibata D, Chan E, Thomas CR. Anal cancer: Current standards in care and recent changes in practice. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):139-62. [DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21259>].
12. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004;101(2):281-8. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20364>].
13. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015. [acesso 2016 Jan 16]. Disponível em: [<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>].
14. Larangeira LLS, Andrade SKV. Incidência do carcinoma de canal anal na regional de saúde de Londrina (PR). *Rev bras Coloproct*. 2004;24(3):240-6.
15. Brickman C, Palefsky JM. Human papillomavirus in the HIV-infected host: epidemiology and pathogenesis in the antiretroviral era. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(1):6-15. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-014-0254-4>].
16. Benevolo M, Dona' MG, Ravenda PS, Chiocca S. Anal human papillomavirus infection: prevalence, diagnosis and treatment of related lesions. *Expert Rev Anti-infect Ther*. 2016;14(5):465-77. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.2016.1174065>].
17. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *Oncologist*. 2007;12(5):524-34. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-524>].
18. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101(2):270-80. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20365>].
19. Melo VH, Guimaraes MDC, Rocha GM, Araujo ACL, Carmo RA, Grinsztejn B, et al. Prevalence and risk factors associated with anal intraepithelial neoplasia among HIV-positive men in Brazil. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18(2):128-35. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e31829ee855>].
20. Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: key differences. *Cancer Cytopathol*. 2011;119(1):5-19. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncy.20126>].
21. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(8):550-60. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2886>].
22. Palefsky J. Biology of HPV in HIV infection. *Adv Dent Res*. 2006;19(1):99-105. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/154407370601900120>].

23. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, 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. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):205-42. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e31825c31dd>].
24. Gingelmaier A, Weissenbacher T, Kost B, Kaestner R, Sovric M, Mylonas I, et al. Anal cytology as a screening tool for early detection of anal dysplasia in HIV-infected women. *Anticancer Res*. 2010;30(5):1719-23.
25. Jay N. Elements of an anal dysplasia screening program. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2011;22(6):465-77. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2011.08.006>].
26. US Public Health Service, Infectious Diseases Society of America, Prevention of Opportunistic Infections Working Group. 2001 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2002;10:3-64. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/S1064744902000029>].
27. New York State Department of Public Health AIDS Institute. Clinical Guidelines: Neoplastic Complications of HIV Infection. Section V – Anal Dysplasia and Cancer. 2007. [acesso 2015 Set 23]. Disponível em: [<http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/neoplasticcomplications-of-hiv-infection/#V>].
28. Solomon D, Nayar R, editors. The Bethesda System for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. 2 ed. New York: Springer; 2004.
29. Cardinal LH, Carballo P, Lorenzo MC, Garcia A, Suzuki V, Tatti S, et al. A six-year experience with anal cytology in women with HPV in the lower genital tract: utility, limitations, and clinical correlation. *Diagn Cytopathol*. 2014;42(5):396-400. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dc.23050>].
30. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2006;43(2):223-33. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/505219>].
31. Friedlander MA, Stier E, Lin O. Anorectal cytology as a screening tool for anal squamous lesions: cytologic, anoscopic, and histologic correlation. *Cancer*. 2004;102(1):19-26. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11888>].
32. Arain S, Walts AE, Thomas P, Bose S. The anal Pap smear: cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. *Cytojournal*. 2005;2(4). [DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1742-6413-2-4>].
33. De Ruiter A, Carter P, Katz D, Kocjan G, Whatrup C, Northover J, et al. A comparison between cytology and histology to detect anal intraepithelial neoplasia. *Genitourin Med*. 1994;70(1):22-5.
34. Mathews WC, Sitapati A, Caperna JC, Barber RE, Tugend A, Go U. Measurement characteristics of anal cytology, histopathology, and high-resolution anoscopic visual impression in an anal dysplasia screening program. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(5):1610-5.
35. DiBonito L, Falconieri G, Tomasic G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. Cervical cytopathology: an evaluation of its accuracy based on cytohistologic comparison. *Cancer*. 1993;72(10):3002-6. [DOI: [10.1002/1097-0142\(19931115\)72:10<3002::AID-CNCR2820721023>3.0.CO;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19931115)72:10<3002::AID-CNCR2820721023>3.0.CO;2-4)].
36. Katz LMC, Souza ASR, Fittipaldi SO, Santos GM, Amorim MMR. Concordância entre citologia, colposcopia e histopatologia cervical. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(8):368-73. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032010000800002>].
37. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Arthur SP, Hogeboom CJ, Darragh TM. Anal cytological abnormalities and anal HPV infection in men with Centers for Disease Control group IV HIV disease. *Genitourin Med*. 1997;73(3):174-80.

38. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Palefsky JM. Cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions and anal cancer in human immunodeficiency virus-negative homosexual and bisexual men. *Am J Med*. 2000;108(8):634-41. [DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00349-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00349-1)].
39. Maia LB, Marinho LC, Wanderley Paes Barbosa T, Batalha Filho ES, Ribeiro Velasco LF, Costa G, et al. A comparative study between conventional and liquid-based cytology in screening for anal intraepithelial lesions in HIV-positive patients. *Diagn Cytopathol*. 2014;42(10):840-5. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dc.23130>].
40. Palefsky JM. Practising high-resolution anoscopy. *Sex Health*. 2012;9(6):580-6. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1071/SH12045>].
41. Gimenez F, Costa-e-Silva ITd, Daumas A, Araújo Jd, Medeiros SG, Ferreira L. The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in HIV-positive patients. *Arq Gastroenterol*. 2011;48(2):136-45. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032011000200010>].
42. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(2):126-33. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-010-0090-7>].
43. Lam JM, Hoch JS, Tinmouth J, Sano M, Raboud J, Salit IE. Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men. *AIDS*. 2011;25(5):635-42. [DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283434594>].
44. Silva ER, Macêdo FLdS, Soares LRC, Rosal VMdS, Carvalho NAL, Rocha MGdL. Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase. *Femina*. 2015;43(4):181-4.
45. Cranston RD, Darragh TM, Holly EA, Jay N, Berry JM, Da Costa M, et al. Self-collected versus clinician-collected anal cytology specimens to diagnose anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(4):915-20.