

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO



MILENA MAURÍCIO MAIA

**PREVALÊNCIA DE LESÕES ANORRETAIS EM MULHERES
COM LESÕES GENITAIS INDUZIDAS PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Aracaju/SE

2017

MILENA MAURÍCIO MAIA



**PREVALÊNCIA DE LESÕES ANORRETAIS EM MULHERES
COM LESÕES GENITAIS INDUZIDAS PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientadora: Prof^aPhD. Julia Maria Gonçalves Dias

Aracaju/SE

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

**PREVALÊNCIA DE LESÕES ANORRETAIS EM MULHERES
COM LESÕES GENITAIS INDUZIDAS PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aracaju, ____/____/____

Autor: Milena Maurício Maia

MILENA MAURÍCIO MAIA

**PREVALÊNCIA DE LESÕES ANORRETAIS EM MULHERES
COM LESÕES GENITAIS INDUZIDAS PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em ____/____/____

Orientadora: Prof^aPhD. Julia Maria Gonçalves Dias
Universidade Federal de Sergipe

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

*Dedico esse trabalho à todas as pacientes
que se propuserem a fazer parte desse estudo.*

Agradeço

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis socioeconômicas de pacientes com lesões genitais.

Tabela 2 - Variáveis gineco-obstétricas de pacientes com lesões genitais.

Tabela 3 - Distribuição de frequência das variáveis anuscopias, citologias e de biopsias do canal anal de pacientes com lesões genitais.

Tabela 4 - Associação entre citologias de região anorretal e anuscopias em pacientes com lesões genitais induzidas pelo papiloma vírus humano.

LISTA DE ABREVIATURAS

HPV: Papiloma Vírus Humano.

IST's: infecções sexualmente transmissíveis.

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana.

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

NIC: Neoplasia intra-epitelial cervical.

INCA: Instituto Nacional do Câncer.

NIA: Neoplasia Epitelial Anal

CEC: carcinoma espinocelular

ASIL: lesão intra-epitelial escamosa anal

ASCUS: Células escamosas atípicas de significado indeterminado

LSIL: lesões de baixo grau

HSIL: lesões de alto grau

ATA: ácido tricloroacético

EAB: epitélio acetobranco

AR: Alto Risco

BR: Baixo Risco

LIEAG: lesão intraepitelial de alto grau

LIEBG: lesão intraepitelial de baixo grau

HGAIL: high-grade anal intraepithelial lesion

LGAIL: low-grade anal intraepithelial lesion

ASC-H: atypical squamous cells but unable to exclude a high-grade squamous
intraepithelial lesion

SIL: intraepithelial squamous lesions

AIN: Anal intraepitelial neoplasia

LSIL:LIEBG:LGAIL

HSIL:LIEAG:HGAIL

SPI: subclinical papillomavirus infection

SUMÁRIO

I INTRODUÇÃO	10
II REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
1. O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)	13
1.1. Histórico	13
1.2. Classificação	14
1.3. Morfologia e patogenicidade	15
1.4. Fatores de Risco para infecção por HPV.....	17
1.5. Epidemiologia do HPV	19
2. LESÕES ANAIS RELACIONADAS AO HPV	20
2.1 Anatomia e histologia do canal anal	21
2.2 Epidemiologia.....	22
2.3 lesões pré neoplásicas anais.....	23
2.4 O cancer Anal relacionado ao HPV.....	24
2.5 Fatores de risco para câncer anal	24
2.6 Prevenção.....	26
2.7 Diagnóstico.....	27
2.7.1 Citologia anal.....	28
2.7.1.1 classificação citológica.....	29
2.7.2 Anuscopia de alta resolução.....	29
2.7.2.1 Classificação anuscopica.....	30
2.7.3 pesquisa de DNA HPV	31
2.7.4 histologia.....	32
2.8.Tratamento.....	32
3. Relação entre lesões anais e lesões cervicais	34
III REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
IV NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	41
V ARTIGO ORIGINAL	45
Resumo.....	46
Abstract.....	47
Introdução.....	48
Materiais e métodos.....	49

Resultados	50
Discussão.....	52
Conclusão.....	55
Referências Bibliográficas.....	56
VI ANEXOS.....	59

I INTRODUÇÃO

O papiloma vírus humano (HPV) constitui um grupo heterogêneo de vírus pertencente à família Papovaviridae, com reconhecido potencial de indução tumoral infectando os epitélios escamosos, queratinizados ou não (SHIRASAWA et al 1988, ZUR HAUSEN 1991, DÔRES 1994).

As estimativas mundiais indicam que 20% dos indivíduos sadios estão contaminados com papilomavírus humano (HPV). A maior parte das infecções é assintomática, e o principal ônus dessa infecção é o câncer cervical. Estima-se, ainda, que surjam 600.000 casos novos por ano, dos quais 70% ocorrem em países em desenvolvimento, e que está associado a 90% dos carcinomas espinocelulares (CEC) anais. Além disso, acredita-se que tenha provocado 260 mil mortes ao redor do mundo, em 2005, sendo a causa mais comum da letalidade por câncer em países em desenvolvimento. (NADAL, 2008; MARIANI, 2017)

Atualmente mais de 200 tipos de HPV já foram identificados e cerca de 40 destes infectam o trato genital feminino. Os tipos de HPV são classificados entre vírus de alto ou baixo risco oncogênico, de acordo com a propensão das células infectadas à transformação neoplásica (DE VILLIERS, 2004). Os tipos de HPV considerados de baixo risco oncogênico são representados principalmente pelos tipos 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72, 81. Aqueles considerados de alto risco oncogênico, por estarem frequentemente associados às NICs2 e 3 e às neoplasias invasoras, são representados principalmente pelos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 (MUÑOZ, 2003; SHWEA, 2016).

O risco oncogênico do vírus está diretamente relacionado ao comportamento de seu genoma no núcleo da célula hospedeira. HPVs de baixo risco oncogênico tendem a manter o seu DNA íntegro, circular e episomal, diferente dos HPVs de alto risco oncogênico, cujas fitas de DNA circular se abrem, sofrem deleções e se integram ao genoma da célula hospedeira (FERRAZ et al, 2012). As principais regiões anatômicas onde se encontram os HPVs são o colo do útero, vulva, vagina e pênis, além das mucosas oral e laríngea, constituindo uma das infecções de transmissão sexual mais frequente no mundo (CASTRO-VÁSQUEZ, 2010).

Entre os fatores de risco para a infecção por HPV estão o número de parceiros sexuais (ALBRING, 2006), o consumo do cigarro (REINA et al, 2008), estando as mulheres jovens sexualmente ativas como o grupo com as taxas mais altas de prevalência da infecção viral, entre 50 e 80% após dois a três anos do início da atividade sexual (ROTELI, 2007; RÍO-OSPINA, 2017).

A relação entre o câncer de colo do útero e o papilomavírus humano já é bastante conhecida, sendo esse tipo de câncer um dos mais comuns entre as mulheres em todo o planeta, resultando em cerca de 275.000 mortes por ano no mundo. No entanto, além do câncer cervical, vários outros tipos de cânceres são conhecidos por estarem associados com HPV, entre eles o câncer de pênis, orofaringe, vulva, vagina e ânus, destacando-se este último por sua crescente incidência (PALEFSKY, 2009).

Segundo TORRES et al (2007), os tumores malignos do ânus e canal anal são entidades raras, não ultrapassando a taxa de 2% de todos os tumores do intestino grosso e cerca de 3% a 3,5% dos tumores anorretais, muito embora sua incidência na população tem crescido, em contrapartida à incidência de câncer do colo do útero, que tem diminuído ao longo dos últimos 40 anos (PALEFSKY, 2009).

Como prevenção ao câncer anal, estão o rastreamento precoce de lesões e a imunização preventiva, através da vacina quadrivalente que engloba os tipos 16, 18, 6 e 11. A vacina não altera o curso da doença pré-existente, mas protege o indivíduo das cepas as quais não foi exposto. Uma vez que a infecção é geralmente adquirida logo após o início da vida sexual, a vacina é recomendada para mulheres que ainda não iniciaram essa atividade. A idade sugerida para vacinação é aos 11 e 12 anos, podendo ter início a partir dos 9 anos (NADAL, 2008; MARIANI, 2017).

A citologia anal, a anosscopia e a biópsia, configuram os melhores métodos de diagnóstico das lesões anais, sendo também testes simples, pouco invasivos e de baixo custo. A Pesquisa do DNA HPV é sensível, contudo tem de ser complementada tanto com citologia quanto com anosscopia e biópsia das lesões. (ROBERTS, 2017)

Entre os diversos tratamentos para a infecção anal pelo papilomavírus humano, os mais comuns são as medicações tópicas (podofilina, ácido tricloroacético e 5-fluorouracil), os imunomoduladores (imiquimode, resiquimode e interferon) e os procedimentos cirúrgicos (ablação elétrica, laser, crioterapia e excisão cirúrgica), escolhidos do acordo com o número, tamanho, morfologia e localização das lesões, custo do tratamento, conveniência para o doente e efeitos adversos, devendo-se levar em conta a gestação, o estado imune do paciente e a experiência clínica do profissional (MARIANELLI, 2011; ROBERTS, 2017).

Pela comprovada associação entre as lesões anais e as lesões cervicais (GAUDET et al, 2014; GIACCIO et al, 2013; SERRA et al, 2012; CAPOBIANGO et al, 2009; EDGREN, 2007; HERNANDEZ, 2005; EVANS, 2003) e devido ao aumento da incidência da infecção anal pelo HPV na população sexualmente ativa, os autores realizaram um estudo de prevalência para verificar a presença de lesões anorretais em pacientes com lesões genitais induzidas pelo papilomavírus humano.

II REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.0 PAPILOMA VÍRUS HUMANO

1.1 Histórico

O papiloma vírus humano (HPV) faz parte de um grupo de vírus distintos pertencente à família Papovaviridae, com comprovado poder de indução de tumores epiteliais. (SHIRASAWA et al 1988, ZUR HAUSEN 1991, DÔRES 1994).

Ainda no primeiro século da era Cristã, textos gregos descrevem verrugas palmares, plantares e genitais, indicando como eliminá-las com a aplicação de cinzas da borra do vinho. Aparentemente, as verrugas genitais eram bastante comuns e os médicos gregos e romanos foram os primeiros a observar a transmissão sexual dessas lesões. Naquela época, o enfoque era dado à descrição dos sinais, dos sintomas e do tratamento das doenças, mas suas causas eram desconhecidas (CAMARA et al, 2003).

No fim do século XIX, estudiosos chegaram a relacionar o HPV com a sífilis e gonorreia (MEISEL et al 1981, PIRES, 2001), indicando, que as lesões provocadas pelo HPV estariam relacionadas com a irritação do epitélio por descargas genitais, sujeira e outros agentes, e que as verrugas genitais e não-genitais possuíam correlação (PIRES, 2001; ORIEL, 1971). Nessa mesma época, um experimento feito através de auto inoculação, revelou a natureza infecciosa das verrugas (CAMARA et al, 2003).

Segundo CAMARA et al (2003), as primeiras suspeitas de que as verrugas eram causadas por vírus surgiram no início do século XX e nessa mesma época, alguns estudos observaram, que os tumores epiteliais benignos de coelhos, causados por vírus, podiam torna-se malignos, progredindo para carcinomas escamosos e que no homem poderia haver essa mesma transformação maligna.

Em 1950, com o advento da microscopia eletrônica e o cultivo de células, houve um grande avanço na virologia que possibilitou a identificação do papilomavírus humano como o agente etiológico das verrugas (CAMARA et al, 2003).

Atualmente, mais de 200 tipos de HPV's já foram identificados e está comprovado que as verrugas genitais são sexualmente transmissíveis (PIRES, 2001) e que a maioria dos cânceres genitais são causados por certos tipos do papilomavírus humanos (CAMARA et al, 2003). As principais regiões anatômicas infectadas pelos HPV's são o colo do útero, vulva, vagina, pênis, ânus. Além das mucosas oral e laríngea, constituindo uma das infecções de transmissão sexual mais frequente no mundo (CASTRO-VÁSQUEZ, 2010).

1.2 Classificação do vírus HPV

Dos mais de 200 tipos de HPV que já foram identificados, cerca de 40 infectam o trato genital feminino (DE VILLIERS, 2004; REINA, 2008). Os tipos de HPV podem ser classificados entre vírus de alto ou baixo risco, a depender da propensão das células infectadas à transformação neoplásica (BANSAL, 2016).

Os tipos de HPV anogenital foram classificados em tipos de baixo risco (não oncogênicos) e de alto risco (oncogênico). Os tipos de baixo risco estão associados a verrugas anogenitais (condiloma acuminado), papilomas orais e conjuntivais, papilomatose respiratória recorrente (em lactentes e crianças pequenas) e displasia leve, são representados principalmente pelos tipos 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72, 81. Aqueles considerados de alto risco oncogênico, estão associados às lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) e às neoplasias invasoras, são representados principalmente pelos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82. Infecções mistas, ou seja, com a presença de vários tipos de vírus numa mesma lesão, são bastante comuns. (MUÑOZ, 2003; TCHERNEV, 2009; SHWEA, 2016)

O risco oncogênico do vírus está diretamente relacionado ao comportamento de seu genoma no núcleo da célula hospedeira. HPVs de baixo risco oncogênico tendem a manter o seu DNA íntegro, circular e epissomal, diferente dos HPVs de

alto risco oncogênico, cujas fitas de DNA circular se abrem, sofrem deleções e se integram ao genoma da célula hospedeira (FERRAZ et al, 2012).

Outro método de classificação do papilomavírus é baseado na comparação de sequências de nucleotídeos, onde os diferentes tipos são organizados em agrupamentos filogenéticos maiores e classificados com uma letra grega. Essa classificação compreende cinco gêneros: Alfa, Beta e Gamma papilomavirus, que representam os maiores grupos, e o Nu e Mu papilomavírus, que compreendem ao todo apenas 3 tipos de HPV. Dos cinco gêneros, o grupo dos Alfa papilomavírus é o maior deles e engloba tipos virais com potencial de infectar tecidos cutâneo ou mucosas, enquanto que os outros grupos se restringem ao tecido cutâneo. Nesse grupo existe uma subdivisão, que classifica seus tipos como cutâneo de baixo risco, mucosa de baixo risco ou de alto risco, a depender de sua associação com o desenvolvimento do câncer. Nele estão incluídos, entre outros, os seguintes tipos de HPV: 06 e 11 (baixo risco) e 16, 31, 35, 33, 52, 58 (alto risco). (EGAWA et al, 2015).

1.3 Morfologia e Patogenicidade

O Papilomavírus Humano é um vírus de dupla fita circular de DNA de forma icosaédrica, não envelopado, com 55 nm de diâmetro e 72 capsômeros, pertencendo à família Papillomaviridae. Tais capsômeros, localizados em cada um dos 12 vértices, são pentavalentes, isto é, circundados por cinco capsômeros adjacentes, e os outros 60 capsômeros são hexavalentes (CAMARA, 2003).

O genoma da partícula viral está dividido em três regiões principais, quais sejam: longo controle (LCR), precoce (E) e tardia (L).

A região de longo controle (LCR-longcontrolregion), região não codificada também chamada de URR (upstreamregulatoryregion), fica localizada em uma das fitas de DNA e possui oito genes. (CAMARA et al, 2003). Representando 15% do genoma, a região LCR contém a origem da replicação e o controle dos elementos para transcrição e replicação (PIRES, 2001; VINHAES, 2000).

A região precoce E (de earlyregion), que engloba 45% do genoma, apresenta sete genes – E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8 – que regulam a transcrição e a replicação viral e controlam o ciclo celular, conferindo a esses vírus potencial para transformar e imortalizar as células hospedeiras, possuindo assim, propriedades de transformação oncogênica (CAMARA et al, 2003).

Na região chamada tardia L (de late region), localizam-se os genes L1 e L2. Esses genes têm sequências altamente conservadas em todos os papilomavírus, são responsáveis pela sua imunogenicidade e carregam determinantes antigênicos gênero-específicos (CAMARA, 2003). Possuem, também, códigos para a formação de proteínas de capsídeo viral (PIRES, 2001; VINHAES, 2000).

A infecção inicial pelo HPV provavelmente ocorre em células-tronco epiteliais, ou em células que estão se dividindo, localizadas nas camadas mais baixas do epitélio estratificado. Ao passo que as células mais profundas do epitélio vão se dividindo, elas migram da camada basal e se tornam diferenciadas. Com a diferenciação das células epiteliais basais, o vírus amplifica seu material genético e libera novos vírions com mudança de padrão da expressão gênica (LIMBERGER et al, 2012).

Morfologicamente, esse processo acontece com a indução da expressão de genes virais do HPV nas células basais, após a infecção. A interação do HPV com as células hospedeiras ocorre por meio de receptores da superfície, como proteoglicanos de heparan-sulfato e alfa-6 integrina. As proteínas precoces E1 e E2 são requeridas para a iniciação da replicação, sendo que a proteína E2 controla a expressão de E6 e E7. O modo de replicação é dado pelo mecanismo “rollingcircle” durante o qual o vírus é integrado no genoma humano. Essa integração desorganiza o gene E2 resultando assim numa maior expressão das oncoproteínas E6 e E7 e que conduz a transformação celular. Tal transformação é iniciada com a degradação de p53 que é induzida pela proteína E6, levando à perda de sua atividade. A sua degradação é realizada através da formação de um complexo entre p53, E6 e E6AP. No estado fisiológico, o p53 funciona como um gene supressor de tumor que regula o crescimento celular e, quando sofrem qualquer tipo de mutação levam ao aparecimento de tumores. Além disso, a proteína E7 se liga ao inibidor da quinase

dependente da ciclina, o que resulta na perda de controle sobre o ciclo celular. Após a replicação viral, os genes L1 e L2 formam a capsídeo do vírus e o vírus maduro é produzido. Finalmente, o vírus é libertado com a ajuda de proteínas de E4 (BANSAL et al, 2016; EGAWA et al, 2015; FERRAZ, 2012).

O papel dos genes E6 e E7 no ciclo de vida viral é modificar o ambiente celular para permitir a amplificação do genoma viral. No caso de tipos de HPV de alto risco, E6 e E7 também parecem conduzir a proliferação celular nas camadas basais e para basais. Em contrapartida, no caso dos tipos de baixo risco HPV6, HPV11 (ou outros tipos de HPV que têm uma tendência para causar lesões benignas), o papel preciso destas proteínas nas células basais infectadas não é claro. Na verdade, as diferenças funcionais das proteínas E6 e E7 representam um dos principais determinantes da patogenicidade da doença HPV entre os seus diferentes tipos (EGAWA et al, 2015).

BANSAL et al (2016) concluíram que a patogenicidade viral depende de múltiplos fatores, incluindo o genótipo do vírus, a natureza da célula infectada (tropismo) e o estado de imunidade do hospedeiro. Eles sugerem que o tropismo é controlado principalmente pelo nível da expressão de genes virais, mais que pelo nível de entrada do vírus na célula, e que os elementos reguladores na região LCR são de importância fundamental na determinação do alcance tecidual dos diferentes tipos de HPV.

1.4 Fatores de risco para infecção por HPV

Embora a forma mais comum de transmissão do HPV seja através do sexo, a transmissão não sexual e, ocasionalmente, sua transmissão através de fômites existe. Os fatores de risco que podem contribuir para a infecção pelo HPV pode ser o início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais e o uso de contraceptivos orais. Além disso, o baixo nível socioeconômico, tabagismo, maternidade precoce e IST's (infecções sexualmente transmissíveis) contribuem para aumentar o risco de contrair a infecção. No entanto, na maioria dos casos, a infecção é subclínica e é eliminado pelo sistema imunológico. A persistência da

infecção tem sido associada com a oncogênese (BANSAL et al, 2016; REINA et al, 2008, LESZCZYSZYN, 2014, RÍO-OSPINA, 2017).

Segundo Reina et al (2008) o fator de risco mais consistente e documentado para a infecção por HPV é o número de parceiros sexuais. Quanto maior o número de parceiros, maior o risco de adquirir o vírus, no entanto, a atividade sexual com apenas um parceiro que tem ou teve vários companheiros, também está relacionada à infecção pelo HPV. (RÍO-OSPINA,2017). Ainda segundo o autor, um novo parceiro sexual aumenta em 10 vezes o risco de infecção e o sexo anal está associado com um risco aumentado de adquirir infecção por HPV, pois, mais de 60% de homens que fazem sexo com homens HIV-negativos, são positivos para o teste de HPV anal.

O número de partos está associado ao risco de contrair HPV, mas também depende do genótipo viral e, provavelmente, do comportamento sexual e métodos contraceptivos utilizados por essas mulheres. A infecção anterior por outros agentes transmissíveis sexualmente, também aparece como fator de associação para adquirir HPV. (RÍO-OSPINA, 2017). A circuncisão e o preservativo oferecem uma proteção parcial contra a infecção por HPV. Foi demonstrado que homens não circuncidados apresentam um risco significativamente maior de infecção pelo HPV em comparação com os homens circuncidados (19,6% contra 5,5%) (REINA et al, 2008).

O número de parceiros sexuais durante a vida e a diferença de idade entre do parceiro masculino em relação à da mulher, também, aumentam o risco de infecção pelo HPV. (ALBRING, 2006).

As maiores taxas de prevalências da infecção são em mulheres mais jovens, esse número diminui no grupo da meia idade, havendo outro pico após os 50-60 anos, exceto em mulheres asiáticas. A razão para este pico entre os 50-60 anos ainda não está clara, mas pode ter associação com a reativação de uma infecção prévia que não tenha sido detectada ou com a aquisição da infecção por um novo contato sexual, tanto pela mulher como pelo homem, devido principalmente pelas mudanças dos padrões de comportamento sexual nas últimas décadas. (BURCHELL et al, 2006)

Nas gestantes, estudos demonstram haver maior frequência de infecção por HPV quando comparadas às não gestantes. Durante a gestação ocorre imunomodulação característica deste período, aumentando os casos de HPV (BONILHA, 2009; SILVEIRA, 2008). Mulheres infectadas pelo HIV-1 são particularmente suscetíveis à infecção pelo HPV, com prevalências elevadas comparadas as mulheres HIV-1 negativas.

1.5. Epidemiologia do HPV

Em geral, 5,2% de todos os cânceres em todo o mundo podem ser atribuídos à infecção por HPV, resultando em mais de 600 mil novos casos por ano, em todo o globo. (SHWEA, 2016; MARIANI, 2017) As estimativas mundiais indicam que 20% dos indivíduos saudáveis estão contaminados com papilomavirus humano (HPV). A maior parte das infecções é assintomática, das quais 70% ocorrem em países em desenvolvimento, e que está associado a 90% dos carcinomas espinocelulares (CEC) anais. A infecção por HPV provocou 260 mil mortes ao redor do mundo, em 2005, sendo a causa mais comum da letalidade por câncer em países em desenvolvimento (NADAL, 2008). O HPV tem sido associado a mais de 90% dos cânceres cervicais e anais, bem como 70% dos cânceres vaginais e vulvares, 70% dos cânceres da orofaringe e mais de 60% dos cânceres penianos (BANSAL et al, 2016).

A proporção de pessoas infectadas varia de acordo com as populações e regiões pesquisadas. Segundo Roteli (2007) as mulheres jovens sexualmente ativas representam o grupo com as taxas mais altas de prevalência da infecção viral, entre 50 e 80% após dois a três anos do início da atividade sexual; Estudos mostram que a infecção viral acomete principalmente a população feminina na faixa dos 25 anos. Aproximadamente 80% das mulheres sexualmente ativas serão contaminadas com algum tipo de HPV até os 50 anos de idade e aproximadamente 99% dos casos de câncer do colo do útero têm relação com sorotipos invasivos de HPV (LIMBERGER et al, 2012).

Estudos epidemiológicos recentes em adolescentes e mulheres jovens dos Estados Unidos mostraram que a prevalência da infecção pelo HPV cervical varia entre 51% e 64%. A prevalência da infecção HPV em homens é menos definido, principalmente devido à dificuldade na obtenção amostras adequadas para detecção do vírus. Estimativas gerais de infecção por HPV em homens variam entre 16% e 45%, e são semelhantes ou superiores aos encontrados em mulheres. Quase todas as infecções em homens são assintomáticas. Homens não circuncidados mostram um risco significativamente maior de infecção pelo HPV se em comparação com os homens circuncidados (19,6% contra 5,5%) (REINA et al, 2008).

2. LESÕES ANAIS RELACIONADAS AO HPV

A relação entre o câncer de colo do útero e o papilomavírus humano já é bastante conhecida, sendo esse tipo de câncer um dos mais comuns entre as mulheres em todo o planeta. No entanto, além do câncer cervical, vários outros tipos de cânceres são conhecidos por estarem associados com HPV, entre eles o câncer de pênis, orofaringe, vulva, vagina e ânus, destacando-se este último por sua crescente incidência (PALEFSKY, 2009; MARIANI, 2017).

Segundo Nadal (2009), o papilomavírus humano (HPV) é o mais comum dentre os vários agentes etiológicos sexualmente transmissíveis que provocam doenças na região perianal. A maioria das infecções pelo HPV não tem qualquer consequência clínica, mas cerca de 10% dos pacientes desenvolverá verrugas, papilomas ou displasias. É descrita a possibilidade de progressão das displasias, ou neoplasias intraepiteliais anais (NIA), para carcinoma invasivo e a maioria ocorreria na zona de transição do canal anal. Uma vez que o vírus passa por uma brecha na barreira epitelial, o DNA viral pode acessar no núcleo celular e Uma cepa de alto risco tendo acesso a tecidos que estão sendo reproduzidos, a infecção pode permanecer e disseminar, persistindo por décadas, com o risco aumentado de cancer. (SERRA, 2014)

2.1. Anatomia e histologia do canal anal

O conhecimento da anatomia e histologia do canal anal é fundamental para entender o funcionamento do câncer anal e suas lesões precursoras, bem como para a aplicação de tratamentos de tais enfermidades.

O canal anal é a porção terminal do aparelho digestivo, o qual estende-se a partir da junção anorretal no assoalho pélvico, passa através do anel de mesmo nome e termina na pele perianal. Ele mede 3,5 cm a 4 cm em homens, sendo mais curto nas mulheres. Classicamente, a região anal é dividida em canal anal e margem anal. O canal anal começa dentro do reto, no vértice do complexo esfinteriano e termina com a união do epitélio escamoso da pele perianal. Coincide grosseiramente com o sulco interesfintérico, entre o esfíncter interno e o feixe subcutâneo externo. A margem anal se estende distalmente a esse sulco, numa área circunferencial de 5cm, com hiperpigmentação, abundantes folículos pilosos e pregas cutâneas radiais (SERRA, 2012).

Segundo SERRA e colaboradores (2012), histologicamente, quatro zonas podem ser reconhecidas:

1. Superior, revestida com mucosa colorretal.
2. A zona anal de transição que tem variantes no seu revestimento epitelial.
3. A área coberta por epitélio escamoso não queratinizado.
4. A pele perianal, cujo epitélio escamoso queratinizado apresenta também anexos cutâneos.

Dentre essas zonas, a área com maior prevalência de infecção pelo HPV é a zona anal de transição ou transformação que fica entre o epitélio escamoso do revestimento externo e o revestimento interno das células colunar (TSAI et al, 2008). Muitas variantes epiteliais podem ser encontradas nessa zona, podendo seu epitélio possuir de 4 a 9 camadas de células e ter superfícies cilíndricas, cuboides, poligonais ou mesmo planas. esta área tem uma alta taxa de renovação celular, por isso é propensa ao surgimento de displasias (SERRA, 2012). Essa mesma zona de transformação pode ser encontrada na histologia do colo do útero (TSAI et al, 2008);

haja vista o canal anal e cérvix uterina tem as mesmas características embriológicas, patológicas e histológicas. (CHAVES, 2011)

2.2. Epidemiologia do câncer anal

O câncer anal é incomum, entretanto sua incidência vem aumentando nos últimos 30 anos, tanto nos Estados Unidos como em outras partes do mundo. Na população em geral sua incidência é maior entre as mulheres do que entre os homens. (GIULIANO, 2015) A prevalência de infecção por HPV anal é muito alta: cerca de 57% em homens HIV-negativos que fazem sexo com homens (MSM); E entre homens HIV positivos, a taxa de infecção é cerca de 60 vezes maior do que na população masculina em geral. (LESZCZYSZYN, 2014) A incidência do câncer anal nos Estados Unidos é de aproximadamente 8 casos em cada 100.000 pessoas/ano. No Brasil, de acordo com o INCA (Instituto Nacional do Câncer, 2017), a estimativa da incidência de câncer de cólon e reto foi de 34.280, sendo 16.660 homens e 17.620 mulheres. E de câncer de anus o número de mortes foi de 348, sendo 106 homens e 242 mulheres. Um estudo realizado entre 1.378 mulheres ≥ 18 anos recrutado em estabelecimentos de saúde no Havaí calculou uma prevalência anal de HPV de 27%. (HERNANDEZ, 2005) Estudos entre mulheres que comparam infecção cervical e anal de HPV mostraram estimativas de prevalência comparáveis em ambos os locais anatômicos. (GIULIANO, 2015)

A incidência de câncer anal na população continua a crescer, em contrapartida, a incidência de câncer do colo do útero tem diminuído ao longo dos últimos 40 anos. A incidência de câncer anal é relativamente incomum na população em geral. Entre 1973 e 1979, as taxas de câncer anal foram menores para os homens do que para as mulheres (1,06 por 100.000 em comparação com 1,39 por 100 mil). No entanto, entre 1994 e 2000, as taxas foram semelhantes para homens e mulheres (2,04 por 100.000 e 2,06 por 100.000, respectivamente) e aumentou para ambos os sexos. (PALEFSKY, 2009)

Segundo Torres et al (2007) e INCA (2017), os tumores malignos do ânus e canal anal são entidades raras, não ultrapassando a taxa de 2% de todos os tumores do intestino grosso e cerca de 3% a 3,5% dos tumores anorretais.

2.3 Lesões pré-neoplásicas anais

O sistema de classificação histopatológica da Organização Mundial da Saúde (OMS) se equivale ao sistema BETHESDA de classificação. O sistema Bethesda serve tanto para classificação citológica quanto histológica. Essas classificações foram originalmente propostas para lesões precursoras e cânceres cervicais, contudo, como os cânceres cervicais e anais têm histologias semelhantes, com ambos surgindo frequentemente na junção escamoso-colunar, a classificação serve para ambos. (SERRA, 2014)

O sistema de classificação da OMS estabelece lesões precursoras de cânceres anais. E leva em conta as alterações cito-arquiteturais do epitélio como as alterações das células escamosas proliferativas (células escamosas metaplásicas) com algumas características nucleares alteradas: (SERRA, 2014)

- a) tamanho nuclear aumentado;
- b) irregularidades nos núcleos das membranas;
- c) aumento da razão núcleo / citoplasmática.

As lesões precursoras são classificadas em:

- Condiloma;

- ASCUS: existem atipias em células escamosas, mas em grau insuficiente para caracterizar uma lesão intra-epitelial;

- Neoplasia intra-epitelial anal grau 1 (NIA 1): São geralmente autolimitadas, podendo evoluir para NIA 2 ou 3 e tem escassa ou nenhuma alteração cito-arquitetural do terço médio e superficial do epitélio. (SERRA, 2014; CHAVES, 2011)

- Neoplasia intra-epitelial anal grau 2 (NIA 2): são lesões mais agressivas e as alterações cito-arquiteturais chegam ao terço médio do epitélio. (SERRA, 2014; CHAVES, 2011)

- Neoplasia intra-epitelial anal grau 3(NIA 3): são lesões mais agressivas e as alterações cito-arquiteturais chegam a alcançar todo o epitélio. (SERRA, 2014; CHAVES,2011).

As NIA's podem ser classificadas no sistema Bethesda como:

- Lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL): equivale a NIA 1;
- Lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL): equivale as NIA 2 e 3. (SERRA, 2014; CHAVES,2011).

2.4 O Câncer Anal e HPV

O câncer anal é uma doença maligna incomum, ocorrendo a uma taxa de 1 / 100,000, contudo, sua incidência nos estados unidos e em outros países aumentou durante várias décadas. O câncer anal é uma das poucas doenças malignas sem uma etiologia hormonal conhecida que é mais frequente entre as mulheres do que entre os homens. Durante a última década, estudos epidemiológicos com técnicas de detecção de última geração mostraram que a maioria dos cânceres anal em ambos os sexos está associada à infecção por papilomavírus humano (HPV) em 90% dos casos. (GOODMAN,2008; CRONIN, 2016)

Não surpreendentemente, o risco de câncer anal é elevado em mulheres com canceres cervical e vulvar, presumivelmente devido a uma exposição compartilhada a infecções por HSIL HPV. O canal anal compartilha as características histológicas do colo do útero que podem ser devidas a uma etiologia comum. (SIMPSON JR, 2016). Semelhante ao observado para o câncer de colo do útero, a maioria dos cânceres anais se desenvolvem na zona de transição da mucosa glandular para a mucosa escamosa do reto. Além disso, a história natural da malignidade anal tem paralelos estreitos com a da neoplasia do colo do útero, no desenvolvimento inicial de um precursor displásico a neoplasia intra-epitelial. (GOODMAN,2008)

2.5. Fatores de risco para o câncer anorretal

O Papilomavírus humano (HPV) é o agente sexualmente transmissível mais comum na região perianal. O vírus provoca lesões clínicas e subclínicas que podem

evoluir para carcinoma anal. É descrito o aumento da incidência desse tipo de tumor naqueles que praticam sexo anal; nos portadores, de ambos os sexos, de lesões genitais HPV induzidas; nas pessoas com neoplasias intraepiteliais anais de alto grau, o precursor do carcinoma; (SIMPSON JR, 2016) também com maior incidência nos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Outros grupos de risco incluem doentes imunodeprimidos crônicos por causas que não o HIV, e dentre eles, os que receberam transplantes de órgãos e os que usam medicações que tratam doenças autoimunes (NADAL, 2009; COFFEY,2015).

Mulheres com lesões genitais HPV induzidas, incluindo o carcinoma cervical, têm maior incidência de câncer anal e de suas lesões precursoras, sendo consideradas como população de risco para esse tipo de tumor.(GOODMAN, 2008; SIMPSON JR 2016) Em concordância com essa afirmativa, Jacyntho e Giraldo, em um estudo de 2005, concluíram que mulheres com infecção por HPV no colo uterino apresentam risco duas vezes maior para a presença de infecção por HPV anal concomitante, portanto, mulheres jovens praticantes de sexo anal ou com história positiva para neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) apresentaram risco maior para citologias anais anormais.

A detecção de múltiplos sorotipos de HPV está associada com lesões anais e sua progressão para lesões de alto grau em um seguimento de mais de dois anos em pacientes homens, HIV positivo e negativo, quando comparado com a presença de um único sorotipo de HPV ou ausência deste (CHAVES et al, 2011).

Já o estudo de Palefsky et al (2009), aponta como fatores de risco para o câncer anal o tabagismo, histórico de condiloma, que reflete a exposição ao HPV, como também a prática de sexo anal, meio pelo qual o vírus teria acesso ao canal anal. Tendo em conta estes fatores de risco, Palefsky também sugere o homossexualismo como um importante fator de risco para o câncer anal entre homens.

Hernandez et al (2005) relatam que existem evidências que o HPV pode ser transmitido para os genitais através de contatos sexuais sem penetração, como a manipulação digital e oral pelos parceiros.

Apesar de muitos estudos apontarem o sexo anal como um fator de risco para infecção por HPV como o de Moscicki (1999), algumas pesquisas não chegaram à mesma conclusão.

Em seu estudo onde não foi observada essa relação, Simpson Jr, (2016) e Law et al (1991), sugerem que a proximidade da genitália feminina ao ânus poderia facilmente permitir a extensão da infecção de uma região para outra sem a necessidade de algum contato sexual anal com um parceiro infectado. Em ambos os sexos, outros fatores com a coexistência de DST anogenital ou outras condições inflamatórias ou distúrbios de imunidade geral ou local, parecem ser mais importantes para o desenvolvimento do condiloma anal do que qualquer tipo específico de prática sexual.

2.6. Prevenção

A contaminação pelo papilomavírus humano só pode ser efetivamente evitada com abstinência sexual completa para todas as práticas sexuais, isso porque os preservativos não garantem proteção total e o HPV pode ser transmitido mesmo por atividades sexuais sem penetração. (NADAL, 2008).

Entre as formas de prevenção do câncer anorretal, estão o uso de preservativos e o rastreamento precoce das lesões precursoras. A possibilidade da detecção dessas lesões indica que programas padronizados de rastreamento para a prevenção do câncer anal e protocolos de tratamento para neoplasias intraepiteliais anais, em doentes de risco, devem ser instituídos. Os esfregaços anais para citologia vêm sendo realizados, com eficácia semelhante à das coletas cervicais, e com sensibilidade oscilando entre 42 e 98% e especificidade variando de 38 a 96%, quando os resultados foram comparados com os da histologia. Além do exame citológico anal em pacientes com lesões no ânus, os pacientes com verrugas genitais, e sem condilomas anais, também devem ser submetidos ao exame da região perianal para detecção e tratamento de lesões subclínicas, como forma de rastreamento e prevenção do câncer anorretal. (NADAL, 2009).

Outra aliada na prevenção das lesões induzidas pelo HPV é a imunização preventiva. Segundo Nadal (2008), as vacinas contra o HPV atualmente disponíveis cobrem os sorotipos 16 e 18 e, no caso da quadrivalente, também os sorotipos 6 e 11, a eficácia dessas vacinas são de 100% das verrugas, por 90% das lesões pré-cancerosas de alto grau. (MARIANI, 2017) além disso a bivalente e a quadrivalente tem proteção cruzada para os HPVs sorotipos 31, 33, 45. Contudo, não foi observada relevância clínica na proteção contra os sorotipos 33 e 45. Então a vacina nonavalente vem trazendo estes sorotipos e outros mais: 31,33, 45, 52, 58, 6, 11, 16, 18. Ela foi aprovada em dezembro de 2014. (MARIANI, 2017) A vacina não altera o curso da doença pré-existente, mas protege o indivíduo das cepas as quais não foi exposto. Uma vez que a infecção é geralmente adquirida logo após o início da vida sexual, a vacina é recomendada para mulheres que ainda não iniciaram essa atividade. A idade sugerida para vacinação é aos 11 e 12 anos, podendo ter início a partir dos 9 anos. (NADAL, 2008)

Acredita-se que a mulher é contaminada pelos homens com lesões penianas e estima-se que a vacinação possa reduzir 10% das consultas das clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DST), o que justificaria indicação da vacina no sexo masculino (NADAL, 2008). E com a redução dos custos da vacina a vacinação de meninos foi possível economicamente em alguns países, inclusive aqui no Brasil. Garantindo assim, uma melhora nos serviços de saúde ligados a intervenção na diminuição a longo prazo das taxas de infecção e transmissão da doença. (MARIANI, 2017)

2.7. Diagnóstico

O câncer anorretal à semelhança do colo uterino, também é precedido por um estágio pré-canceroso, a chamada neoplasia intra-epitelial anal (NIA), também chamada lesão intra-epitelial escamosa anal (ASIL), que, dependendo da atipia encontrada no exame citológico ou das anormalidades teciduais encontradas no exame histopatológico serão classificadas em lesões de baixo grau (LSIL) ou de alto grau (HSIL). A transformação maligna no canal anal depende, também do mesmo modo que no colo uterino, da integração dos genes E6 e E7 do HPV oncogênico ao

genoma do hospedeiro, à persistência da infecção, à baixa de imunidade celular e consequente expressão das proteínas E6 e E7, que inibem as proteínas p53 e pRB da célula hospedeira, “disparando” o ciclo celular. (COUTINHO, 2006; CHAVES,2011; SERRA,2014; ROBERTS, 2017).

Da mesma forma que a aplicação das técnicas de rastreamento em ginecologia permitiu diminuir a incidência do carcinoma do colo uterino, é de se esperar que a aplicação de técnicas de rastreamento semelhantes em proctologia possa também reduzir a incidência do carcinoma invasivo do canal anal, pela detecção das lesões pré-malignas. (ROBERTS, 2017)

2.7.1 Citologia anorretal

A citologia por escovado do canal anal é um método de fácil execução por qualquer profissional de saúde, sem necessidade de anuscópio, sendo muito semelhante àquela já realizada para a coleta de citologia do canal cervical das mulheres, embora ainda não exista um consenso quanto à técnica que deve ser usada para a coleta com esfregaço, nem mesmo à sua periodicidade. Alguns trabalhos concluíram que a mesma deve ser feita cerca de quatro centímetros da borda anal, com movimentos de rotação, tomando cuidado para não tocar nas verrugas da margem anal, evitando assim a contaminação do canal anal (NADAL, 2009; CHAVES, 2011; ROBERTS, 2017).

Em seu estudo em 2006, Coutinho descreve uma técnica onde a citologia anal é feita através da coleta do material com uma escova apropriada, que é introduzida 5 cm no orifício anal e retirada com movimentos de rotação; após isso é feito um esfregaço em duas lâminas de vidro, que são identificadas adequadamente e fixadas imediatamente em álcool; as lâminas são encaminhadas para o laboratório para coloração de Papanicolau; alternativamente pode ser feito um lavado da escova e centrifugação do líquido. Vale ressaltar que Nadal e colaboradores (2009) concluíram que, ao comparar amostras coletadas para citologia oncótica anal com escovas introduzidas a 4 cm ou a 2 cm, a eficácia do teste é maior quando a escova foi introduzida mais profundamente.

A citologia anorretal também pode ser coletada guiada por anoscopia para visualização da zona de transformação, muito embora, em seu estudo de 2005, Vajdic e colaboradores concluíram que a citologia realizada às cegas é superior à biópsia colhida sob visão direta com auxílio do colposcópio e ácido acético (CHAVES, 2011).

Alguns autores postulam que a citologia anal seja um método mais aplicável que a colposcopia para diagnóstico de lesão induzida e seguimento destes pacientes, devendo ser usada de forma ampla e irrestrita em todos os pacientes de risco (ARAIN et al., 2005; PANTHER et al., 2004; PALEFSKY et al., 1997).

2.7.1.2 Classificação citológica

Uma vez realizada a coleta, o patologista avaliará a qualidade da amostra identificando a quantidade e a qualidade das células presentes (percentagem de células glandulares/transicionais) e classificará do mesmo modo que classifica um esfregaço cervical, pelo Sistema Bethesda adaptado para esfregaço anal: Condiloma, ASCUS, HSIL, LSIL. Já descrito anteriormente neste artigo de revisão. (SOLOMON, 2005)

2.7.2 Anuscopia de alta resolução

Também chamada de "Anuscopia Magnificada", ou, "Colposcopia Anal", esse exame consiste em examinar o canal anal e a região perianal com o auxílio de um aparelho (lupa ou colposcópio) que permita aumentar a imagem na tentativa de identificar as lesões displásicas, que são então biopsiadas. A técnica consiste em avaliar a junção escamo-colunar, canal anal e região perianal, introduz-se um aparelho, chamado anuscópio, no ânus com auxílio de uma lubrificação por lidocaína, após isso é instilada solução de ácido acético a 3% no canal anal. Depois da aplicação do ácido, utiliza-se colposcópio com aumento de 6 a 70 vezes, a fim de visualizar a "zona de transformação" do epitélio colunar do reto inferior (origem endodérmica) para o epitélio escamoso do canal anal (origem ectodérmica),

procurando pelas mesmas lesões que os ginecologistas descrevem na colposcopia, áreas de aspecto acetobranco, mosaicos etc. (COUTINHO, 2006; ROBERTS, 2017).

Essas alterações estão relacionadas à coagulação reversível das proteínas nucleares e citoqueratinas, e, portanto, o efeito do ácido acético depende da quantidade de proteínas nucleares e citoqueratinas no epitélio, sendo assim mais intenso nas áreas de neoplasia intra-epitelial, que apresentam uma maior densidade de células com núcleos (SELLORS, 2003).

A seguir, é possível refinar o exame aplicando-se uma solução iodo-iodetada para fazer o teste de Schiller ou teste do iodo; as células normais, ricas em glicogênio, captam mais o iodo, aparecendo de cor castanho escura ou preta, enquanto as áreas mais doentes, sugestivas de neoplasias intra-epiteliais, aparecem claras ou de cor mostarda, por não captar ou captar mal o iodo. (ROBERTS, 2017)

Segundo Coutinho (2006), exames alterados têm sido demonstrados em número elevado de pacientes nos grupos de risco. Em relação à precisão, a citologia anal tem uma sensibilidade semelhante à sensibilidade da citologia cervical, baixa, porém cumulativa, ou seja, a repetição de dois exames em intervalo de seis meses eleva os resultados. De maneira diferente à da ginecologia, a conduta proposta é valorizar qualquer atipia encontrada (ASCUS, LSIL, HSIL) e encaminhá-las imediatamente para anoscopia de alta resolução e biópsia.

Tanto a citologia como a anoscopia de alta resolução são testes simples, pouco invasivos, que poderiam ser aplicados aos pacientes em risco aumentado para carcinoma de células escamosas do canal anal. A aceitação depende de um bom esclarecimento aos pacientes por parte dos profissionais de saúde envolvidos e também de campanhas de saúde pública.

2.7.2.1 Classificação anuscópica:

A classificação anuscópica é baseada na classificação colposcópica existente recomendada pela Federação Internacional De Patologia Cervical E Colposcopia (IFCPC) de 2011(TATTI, 2013), respeitando as características locais da região anal.

a) epitélio acetobranco (EAB): epitélio que se torna esbranquiçado após aplicação de solução de ácido acético devido à alta densidade de núcleos numa mesma área.

b) mosaico: alteração colposcópica na qual há neoformação vascular com padrão de linhas e divisões em redor de blocos de EAB.

c) pontilhado: aspecto colposcópico no qual os capilares são observados de forma vertical, num desenho de pontilhado entre blocos de EAB.

d) condiloma: grupamento de pequenas papilas de base única. Indica infecção por HPV.

e) erosão: área de epitélio desnudo. Possivelmente um epitélio anormal.

f) vasos atípicos: vasos se apresentam de forma irregular, com curso interrompido abruptamente, mudando de calibre e direção. É indicativo de lesão de alto grau.

(TATTI, 2013)

2.7.3 Pesquisa de DNA HPV

O DNA HPV está presente em 90% dos canceres anais. A grande maioria dos HPV's encontrados nessas lesões são do tipo 16 e 18. (SHWEA, 2016)

Pesquisa do DNA HPV é sensível, contudo tem uma taxa de falso negativo de 15% de acordo com o estudo de Gonzalez-Bosquet (2016) que teve um valor preditivo positivo de 85%. Assim, esta pesquisa deve ser complementada tanto com citologia quanto com anoscopia e biopsia das lesões (ROBERTS, 2017).

2.7.4 Histologia

O sistema BETHESDA é aplicado tanto para a citologia quanto para a histologia. As lesões suspeitas devem ser biopsiadas, após infiltração anestésica local, e o patologista vai dar como resultado:

- Normal
- LSIL histológico ou neoplasia intra-epitelial anal de baixo grau (NIA 1).
- HSIL histológico ou neoplasia intra-epitelial anal de alto grau (NIA 2ou3) (COUTINHO, 2006; SOLOMON, 2005). A descrição de como são as lesões, já foi exposta anteriormente nesta revisão.

2.8. Tratamento

Há diversos tratamentos para a infecção anal pelo papilomavírus humano. Os mais comuns são as medicações tópicas (podofilina, ácido tricloroacético e 5-fluorouracil), os imunomoduladores (imiquimode, resiquimode e interferon) e os procedimentos cirúrgicos (ablação elétrica, LASER, crioterapia e excisão cirúrgica) (ROBERTS, 2017).

A escolha do tratamento deve ser pautada no número, no tamanho, na morfologia e localização das lesões, no custo do tratamento, na conveniência para o doente e nos efeitos adversos, devendo-se levar em conta a gestação, o estado imune do paciente e a experiência clínica do profissional (MARIANELLI, 2011).

Dentre as medicações de uso tópico, o ácido tricloroacético (ATA) é eficaz em lesões de mucosa, porém tem limitações em pele queratinizada, onde a aplicação provoca ardor intenso. O 5-fluorouracil (5-FU), apesar da eficácia, causa desconforto, inflamação e, por ser teratogênico, deve ser evitado em gestantes (NADAL, 2004; ROBERTS, 2017). Segundo MARIANELLI (2011), cremes à base de 5-FU não são mais recomendados devido aos seus efeitos colaterais e sua comprovada teratogenia.

Segundo Nadal (2004), o uso da podofilina é padronizado e seguro, todavia, não deve ser aplicado em mucosas, pois pode ser tóxico, se absorvido, nem utilizado em gestantes, pelo efeito teratogênico. Em doentes imunodeprimidos com verrugas grandes e multicêntricas o tratamento tópico geralmente falha e a fulguração é o tratamento de escolha por minimizar a perda tecidual.

Agentes da família da imidazoquinolina como o imiquimode e o resiquimode, medicações tópicas imunoterápicas e imunoestimulantes, atuam pela indução da secreção de citocinas pelos monócitos e macrófagos (interferon-alfa, interleucina-12 e fator de necrose tumoral-alfa). A melhora da imunidade local e a indução da imunidade celular controlam as doenças provocadas por vírus, incluído o HPV (NADAL, 2004). Segundo Manzione e colaboradores (2010), o imiquimode age através da redução qualitativa (diminuição de cepas mais virulentas) e quantitativa (redução do número dos tipos infectantes que coexistem) do HPV, diferente das outras formas de tratamento que não são imunomoduladoras. Embora a eficácia da medicação e sua melhor indicação venham sendo muito estudadas, não há padronização na literatura nem estudos prospectivos controlados, e com amostras homogêneas, com grau de evidência necessário para justificar seu uso como primeira linha no tratamento das lesões clínicas induzidas pelo HPV. Aliado a isso, o custo ainda é elevado em relação a outros esquemas tópicos.

Alguns estudos comparando técnicas ablativas (cirurgia e infravermelho) com o imiquimode, como primeira opção de tratamento, mostraram maior tempo livre de doença com o imunomodulador. Já, comparando o tratamento tópico convencional (podofilina) com o imiquimode, observou-se a mesma efetividade em relação ao índice de cura, porém, com maior custo do segundo (MANZIONE et al, 2010; ROBERTS, 2017).

O uso do interferon injetável pode ser considerado em alguns casos, mas seu uso rotineiro não é recomendado devido aos efeitos colaterais e ao elevado custo (MARIANELLI, 2011).

Muitas vezes, o intuito do tratamento químico não é apenas eliminar os condilomas, mas diminuí-los em número e volume, facilitando a ressecção cirúrgica,

além de reduzir a taxa de recidivas. A ablação cirúrgica (eletrocoagulação, excisão, laser terapia) controla a doença. (NADAL, 2004).

Em relação à crioterapia, MARIANELLI (2011) relata que seu emprego mostrou uma eficácia variando entre 79 a 88% na erradicação das lesões e taxas de recidiva entre 25 a 39%, necessitando em média duas a três aplicações. Não há grandes estudos multicêntricos comparando crioterapia com outros métodos, mas foram descritas respostas semelhantes comparando-a com podofilina, imiquimode, ATA e eletrocauterização. Dentre as vantagens do método, cita-se a segurança, a simplicidade de aplicação, o uso tanto dentro quanto fora do canal anal, inclusive durante a gestação. O desconforto provocado é leve, dispensando anestesia e permite utilização ambulatorial sem maiores dificuldades. A cicatrização geralmente se faz em uma a duas semanas, com mínima formação de tecido cicatricial. Entretanto, máculas hipocrômicas podem ocorrer devido à sensibilidade dos melanócitos ao frio e à maior resistência do tecido conjuntivo. O agente criogênico mais utilizado é o nitrogênio líquido (182 °C negativos), que é aplicado com sondas metálicas ou com dispositivos de crio-spray. Infelizmente, requer estrutura relativamente cara para acondicionamento e aplicação. (MARIANELLI, 2011).

3. Relação entre lesões anais e lesões cervicais

A infecção pelo HPV, como já mencionada anteriormente, é a principal causa de câncer de colo uterino, sendo também um dos fatores associados ao aumento na incidência de câncer do canal anal. Essa informação é de grande relevância clínica e muitos estudos sugerem um aumento significativo do risco de câncer em ânus, vagina e vulva após o diagnóstico de neoplasia cervical, com comprovada associação entre as duas enfermidades (ROBISON et al, 2015; GAUDET et al, 2014; GIACCIO et al, 2013; SERRA et al, 2012; CAPOBIANGO et al, 2009; EDGREN, 2007; HERNANDEZ, 2005; EVANS, 2003; CRONIN, 2016; GOODMAN, 2008; SIMPSON JR, 2016).

Em estudo realizado em 2015, Heráclio e colaboradores, encontrou entre as mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau, 15,6% delas tinham lesão intra-epitelial anal. Eles concluíram que os mesmos fatores que contribuem

para o desenvolvimento da neoplasia cervical contribuam também para o desenvolvimento da neoplasia anal, em função das similaridades embriológicas, anatômicas e epidemiológicas existentes entre as regiões (HERNANDEZ, 2005). Segundo eles, a identificação de NIA grau 2 e 3 em seu estudo demonstra a importância do rastreamento das lesões precursoras de câncer de canal anal em pacientes com lesões cervicais.

Alguns estudos demonstraram que a probabilidade de as mulheres com HPV ginecológico terem o vírus no ânus é de 3-5 vezes mais alta do que na ausência de infecção no colo do útero (SERRA et al, 2012; CAPOBIANGO et al, 2009).

Segundo Carvalho (2012), essa associação entre infecções genitais e anais, aparecem em até 60% das mulheres com lesões cervicais e vulvovaginais, e sugere que a forma de rastreamento pelo esfregaço deve ser oferecida às portadoras de lesão HPV induzidas na região genital.

Serra e colaboradores (2012) e Hernandes e colaboradores (2005) descrevem que geralmente os tipos de HPV são similares nas regiões do cérvix e ânus, muito embora tipos distintos possam ser encontrados nessas regiões (CAPOBIANGO et al, 2009).

Através dos resultados de sua pesquisa, Giaccio e colaboradores (2013) apoiam a hipótese de que a mucosa anal seria um reservatório de HPV, que pode ser uma fonte de reinfecção do colo do útero, sugerindo que a transmissão do vírus da mucosa anal para cervical ou vice-versa possa ser decorrente de questões anatômicas, como proximidade do orifício anal e hábitos de higiene pessoal.

Simpson JR (2016) mostrou pela primeira vez associação significativa entre o hábito de higiene pessoal e o carreamento de vírus da região vulvo-vaginal para a região anal.

III REFERÊNCIAS

ALBRING, L.; BRENTANO, J.E.; VARGAS, V.R.A. **O câncer do colo do útero, o Papilomavírus Humano (HPV) e seus fatores de risco e as mulheres indígenas.** Guarani: estudo de revisão. RBAC, v.38, n. 2, p. 87-90, 2006.

ARAIN, S. *et al.* **The anal pap smear: cytomorphology of squamous intraepithelial lesions.** Cytojournal, v.2, p.4, 2005.

BANSAL, A.; SINGH, M. P.; RAI, B. **Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem.** Int J Appl Basic Med Res, v.6, n.2, p. 84–89, Apr./Jun, 2016.

BONILHA, J.L. *et al.* **Incidência de HPV em colo do útero de gestantes HIV positivas atendidas no Hospital de Base de São José do Rio Preto, SP.** Einstein são Paulo, v.7, n.3, p. 334-40, 2009.

BURCHELL, A.N. *et al.* **Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of Young women in Montreal, Canada.** Am J Epidemiol. v.163, n.6, p.534-43,2006.

CAMARA, G. N. N. L. *et al.* **Os papilomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico.** Universitas Ciências da Saúde, v.1, n.1, p. 149-158, 2003.

CAPOBIANGO, A.; SILVA FILHO, A.L.; NUNES, T.A. **Diagnóstico de HPV anal em mulheres com NIC: Prevenção de câncer do ânus?** Rev bras. Coloproctol, Rio de Janeiro, v.29, n.4, Oct./Dec, 2009.

CARVALHO, J.J.M. (Org.) **Atualização em HPV: abordagem científica e multidisciplinar.** 2.ed. São Paulo: Instituto Garnet, 2012.

CASTRO-VÁSQUEZ, M. C.; ARELLANO-GÁLVEZ, M. C. **Acceso a La información de mujeres con VPH, displasia y câncer cervical in situ.** Salud Pública de México, Cuernavaca, v. 52, p. 207-212, 2010.

CHAVES, E. *et al.* **A citologia na prevenção do câncer anal.** FEMINA, v.39, n.11, novembro, 2011.

Coffey, K. Lifestyle and reproductive risk factors associated with anal cancer in women aged over 50 years. British Journal of Cancer, v.112, p.1568–1574, 2015.

COUTINHO, J.R.H. **Rastreamento de lesões pré-neoplásicas do ânus, citologia anal e anoscopia de alta resolução: novas armas para prevenção.** Rev Col Bras Cir, v. 33, n. 5, Set -Out, 2006.

Cronin, B. et al. Evaluation of anal cytology and dysplasia in women with a history of lower genital tract dysplasia and malignancy. *Gynecol Oncol*, v.141, n3, p.492–496, June, 2016.

DE VILLIERS, E.M. et al. **Classification of papillomaviruses**. *Virology*, v. 324, n.1, p. 17-27, 2014.

DÔRES, G.B. **HPV na genitália feminina. Manual e guia prático de cirurgia de alta frequência**. 1ª Ed. São Paul: Multigraf editora Ltda, 1994.

EDGREN, G.; SPARÉN, P. **Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study**. *Lancet Oncol* v. 8, p. 311–16, 2007.

EGAWA, N. et al. **Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia**. *Viruses*, v.7, p. 3863-3890, 2015.

EVANS, H. S. et al. **Second primary cancers after cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer in Southeast England**. *Gynecologic Oncology*, v.90, p. 131–136, 2003.

FERRAZ, L.C.; SANTOS, A.B.R.; DISCACCIAT, M.G. **Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos**. *J Health Sci Inst*, v. 30, n.2, p. 107-11, 2012.

Gaudet, M.; Hamm, J.; Aquino-Parsons, C. **Incidence of ano-genital and head and neck malignancies in women with a previous diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia**. *Gynecologic Oncology*, v. 134, p. 523–526, 2014.

GIACCIO, S.C.R.M. **Frequência de alterações citológicas anais em pacientes com citologia cervical normal**. *Diagn. Tratamento*, v.18, n.1, p.5-9, jan./mar., 2013.

GIRALDO, P. et al. **Prevalence of anal squamous intra-epithelial lesion in women presenting genital squamous intra-epithelial lesion**. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v. 142, n.1, p. 73-5, 2009.

Giuliano, A. R. et al. EUROGIN 2014 Roadmap: Differences in HPV infection natural history, transmission, and HPV-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*, v. 136, n.12, p. 2752–2760, June, 2015.

Goodman, M.T. et al. Acquisition of Anal Human Papillomavirus (HPV) Infection in Women: the Hawaii HPV Cohort Study. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 197, p.957–66, 2008.

HERÁCLIO, S.A. et al. **Prevalência da lesão HPV induzida em canal anal de mulheres com neoplasia intraepitelial cervical 2 e 3: um estudo de corte transversal**. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v.37, n.10, p. 480-5, 2015.

HERNANDEZ, B. Y. et al. **Anal Human Papillomavirus Infection in Women and Its Relationship with Cervical Infection**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v. 14, n.11 Pt 1, p. 2550–2556, November, 2005.

Tipos de câncer: colorretal. Instituto nacional do câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>> Acesso em: 10 ago. 2017.

JACYNTHO, C.; GIRALDO, P. **A Importância do exame citoanuscópicosob visão ampliada para o diagnóstico das neoplasias intra-epiteliais anais em pacientes com neoplasias intra-epiteliais genitais.** Rev. Bras. Ginecol.Obstet. Rio de Janeiro, v. 27, 2005.

LAW, C. L. et al. **Anal intercourse: a risk factor for anal papillomavirus infection in women?** GenitourinMed, v. 67 p.464-468, 1991.

LESZCZYSZYN, J. et al. **Anal Warts (Condylomata Acuminata) – Current Issues and Treatment Modalities.** adv clin Exp Med, v. 23, n. 2, p. 307–311, 2014.

LIMBERGER, A. et al. **Aspectos imunológicos da infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV).** Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 33, n. 1, p. 111-122, jan./jun. 2012.

MANZIONE, C.R.; FORMIGA, F.B.; NADAL, S.R.**Uso de Imiquimode Tópico no Tratamento da Infecção Anal pelo Papilomavírus Humano.** RevbrasColoproct, v. 30, n. 1, p. 92-4, 2010.

MARIANI, L. et al. **Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine.** Int J Gynecol Obstet, p. 1–8, 2017.

MARIANELLI, R.; NADAL, S.R. **Infecções anais pelo papilomavírus humano, crioterapia e crioimunologia.** Rev bras Coloproct, v. 31, n.1, p. 94-97, 2011.

MEISEL, A.; FORTIN, R.; ROY, M. **Condilomatous lesions of the cervix. II Cytologic, ColposcopicandHistopatologic Study.** ActaCytol, 1981.

MOSCICKI, A. et al. **Risk Factors for Abnormal Anal Cytology in Young Heterosexual Women.** Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, v. 8, p. 173–178, February, 1999.

MUÑOZ, N. et al. **International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.** N Engl J Med, v.348, n.6, p. 518-27, 2003.

NADAL, L.R.M.; NADAL, S.R. **Indicações da Vacina Contra o Papilomavirus Humano.** RevbrasColoproct, v. 28, n. 1, p.124-126, 2008.

NADAL, S.R., MANZIONE, C.R., HORTA, S.H.C.; CALORE, E.E. **Sistematização do Atendimento dos Portadores de Infecção Perianal pelo Papilomavirus Humano (HPV).** RevbrasColoproct, v. 24 n. 4 p. 322-328, 2004.

NADAL, S.R.; MANZIONE. C.R. **Rastreamento e Seguimento dos Portadores das Lesões Anais Induzidas pelo Papilomavirus Humano como Prevenção do Carcinoma Anal.** Rev bras Coloproct, v. 29, n.2, p. 250-53, 2009.

ORIEL, J.D. **Natural history of genital warts.** Br.J.VenerDis. TROTTIER H,FRANCO EL. **The epidemiology of genital human papillomavirus infection.** Vaccine, v.24 p 1-15.4, 2006.

PALEFSKY, J. M.; RUBIN, M. **The Epidemiology of Anal Human Papillomavirus and Related Neoplasia.** ObstetGynecolClin N Am, v. 36, p. 187–200, 2009.

PALEFSKY, J.M. et al. **Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions.** J. Acquir. Immune Defic.Syindr. Hum. Retrovirol, v.14, p.415-422, 1997.

PANTHER, L.A. et al. **High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade analintraepithelialneoplasia and the impact of HIV serostatus.** Clin. Infect. Dis, v.38, p.1490-1492, 2004.

PIRES, A.R.; GOUVÊA, A.L.F. **O Papiloma vírus humano.** 2001.

REINA, J.C.; MUNOZ, G.I.N; SANCHEZ. **El estado del arte en las infecciones producidas por el virus del papiloma humano.** Colomb Med, v.39, p.7, 2008.

RÍO-OSPINA, L. D. et al. Multiple high-risk HPV genotypes are grouped by type and are associated with viral load and risk factors. Epidemiol. Infect, McMaster University Library, Fev. 2017

ROBERTS, J.R.; SIEKAS, L.L.; KAZ, A.M. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. World J Gastrointest Oncol, v.9, n.2, p. 50-61, 2017.

ROBISON, K. et al. **Anal Cytology and Human Papillomavirus Genotyping in Women With a History of Lower Genital Tract Neoplasia Compared With Low-Risk Women.** Obstet Gynecol, v. 126, n. 6, p.1294–1300, 2015.

ROTELI-MARTINS, C.M. et al. **[Association between age at first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection: results of a Brazilian screening program].** Rev Bras Ginecol Obstet, v. 29, n.11, p. 580-7, 2007.

SOLOMON, D.; NAYAR, R. Sistema Bethesda para citopatología cervicovaginal – definiciones, criterios e notas explicativas. 2. Ed. Revinter, 2005.

SCHOLEFIELD, J.H. et al. **Anal colposcopy and the diagnosis of anal intraepithelial neoplasia in high-risk gynecologic patients.** Int J Gynecol Cancer, v. 4, p. 119-26, 1994.

SELLORS, J.W.; SANKARANARAYANAN R. et al. **Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical. Manual paraprincipantes.** International Agency for Research on Cancer, Lyon (FR), 2003/ 4 – [cited 2005 Out 1].

SERRA, F. O. et al. **Avances en el diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer de ano.** Rev Argent Coloproct, v.23, p.121–74, 2012.

SERRA, F.; NAVES, A. Câncer anal: lesões precursoras y câncer temprano. Considerações sobre terminologia, diagnóstico y terapêutica. Rev Méd RosaRio, v. 80, p. 21-32, 2014.

SHIRASAWA, H. et al. **Transcriptional differences of the human Papillomavirus type 16 genome between precancerous lesions and invasive carcinomas.** J.Virol, v. 62, p.1022, 1988.

SIMPSON JR, S. et al. Front-to-back & dabbing wiping behaviour post-toilet associated with anal neoplasia & HR-HPV carriage in women with previous HPV-mediated gynaecological neoplasia. Cancer Epidemiol, v.42, p.124-32, Jun, 2016.

SHWEA, M.M. et al. Determination of Oncogenic Human Papillomavirus (HPV) Genotypes in Anogenital Cancers in Myanmar. Acta Med. Okayama, v. 70, n. 2, p. 103-110, 2016.

SILVEIRA, L.M.S. et al. **Gestação e papilomavírus humano: influência da idade materna, período gestacional, número de gestações e achados microbiológicos.** Rev Bras Anal Clin, v. 40, n.1, p.43-7, 2008.

TATTI, S.; BORNSTEIN, J.; PRENDIVILLE, W. Colposcopy: A global perspective: Introduction of the new IFCPC colposcopy terminology. Obstet Gynecol Clin North Am, v.40, p.235–250, 2013.

TCHERNEV, G. **Sexually transmitted papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment options.** AnBrasDermatol, v.84, n.4, p.377-89, 2009.

TORRES NETO, J.R.; PRUDENTE, A.C.L.; SANTOS, R.L. **Estudo demográfico do câncer de canal anal e ânus no estado de Sergipe.** RevbrasColoproct, v. 27, n.2, p.190-195, 2007.

TSAI, T.F. et al. **Prevalence status and association with human papilloma virus of anal squamous proliferative lesions in a patient sample in Taiwan.** Sex Transm Dis, v.35, n.8, p.721-4, 2008.

VAJDIC, C.M. et al. **Blind sampling is superior to anoscope guided sampling for screening for anal intraepithelial neoplasia.** Sex Transm Infect, v.81, n.5, p.415-418, 2005.

VINHAES, F.C. **Estudo em pacientes com câncer de mama, câncer de colo uterino e portadores do papiloma vírus humano (HPV), sob o efeito da bleomicina em cultura temporária de linfócitos.** Universidade de Brasília – Faculdade de Ciências da Saúde, 2000.

ZUR HAUSEN, H. **Humanpapillomavirus in thepathogenesisofanogenital câncer.** Virology, v.184, p. 9-13,1991.

IV NORMAS PARA PUBLICAÇÃO



Orientações aos Autores

Os manuscritos para publicação nas seções “Artigo Original”, “Artigo de Revisão”, “Atualização Terapêutica”, “Educação Médica” e “História da Medicina” devem ter até 16 laudas (1500 caracteres sem espaço), incluindo as referências que devem limitar-se até 30 e excluindo ilustrações. Os artigos das seções “Relato de Caso”, “Comentários ou Ponto de Vista” devem ter até 8 laudas, incluindo ilustrações e referências que devem limitar-se até 15.

A Seção de “Imagem” deve ter até 3 laudas, incluindo a figura e as referências que devem limitar-se até 5; Carta aos editores: Recomenda-se o tamanho máximo de 4000 caracteres (com espaço), Para os comunicados das instituições mantenedoras recomenda-se o tamanho máximo de 8000 caracteres (com espaço). A RMMG reserva-se o direito de recusar artigos acima desses limites.

Para os trabalhos resultados de pesquisas envolvendo seres humanos, deverá ser encaminhada uma cópia do parecer de aprovação emitido pelo Comitê de Ética reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), segundo as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde - CNS/466/2012, e para os manuscritos que envolveram apoio financeiro, este deve estar explícito claramente no texto e declarados na carta de submissão a ausência de qualquer interesse pessoal, comercial, acadêmico, político ou financeiro na publicação do mesmo.

Os manuscritos são submetidos por meio do SGP-Sistema de Gestão de Periódicos, no site da RMMG www.rmmg.org inserindo o original e suas respectivas ilustrações, anexos e apêndices; Parecer do Comitê de Ética, quando houver; e carta de submissão do manuscrito ([Copyright](#)), indicando a sua originalidade, a não submissão a outras revistas, as responsabilidades de autoria, a transferência dos direitos autorais para a revista em caso de aceitação e declaração de que não foi omitido qualquer ligação ou acordo de financiamento entre o(s) autor(es) e companhias que possam ter interesse na publicação do artigo. O Copyright deverá ser assinado por todo(s) autor(es) digitalizado (arquivo pdf) e inserido no SGP.

Os manuscritos devem ter a seguinte estrutura e ordem:

- Nome(s) completo do(s) autor(es) acompanhado(s) de sua(s) respectivas(s) afiliação(ções), indicação da instituição onde o trabalho foi realizado, autor correspondente: nome e endereço eletrônico;

Obs. A instituição deverá ser indicada com até 3 níveis hierárquicos – do maior para o menor, e a indicação cidade, estado e país.

Ex.:

Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia. Belo Horizonte, MG – Brasil.

- Título em português e inglês;
- Indicação da seção na qual o trabalho deverá ser publicado;
- Palavras-chave e Keywords (três a dez), de acordo com Descritores em Ciências da Saúde-DECS da BIREME/OPAS/OMS versão do Medical Subject Headings (MeSH) do PUBMED) da National Library of Medicine, (<http://decs.bvs.br/>);
- Resumo (em formato semi-estruturado para os artigos originais) do trabalho em português, sem exceder o limite de 250 palavras. O resumo no formato semi-estruturado deverá ser adotado para os artigos da categoria “artigos originais”, compreendendo, obrigatoriamente, as seguintes partes, cada uma das quais devidamente indicada pelo subtítulo respectivo: Introdução; Objetivos; Métodos; Resultados; Conclusões.
- Abstract (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo para aquela língua;
- TEXTO estruturado de acordo com a tipologia do trabalho:
 - Artigo Original: Introdução e literatura, Material ou Casuística, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões;
 - Artigos de Revisão: Introdução, revisão da literatura, discussão ou comentários, conclusão;
 - Atualização Terapêutica: Introdução, revisão da literatura, discussão ou comentários,

conclusão;

- Relato de Caso: Introdução, descrição do caso, discussão, conclusão;
- Educação Médica: Introdução, desenvolvimento livre, conclusão;
- História da Medicina: Introdução, desenvolvimento livre; conclusão;
- Comentários , Ponto de Vista: Introdução, desenvolvimento livre; conclusão;
- Imagem: Apresentação da imagem, breve descrição e discussão do registro.

• **Agradecimentos** (opcional);

• **Referências** (de acordo com os “*Uniform Requirements for Manuscripts (URM)*” do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*- Estilo Vancouver, disponível em:

português: <<http://www.bu.ufsc.br/ccsm/vancouver.html>>

espanhol: <<http://www.enfermeriaecardiologia.com/formacion/vancouver.htm>>

inglês: <http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html>;

• **Ilustrações:** Tabelas e Figuras (conforme orientações do sistema de submissão SGP)

Para efeito de normalização adota-se o “*Uniform Requirements for Manuscripts (URM)*” do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*- Estilo Vancouver - disponível em: <<http://www.icmje.org/>>, em português: <http://www.icmje.org/recommendations/translations/portuguese_1999.pdf>

As referências citadas no texto são numeradas consecutivamente, na ordem em que são mencionadas pela primeira vez, mediante número arábico, sobrescrito, após a pontuação, quando for o caso, correspondendo às referências listadas no final do artigo, sem parênteses. As referências devem ser apresentadas de acordo com as normas “[Citing Medicine](#): the NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers, 2007, disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>>; versão em português disponível em: <<http://www.bu.ufsc.br/ccsm/vancouver.html#pseis>>.

Os títulos das revistas são abreviados de acordo com o “Journals Database” do PUBMED, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals>

ou no Portal de Revistas Científicas da BVS, BIREME/OPAS/OMS, disponível em: <http://portal.revistas.bvs.br/?lang=pt>

As abreviaturas dos títulos só têm ponto após a última palavra. Exs. Rev Med Minas Gerais.; N Engl J Med.;

As ilustrações são denominadas: TABELA (tabelas e quadros) e FIGURA (fotografias, gráficos e outras ilustrações). Dentro de cada categoria deverão ser numeradas sequencialmente durante o texto. Exemplo: (Tabela 1, Figura 1). Cada ilustração deve ter um título e a fonte de onde foi extraída. Cabeçalhos e legendas devem ser suficientemente claros

e compreensíveis sem necessidade de consulta ao texto. As referências às ilustrações no texto deverão ser mencionadas entre parênteses, indicando a categoria e o número da tabela ou figura. Ex: (Tabela 1, Figura 1). As fotografias deverão ser enviadas conforme as instruções do sistema e não devem ser incorporadas no editor de texto; podem ser em cores e deverão estar no formato JPG, em alta resolução (300 dpi) e medir, no mínimo, 10cm de largura (para uma coluna) e 20cm de largura (para duas colunas). Devem ser nomeadas, possuir legendas e indicação de sua localização no texto.

As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico decimal (metro, quilo, litro) ou seus múltiplos e submúltiplos. As temperaturas em graus Celsius. Os valores de pressão arterial em milímetros de mercúrio. Abreviaturas e símbolos devem obedecer padrões internacionais. Ao empregar pela primeira vez uma abreviatura, esta deve ser precedida do termo ou expressão completos, salvo se se tratar de uma unidade de medida comum.

Lista de checagem: recomenda-se que os autores utilizem a lista de checagem abaixo para certificarem-se de que toda a documentação está sendo enviada:

- Copyright - carta de submissão assinada (assinatura digital) por todos os autores;
- Declaração Conflito de interesses;
- Declaração de aprovação de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- Autores e afiliações;
- Resumo em português e palavras chaves;
- Abstract e Keywords;
- Texto (com citações numeradas por ordem de aparecimento indicadas por algarismos arábicos);
- Referências no estilo Vancouver numeradas em ordem de aparecimento das citações no texto;
- Ilustrações numeradas por tipo e ordem de aparecimento;

Os manuscritos devem ser enviados para: < www.rmmg.org >
Submissão de Manuscritos <
<http://www.sgponline.com.br/rmmg/sgp/?idioma=Portugu%EAs>>

V ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA DE LESÕES ANORRETAIS EM MULHERES COM LESÕES GENITAIS INDUZIDAS PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO

Milena Maurício Maia¹, Bruna Karoline Monteiro², Júlia Maria Gonçalves Dias³.

1. Acadêmica do curso de medicina da Universidade Federal de Sergipe. E-mail: brunakaroline2@hotmail.com
2. Acadêmica do curso de medicina da Universidade Federal de Sergipe. E-mail: milenamaiamed@gmail.com
3. Professora adjunta da disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do Curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. E-mail: julia.dias@globo.com

Endereço para correspondência:

Universidade Federal de Sergipe – UFS.

Rua Cláudio Batista. Bairro Santo Antônio.

CEP: 49060-100. Aracaju – Sergipe, Brasil.

Tel.: (79) 2105-1700.

Resumo

Objetivo: O presente trabalho pretende determinar a prevalência de anuscopias e citologias de região anorretal alteradas em pacientes portadoras de lesões genitais induzidas pelo papilomavirus humano (HPV). *Métodos:* Foi realizado um estudo do tipo corte transversal, observacional e descritivo em 72 pacientes portadoras de lesões genitais HPV induzidas, através da coleta de citologia anorretal e anuscopia, feitas na mesma consulta. Para a coleta citológica foi utilizada uma escova de coleta endocervical, sendo consideradas citologias alteradas aquelas onde o esfregaço continha coilócitos, sugestivos da presença do HPV. Para realizar a anuscopia, as pacientes realizaram um preparo prévio e, em seguida, introduzimos um anuscópio com o auxílio de xilocaína em gel e aplicamos ácido acético a 3%. As pacientes que apresentavam áreas atípicas a anuscopia eram agendadas para biópsia de canal anal. Foram coletadas as seguintes variáveis: idade, procedência, número de gestações, número de partos, tipo de lesão genital, resultado da anuscopia, resultado da citologia. *Resultados:* O achado mais frequente nas anuscopias foi o epitélio acetobranco (EAB) em 43(56,9%). O achado citológico mais frequente foi coilocitose 33(45,8%) e houveram 6(8,3%) biopsias com alterações cito arquiteturais do HPV. Não foi observada associação entre os achados citológicos e anuscópicos, valor de P 0,7. *Conclusões:* houve uma prevalência significativa de anuscopias alteradas nas pacientes com lesão cervical. Não houve associação estatisticamente significativa.

Palavras-chave: câncer anal, papillomaviridae, neoplasia intra-epitelial anal.

Abstract

Propose: This study aims to determine the prevalence of anoscopies and anal cytology altered in patients with cervical lesions induced by HPV, in order to bring relevance to the adoption of such tests routinely in patients with cervical lesions. **Methods:** A cross-sectional, observational, and descriptive study was conducted in 72 patients with cervical lesions by anal cytology and anoscopy exams, made in the same query. For cytological collection, we used an endocervical brush, being considered altered cytology those where the smear contained koilocytes, suggestive of the presence of HPV. To perform anoscopy, the patients underwent a previous preparation and then introduce anoscope with the aid of lidocaine gel and applied at 3% acetic acid. The patients with atypical areas anoscopy were scheduled for anus biopsy. The following variables were collected: age, location, number of pregnancies, number of births, type of injury, the result of anoscopy, the result of cytology. **Results:** The most frequent finding in the anoscopies was the acetowhite epithelium (EAB) in 43 (56.9%). The most frequent cytologic finding for koilocytosis was 33 (45.8%) and there were 6 (8.3%) HPV cytoarchitectural biopsies. There was no association between cytological and anoscopic findings, 0.7. **Conclusions:** there was a significant prevalence of altered anoscopies in patients with cervical lesion. There was no statistically significant association.

Keywords: anal cancer, papillomaviridae, cervical intraepithelial neoplasia.

INTRODUÇÃO

O papiloma vírus humano (HPV) constitui um grupo heterogêneo de vírus pertencente à família Papovavíridae, com reconhecido potencial de indução tumoral infectando os epitélios escamosos, queratinizados ou não^{1,2,3}.

As estimativas mundiais indicam que 20% dos indivíduos sadios estão contaminados com papilomavirus humano (HPV). A maior parte das infecções é assintomática, e o principal ônus dessa infecção é o câncer cervical. Estima-se, ainda, que surjam 600.000 casos novos por ano, dos quais 70% ocorrem em países em desenvolvimento, e que está associado a 90% dos carcinomas espinocelulares (CEC) anais. Além disso, acredita-se que tenha provocado 260 mil mortes ao redor do mundo, em 2005, sendo a causa mais comum da letalidade por câncer em países em desenvolvimento^{4,5}

Entre os fatores de risco para a infecção por HPV estão o número de parceiros sexuais⁶, o consumo do cigarro⁷, estando as mulheres jovens sexualmente ativas como o grupo com as taxas mais altas de prevalência da infecção viral, entre 50 e 80% após dois a três anos do início da atividade sexual^{8,9}

A relação entre o câncer de colo do útero e o papilomavírus humano já é bastante conhecida, no entanto, além do câncer cervical, vários outros tipos de cânceres são conhecidos por estarem associados com HPV, entre eles o câncer de pênis, orofaringe, vulva, vagina e ânus, destacando-se este último por sua crescente incidência^{10,11}.

O DNA HPV está presente em 90% dos cânceres anais.¹² Pesquisa do DNA é sensível, esta pesquisa deve ser complementada tanto com citologia quanto com anoscopia e biópsia das lesões. A citologia anal, a anoscopia e a biópsia, configuram os melhores métodos de diagnóstico das lesões anais, sendo também testes simples, pouco invasivos e de baixo custo¹³.

Pela comprovada associação entre as lesões anais e as lesões cervicais^{14,15,16,17,18,19,20} e devido ao aumento da incidência da infecção anal pelo HPV na população sexualmente ativa, foi proposto um estudo transversal, a fim de conhecer melhor o comportamento desta doença e contribuir para ações voltadas à apresentação e seu controle. Os autores têm como objetivo determinar a prevalência de anoscopias e citologias do canal anal alteradas em pacientes portadoras de lesões genitais induzidas pelo HPV.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo do tipo corte transversal, observacional, descritivo realizado no Ambulatório de Patologia Cervical do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Os critérios de inclusão contemplaram pacientes com lesão genital induzidas pelo HPV, ou lesão genital sem pré-câncer com infecção por HPV confirmado ou câncer genital. Foram consideradas elegíveis 72 pacientes que possuíam lesões genitais induzidas pelo HPV e aceitaram participar da pesquisa assinando o termo de consentimento livre e esclarecido, as mesmas foram submetidas a dois exames: a citologia anal e a anoscopia. Se a anoscopia fosse alterada ou a citologia a paciente era encaminhada a biópsia de canal anal.

Para a coleta citológica foi utilizada uma escova de coleta endocervical previamente umedecida em soro fisiológico. A escova foi introduzida cerca de quatro centímetros dentro do canal anal e feito um giro de 360 graus para esfoliação da mucosa anal. O material foi depositado em lâminas de coleta citológica, mergulhados em tubos próprios contendo álcool a 70% e corados pelo método de Papanicolaou. Foram consideradas citologias alteradas aquelas onde o esfregaço continha colócitos, sugestivos da presença do HPV.

Para realizar a anoscopia, as pacientes realizaram um preparo prévio três horas antes do exame com Minilax® para o esvaziamento da ampola retal. A seguir introduzimos um anoscópio com o auxílio de xilocaína em gel e aplicamos ácido acético a 3%. O anoscópio era girado 360 graus enquanto se borrifava a mucosa anorretal com o ácido acético e visualizava-se a mucosa através de magnificação de 14 vezes com colposcópio. Após a aplicação do ácido acético a 3%, aplicamos solução de Schiller a 2% a fim de visualizar áreas iodo negativas. As pacientes que apresentavam áreas atípicas à anoscopia foram agendadas para biópsia de canal anal.

Nessa mesma consulta foi respondido um questionário, pelas mulheres que aceitaram participar da pesquisa, sendo coletadas as seguintes variáveis: idade, procedência, número de gestações, número de partos, tipo de lesão, resultado da anoscopia e resultado da citologia. Para a análise estatística foram confeccionadas tabelas de distribuição de frequência e realizados testes de associação de variáveis utilizando X^2 de Mantel- Haenszel.

Este estudo faz parte do projeto de iniciação científica desenvolvido no ambulatório de Patologia Cervical iniciado em julho de 2014. O n apresentado refere-se a todas as pacientes que foram elegíveis para participar do estudo desde o início do mesmo.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética da Universidade Federal de Sergipe sob o número do CAAE 45452915.0.0000.5546.

RESULTADOS

Foram realizadas 72 anuscopias com coleta de citologia anal no período de agosto de 2014 até agosto de 2017. Em relação as características das pacientes, a faixa etária mais frequente encontrada foi de maiores de 30 anos com 38 (52,7%) pacientes. A média de idade foi de 32,7 anos com desvio padrão de 10,4. A procedência mais frequente foi a capital com 46 (63,9%) dos casos (tabela 1).

Encontravam-se no menacme 64 (88,8%) pacientes. A variável gesta mais frequente foi entre a nuliparidade com 34 (47,2%) . 28 (38,8%) pacientes apresentaram mais de uma gestação . A patologia genital mais frequente de forma isolada foi lesão genital sem pré-câncer, mas com infecção por HPV confirmada 39 (54,1%). (Tabela 2).

O achado mais frequente das anuscopias foi o epitélio acetobranco (EAB) em 43 (56,9%), seguido de mosaico 5(6,9%). Houveram 20 (27,8%) de anuscopias negativas. O achado citológico alterado mais frequente foi a presença de coilocitose (alterações cito arquiteturais sugestivas de infecção viral) 33(45,8%). Houveram 35(48,6%) de citologias negativas. Entre as citologias houveram quatro casos de neoplasia intra-epitelial anal (NIA) (5,6%). Houveram 3 (4,1%) de biopsias negativas, 20 (27,7%) não realizadas pois as anuscopias foram negativas e 6 (8,3%) biopsias com alterações cito arquiteturais sugestivas de HPV. (Tabela 3).

Não houve significância estatística entre as citologias de região anorretal e anuscopias, valor de P 0,7. Porém, 26 (36,1%) exames concordaram na positividade e 11(15,3%) concordaram na negatividade. (Tabela 4).

Tabela 1 - Variáveis socioeconômicas de pacientes com lesões genitais.

IDADE:		
15-30	34	47,2%
31-60	38	52,7%
PROCEDÊNCIA:		
CAPITAL	46	63,9%
INTERIOR	24	33,3%
OUTROS	2	2,8%
ESTADOS		

Tabela 2 - variáveis gineco-obstétricas de pacientes com lesões genitais.

VIDA MENSTRUAL:		
MENOPAUSA	08	11,1%
MENACME	64	88,8%
PARIDADE:		
NULÍPARA	34	47,2%
PRIMIGESTA	10	13,8%
MULTÍPARA	28	38,8%
PATOLOGIA CERVICAL:		
CA DE COLO	1	1,4%
CONDILOMA	25	34,7%
HPV	14	19,4%
NIC I	16	22,2%
NIC II	9	12,5%
NIC III	7	9,7%

Tabela 3 - Distribuição de frequência das variáveis anuscopias, citologias e de biopsias do canal anal de pacientes com lesões genitais.

ANUSCOPIAS:		
CONDILOMA	1	1,4%
EAB	43	56,9%
EAB + MOSAICO	2	2,8%
LESAO ESPICULADA	1	1,4%
MOSAICO	5	6,9%
NEGATIVA	20	27,8%
PONTILHADO	3	4,2%
CITOLOGIAS ANAIS:		
NEGATIVA	35	48,6%
COILOCITOSE	33	45,8%

LSIL	04	5,6%
BIOPSIAS ANAIS:		
NEGATIVA	03	4,1%
BIOPSIA REALIZADA (ANUSCOPIA NEGATIVA)	NÃO 20	27,7%
SCHISTOSOMA MANSONI	02	2,7%
COLITE/RETITE	12	16,6%
HPV	06	8,3%

Tabela 4 - Associação entre citologias de região anorretal e anuscopias em pacientes com lesões genitais induzidas pelo papiloma vírus humano.

ANUSCOPIA			
CITOLOGIA	POSITIVA	NEGATIVA	Total
POSITIVA	26	9	35
Col%	50,00%	45,00%	48,61%
NEGATIVA	26	11	37
Col%	50,00%	55,00%	51,39%
TOTAL	52	20	72
Col%	100,00%	100,00%	100,00%

Chi-square - Mantel-Haenszel 0,1425 VALOR DE P 0,70

DISCUSSÃO

O papilomavírus humano (HPV) é o vírus responsável pela doença infecciosa do trato genital feminino, de transmissão sexual, mais prevalente entre as mulheres de vida sexual ativa. Segundo estudos, as mulheres jovens representam o grupo com as taxas mais altas de

prevalência da infecção pelo HPV^{6,21} e o fato de haver uma área do epitélio anogenital infectada, facilita a dispersão do vírus para as áreas adjacentes¹⁷.

Em nosso estudo, a média de idade das pacientes foi de 32,7 anos, caracterizando um perfil de adultas jovens em atividade sexual, em consonância com a literatura revisada. A maioria das pacientes era oriunda da capital do estado, e a grande maioria era nulípara variável que, segundo Reina e colaboradores (2008)⁷ não aparecem como fatores de associação clara com o risco de adquirir HPV. Contudo, o total de mulheres com pelo menos um filho foi maior em nossa pesquisa que o de nulíparas, o que corrobora com os achados de RÍO-OSPINA (2017)⁹ que diz que o número de partos está associado ao risco de contrair HPV, mas também depende do genótipo viral e, provavelmente, do comportamento sexual e métodos contraceptivos utilizados por essas mulheres.

Em estudo realizado em 2013 por Giaccio¹⁵ e colaboradores com 104 mulheres brasileiras houve uma importante associação entre lesões intraepiteliais cervicais e lesões intraepiteliais anais. Das 104 pacientes com lesão cervical, as mais frequentes foram as lesões intra-epiteliais de alto grau (49%) e lesões intra-epiteliais de baixo grau 48 (46,2%), sendo encontrada uma prevalência de 72% de lesões anais nas pacientes pesquisadas. Em nosso estudo encontramos que as anuscopias foram positivas em 55 (76,4%) pacientes, sendo o epitélio acetobranco o achado mais presente 43(56,9%). Entre as lesões cervicais encontradas, a mais comum foi condiloma com 25 (34,7%), seguido de HSIL 16 (22,2%). As lesões de baixo grau CERVICAL, LSIL, compreenderam um total de 16 pacientes (22,2%) mostrando a íntima relação entre os lesões cervicais e anais. Haja vista o canal anal e cérvix uterina tem as mesmas características embriológicas, patológicas e histológicas.²²

A histologia do canal anal é similar ao do trato genital inferior feminino. Em ambos, canal anal e colo do útero, existe uma zona de transformação entre o epitélio escamoso do revestimento externo e o revestimento interno das células colunar. Biologicamente, estas junções escamo-colunar são especialmente susceptíveis à infecção pelo vírus do papiloma humano²³. Até a própria classificação anuscópica de áreas de epitélio acetobranco, mosaico e pontilhado são adaptações da classificação colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC)²⁴. Por isso independente das pacientes terem coito anal ou não as mesmas foram examinadas através de anuscopias devido ao tropismo do vírus pelo epitélio do canal anal. Não consideramos a relação sexual anal como variável para o nosso estudo.

A prevalência significativa de lesões de canal anal em pacientes com lesões cervicais observada em nosso estudo e em vários outros reportados na literatura, sugere que a mucosa

anorretal seria um reservatório de HPV, que pode ser uma fonte de reinfeção do colo do útero e que a transmissão do vírus da mucosa anal para cervical ou vice-versa pode ser decorrente também de questões anatômicas, como proximidade do orifício anal e hábitos de higiene pessoal¹⁵.

A citologia anorretal foi alterada em 29(40,8%) dos esfregaços. Esse percentual foi maior que o relatado em uma amostra de 115 mulheres portadoras de NIC2 e NIC3, em que anormalidades citológicas foram identificadas em 22,6% dos casos.²⁵ Podemos atribuir essa diferença de achados citológicos positivos, à padronização da técnica de colheita da citologia anorretal. Haja vista, não há uma padronização universal de como deve ser feita a colheita citológica de forma efetiva, com perdas mínimas; cada serviço médico o faz da forma que julga ser a preconizada. Estudos têm demonstrado que a citologia anal tem uma alta sensibilidade (98%) para detecção de neoplasia intra-epitelial anal, porém uma baixa especificidade (50%) para predizer a severidade da lesão²⁵.

Os estudos de Heraclio, et al (2015)¹⁹ com mulheres brasileiras obtiveram achados parecidos com os nosso com relação as biopsias anais, em que muitas pacientes tiveram diagnostico histopatológico sugestivos de alterações cito arquiteturais pelo HPV.

Não houve significância estatística entre as citologias de região anorretal e anuscopias. Este fato se deveu provavelmente ao n reduzido necessitando de amostras maiores para a observação da associação ou não. Mesmo assim, nossos achados estão em consonância com os dados estudos de caso controle como o de scholefield e colaboradores (1994)²⁶, que utilizando grupo controle considerado sem doença mostrou consonância dos dados de anuscopias e citologias anais negativas. Embora não tenha sido observada associação significativa entre citologias e anuscopias tivemos uma concordância positiva entre 26(36,1%) pacientes e negativa entre 11(15,6%) pacientes.

CONCLUSÃO

A maioria das pacientes era de adultas jovens e provenientes da capital. Houve uma prevalência significativa de anuscopias alteradas nas pacientes examinadas. O achado mais frequente na anuscopia foi o epitélio acetobranco. A maioria das citologias foi positiva para a presença de colicitose. Não houve associação significativa entre citologias e anuscopias, mas foram concordantes como variáveis isoladas.

REFERÊNCIAS

1. Shirasawa, H. et al. 1988. Transcriptional differences of the human Papillomavirus type 16 genome between precancerous lesions and invasive carcinomas. *J.Virol.* 62:1022.
2. Zurhausen, H. Human papillomavirus in the pathogenesis of anogenitalcâncer. *Virology.* 184:9-13 (1991).
3. Dôres, G.B. 1994. HPV na genitália feminina. Manual e guia prático de cirurgia de alta freqüência. 1ª Ed. Multigraf editora ltda, São Paulo.
4. Nadal LRM; NadalSR. Indicações da Vacina Contra o Papilomavirus Humano. *RevbrasColoproct*, 2008;28(1): 124-126.
5. Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, Stigliano CM, Perino A. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Mar;136(3):258-265. doi: 10.1002/ijgo.12075. Epub 2017 Jan 14.
6. Albring L, Brentano JE, Vargas, VRA. O câncer do colo do útero, o Papilomavírus Humano (HPV) e seus fatores de risco e as mulheres indígenas. Guarani: estudo de revisão. *RBAC*, 38(2): 87-90; 2006.
7. Reina, J.C.; Munoz, G.I.N; Sanchez. El estado del arte en las infecciones producidas por el virus del papiloma humano. *Colomb Med.*, 39 (2008), pp.7.
8. Roteli-Martins Cm, LongattoFilho A, HammesLs, DerchainSfm, Naud P, Matos JC, et al. [Association between age at first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection: results of a Brazilian screening program]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(11):580-7.
9. Del Río-Ospina L, Soto-DE León SC, Camargo M, Sánchez R, Moreno-Pérez DA, Pérez-Prados A, Patarroyo ME, Patarroyo MA. Multiple high-risk HPV genotypes are grouped by type and are associated with viral load and risk factors. *Epidemiol Infect.* 2017 May;145(7):1479-1490. doi: 10.1017/S0950268817000188. Epub 2017 Feb

10. Palefsky, Joel M.; Rubin, Mary. The Epidemiology of Anal Human Papillomavirus and Related Neoplasia. *ObstetGynecolClin N Am* 36 (2009) 187–200.
11. Bansal A, Singh MP RAI. **Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem.** *Int J Appl Basic Med Res.* 2016 Apr-Jun; 6(2): 84–89.
12. Shwea, MM; Thua, HM; Ayea, KS; Myintb, AA; Thidac, M; Mard, KS; Ooa, KK; Ayea, KS; Okadae, S; Thanta, KZ. 2016. Determination of Oncogenic Human Papillomavirus (HPV) Genotypes in Anogenital Cancers in Myanmar. *Acta Med. Okayama*, 70(2): 103-110.
13. Roberts, JR; Siekas, LL; Kaz, AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol* 2017 February 15; 9(2): 50-61.
14. Gaudet et al. Incidence of ano-genital and head and neck malignancies in women with a previous diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology* 134 (2014) 523–526
15. Giaccio S, Bragaglia PL, Calore E, Manzione CR, Nadal S. Frequência de alterações citológicas anais em pacientes com citologia cervical normal. *Diagn. Tratamento*; 18(1): 5-9, jan.-mar. 2013
16. Serra FO, Chacón C, Gavosto S, Gallo L. Avances en el diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer de ano. *Rev Argent Coloproct* 2012; 23: 121 – 174.
17. Capobiango A, Silva Filho A, Nunes T. Diagnóstico de HPV anal em mulheres com NIC: Prevenção de câncer do ânus? *Rev bras. Coloproctol.* 2009. 29(4).
18. Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 311–16.

19. Hernandez BY. Et Al. Anal Human Papillomavirus Infection in Women and Its Relationship with Cervical Infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 November ; 14 (11 Pt 1): 2550–2556.
20. Evans et al. Second primary cancers after cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer in Southeast England. *Gynecologic Oncology* 90 (2003) 131–136.
21. Burchell A, Richardson H, Mahmud S, Trottier H, Tellier P, Hanley J, et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of Young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol.* 2006;163(6):534-43.
22. Chaves, E. et al. **A citologia na prevenção do câncer anal.** *FEMINA.* 2011 39(11).
23. Tsai Tf, KuoGt, Kuo Lt, Hsiao Ch. Prevalence status and association with human papilloma virus of anal squamous proliferative lesions in a patient sample in Taiwan. *Sex Transm Dis*,35(8):721-4, 2008.
24. Heráclio S, Araujo T, Souza A, Cahen K, Lima Junior S, Souza P, Amorim M. Prevalência da lesão HPV induzida em canal anal de mulheres com neoplasia intraepitelial cervical 2 e 3: um estudo de corte transversal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015; 37(10):480-5.
25. Mello, IM. Terminologia colposcópica. Uma análise crítica. 2004
26. Scholefield JH. et al. Anal colposcopy and the diagnosis of anal intraepithelial neoplasia in high-risk gynecologic patients. *Int J Gynecol Cancer.* 1994;4:119-26.

ANEXOS

ANEXO 1

SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE DADOS DE PESQUISA

A Sra. Júlia Maria Gonçalves Dias
Chefe do setor de atenção à mulher do ambulatório de ginecologia do hospital
Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Venho por meio desta solicitar autorização para realizar a coleta de dados do projeto de pesquisa intitulado: **“Prevalência de anuscopias e citologias anais alteradas em pacientes portadoras de lesões genitais induzidas pelo papilomavírus humano”**, que tem como objetivo realizar anuscopias em pacientes que tiverem hpv em atividade a fim de detectar lesões atípicas nas citologias anais e biopsias de anus. Este projeto faz parte das atividades desenvolvidas no junto à Universidade Federal de Sergipe e tem como orientador e pesquisador responsável a Profa. Dra. Júlia Maria Gonçalves Dias.

Certos de contarmos com a sua colaboração, coloco-me à disposição para qualquer esclarecimento.

Profa. Dra. Júlia Maria Gonçalves Dias

Milena Maurício Maia (Pesquisador)

Aracaju

ANEXO 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – UFS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE – CCBS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA - DME
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO - HU

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro, por meio deste termo, que concordei em ser entrevistada e participar na pesquisa de campo referente ao projeto intitulado “**Prevalência de anuscopias e citologias anais alteradas em pacientes portadoras de lesões genitais induzidas pelo papilomavírus humano**”, desenvolvido por Milena Maurício Maia, a quem poderei contactar/consultar a qualquer momento que julgar necessário através do telefone (079) 99180-1407 ou e-mail milenamaiaimed@gmail.com. Fui informada, ainda, de que o projeto é orientado pela Prof. Dr. Júlia Maria Gonçalves Dias, da Universidade Federal de Sergipe.

Afirmo que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro ou ter qualquer ônus e com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa. Fui informada dos objetivos estritamente acadêmicos do estudo, que, em linhas gerais é avaliar o perfil da gestante de alto risco.

Fui também esclarecida de que os usos das informações por mim oferecidas estão submetidos às normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde.

Minha colaboração se fará de forma anônima, por meio de entrevista para preenchimento de questionário, a ser gravada a partir da assinatura desta autorização. O acesso e a análise dos dados coletados se farão apenas pela pesquisadora e sua orientadora.

Fui ainda informada de que posso me retirar dessa pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo para meu acompanhamento ou sofrer quaisquer sanções ou constrangimentos.

Atesto recebimento de uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido conforme recomendações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Aracaju, ____ de _____ de 201__.

Orientadora Prof. PhD Júlia Maria Gonçalves Dias
CPF: 507.414.894-49

Pesquisador Milena Maurício Maia
CPF:

Assinatura da participante ou responsável

ANEXO 3

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – UFS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE – CCBS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA - DME
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – HU

QUESTIONÁRIO

- a. Idade: _____
- b. Procedência: 1-Aracaju () 2-Interior () 3- Outros Estados ()
- c. Escolaridade: () anos de estudo
- d. Renda: () salários mínimos.
- e. Estados civil: 1- Solteira(), 2- Casada(), 3-Viúva(), 4-União consensual()
- f. Uso de condom: 1-sempre (), 2-nunca () 3-ocasionalmente ()
- g. Tabagismo: variável binária: sim (), não().
- h. Etilismo: variável binária: sim(), não() .
- i. Preventivos realizados:_____
- j. Número de parceiros:_____
- k. Início da vida sexual: _____
- l. Resultado da anuscopia:_____
- m. Resultado da citologia anal: _____
- n. Resultado da biopsia anal:_____