

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



BRUNA KAROLINE SANTOS MELO MONTEIRO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE LESÕES GENITAIS INDUZIDAS PELO PAPILOMAVÍRUS
HUMANO EM MULHERES E LESÕES ANORRETAIS. METANÁLISE.**

Aracaju/SE

2017

BRUNA KAROLINE SANTOS MELO MONTEIRO



ASSOCIAÇÃO ENTRE LESÕES GENITAIS INDUZIDAS PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES E LESÕES ANORRETAIS. METANÁLISE.

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

**ASSOCIAÇÃO ENTRE LESÕES GENITAIS INDUZIDAS PELO PAPILOMAVÍRUS
HUMANO EM MULHERES E LESÕES ANORRETAIS. METANÁLISE.**

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: Bruna Karoline Santos Melo Monteiro

BRUNA KAROLINE SANTOS MELO MONTEIRO

ASSOCIAÇÃO ENTRE LESÕES GENITAIS INDUZIDAS PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES E LESÕES ANORRETAIS. METANÁLISE.

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 este trabalho a Deus, aos meus pais,
minha irmã e meu noivo.*

Agradeço a Jeová Deus por ter me dado força e coragem para alcançar esse objetivo.

A minha família pelo amor, força e incentivo.

À professora Julia Maria Gonçalves Dias, minha profa querida por tudo, pelo apoio, ajuda e carinho.

Aos professores, que ao longo do curso ensinaram e contribuíram na minha formação.

Aos amigos pela amizade e convívio durante esses anos, e a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização dessa conquista.

“Para tudo há um tempo determinado. ”

Eclesiastes 3:1

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Resumo dos Estudos Coorte de mulheres com lesão epitelial anal.

Tabela 2- Resumo dos Estudos Transversais de mulheres com lesão epitelial anal.

Tabela 3- Resumo dos Estudos Caso Controle de mulheres com lesão epitelial anal.

Tabela 4- Avaliação metodológica dos Estudos Coorte segundo a iniciativa STROBE.

Tabela 5- Avaliação metodológica dos Estudos Caso Controle segundo a iniciativa STROBE.

Tabela 6- Avaliação metodológica dos Estudos Transversais segundo a iniciativa STROBE.

Tabela 7 - Análise de homogeneidade e de viés de publicação dos estudos.

Tabela 8 - Medidas metanalíticas dos estudos.

Tabela 9 - Associação da presença de DNA HPV em região anorretal em paciente com lesões genitais por HPV nos estudos de coorte.

Tabela 10 - Associação da presença de DNA HPV em região anorretal em paciente com lesões genitais por HPV nos estudos transversais.

Tabela 11- Associação da presença de DNA HPV em região anorretal em paciente com lesões genitais por HPV nos estudos caso-controle.

LISTA DE ABREVIATURAS

HPV: Papiloma Vírus Humano.

IST's: infecções sexualmente transmissíveis.

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana.

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

NIC: Neoplasia intraepitelial 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	12
II REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
1. O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)	15
1.1. Histórico	15
1.2. Classificação	16
1.3. Morfologia e patogenicidade	17
1.4. Fatores de Risco para infecção por HPV.....	19
1.5. Epidemiologia do HPV	21
2. LESÕES ANAIS RELACIONADAS AO HPV	22
2.1 Anatomia e histologia do canal anal	22
2.2 Epidemiologia.....	23
2.3 lesões pré neoplásicas anais.....	24
2.4 O câncer Anal relacionado ao HPV.....	26
2.5 Fatores de risco para câncer anal	26
2.6 Prevenção.....	28
2.7 Diagnóstico.....	29
2.7.1 Citologia anal.....	30
2.7.1.1 classificação citológica.....	31
2.7.2 Anuscopia de alta resolução.....	31
2.7.2.1 Classificação anuscópica.....	32
2.7.3 pesquisa de DNA HPV	33
2.7.4 histologia.....	33
2.8.Tratamento.....	33
3. Relação entre lesões anais e lesões cervicais	36
III REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
IV NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	44
V ARTIGO ORIGINAL	62

Resumo.....	63
Abstract.....	64
Introdução.....	65
Materiais e métodos.....	66
Resultados	67
Discussão.....	83
Conclusão.....	84
Referências	85

I INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um pequeno vírus de DNA de cadeia dupla com um genoma consistindo de aproximadamente 8000 pares de bases. O genoma do HPV codifica seis genes iniciais (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), dois genes tardios (L1 e L2), juntamente com uma região não codificante. Entre os genes iniciais, E6 e E7 são particularmente importantes devido aos seus papéis na inativação de genes supressores de tumores de hospedeiro e progressão oncogênica. (SHANMUGASUNDARAM, 2017)

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. (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 episossomal, 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 freqüente 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 tem diminuído ao longo dos últimos 40 anos (PALEFSKY, 2009).

Como prevenção ao câncer anorretal, 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 anoscopia e a biópsia, configuram os melhores métodos de diagnóstico das lesões anais, sendo também testes simples, pouco invasivos e de baixo custo.(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, foi proposto uma revisão sistemática da literatura com metanálise afim de observar a associação entre as lesões cervicais e anais induzidas pelo HPV.

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 gonorréia (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).

No início da década de 70, o papillomavirus humano (HPV) começou a ser reconhecido como o principal fator etiológico da neoplasia do colo de útero. Foi na década de 20 no século XX que pela primeira vez se observou uma associação de lesões verrucosas cutâneas ou mucosas com um agente infeccioso (THOMISON et al., 2008). Em 1933, Shope e Hurst identificaram os primeiros papilomavirus em lesões verrucosas dos coelhos, confirmando a suspeita da etiologia infecciosa das lesões verrucosas nas espécies animais (de VILLIERS et al., 2004).

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).

Dos mais de 200 tipos de HPV que já foram identificados, cerca de 40 infectam o trato genital feminino (DE VILLIERS, 2004; REINA, 2008).

Nas mulheres, sabe-se hoje que, para o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e câncer invasivo de colo uterino, é necessária a presença de infecção pelo HPV, já que em aproximadamente todos os casos de câncer cervical é evidenciada a presença desse vírus. (KRUSTRUP, 2009)

1.2 Classificação do vírus HPV

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). São de baixo risco oncogênico 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 nucleótidos, onde os diferentes tipos são organizados em agrupamentos filogenéticos maiores e classificados com uma letra grega. Essa classificação compreende cinco gêneros: Alfa, Beta e Gammapapillomavirus, que representam os maiores grupos, e o Nu e Mupapilomavírus, que compreendem ao todos apenas 3 tipos de HPV. Dos cinco gêneros, o grupo dos Alfapapillomavírus 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, pertencentes 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: longo controle (LCR), precoce (E) e tardia (L). A região de longo controle (LCR-long control region), região não codificada também chamada de URR (upstream regulatory region), 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 early region), 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 seqüências 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 parabasais. 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 sub-clínica 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).

Em 60% das mulheres com HPV DNA detectado haverá desenvolvimento de anticorpos séricos contra o HPV (HPV soropositivos). Uma minoria de infecções por HPV podem persistir, e mulheres com infecção por HPV de alto risco persistente tem um risco substancial de desenvolvimento de pré-câncer cervical, ou NIC 3. As NICs 3

são os alvos de rastreio, porque mais de um terço delas irá evoluir para o câncer cervical invasivo dentro de 10-20 anos (GRAVITT,2011).

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 parceiros, também está relacionada à infecção pelo HPV.

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 sadios estão contaminados com papilomavirus humano (HPV). A maior parte das infecções é assintomática, dos 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).

Com o câncer do colo do útero sendo o segundo câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo, o HPV é um carcinógeno infeccioso significativo que requer uma investigação mais aprofundada.(SHANMUGASUNDARAM, 2017)

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 falha na barreira epitelial, o DNA viral pode acessar no núcleo celular se uma cepa de alto risco tem 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 esfíncteriano 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 colorectal.
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 anorretal

O câncer anorretal 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 anorretal 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 anorretal o numero 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 anorretal 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 anorretal é relativamente incomum na população em geral. Entre 1973 e 1979, as taxas de câncer anorretal 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 anorretais

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.(PANDEY, 2012)

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

2.4 O Câncer Anorretal e HPV

O câncer anorretal 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 cancer anorretal é uma das poucas doenças malignas sem uma etiologia hormonal conhecida que é mais freqüente 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 anorretais em ambos os sexos está associada à infecção por papilomavírus humano (HPV) em 90% dos casos. (GOODMAN,2008; CRONIN, 2016)

O risco de cancer anorretal 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 anorretais 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; 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 auto-imunes (SIMPSON JR, 2016) (NADAL, 2009; COFFEY,2015).

Mulheres com lesões genitais HPV induzidas, incluindo o carcinoma cervical, têm maior incidência de cancer anorretal 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 intraepitelial cervical (NIC) apresentaram risco maior para citologias anais anormais.(JACYNTHO, 2005)

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 cancer anorretal 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 cancer anorretal 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.

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 IST – infecção sexualmente transmissível - 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 cancer 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 cancer anorretal 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 a 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 cancer 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; DIAS, 2016)

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 infecções sexualmente transmissíveis (IST), 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)

Uma crença equivocada dentro da comunidade lésbica era que elas estavam em menor risco de transmissão do HPV e câncer associado, resultando em doenças evitáveis e taxas mais baixas de vacinação contra HPV. Essa crença equivocada pode contribuir para as taxas mais altas de infecção por HPV em lésbicas e bissexuais em comparação com mulheres heterossexuais. Contudo, com programas de educação sobre HPV e câncer para lésbicas e bissexuais , foi melhorada essa taxa. (POLEK, 2017)

2.7. Diagnóstico

O cancer anorretal, à semelhança do colo uterino, também é precedido por um estágio pré-canceroso, a chamada neoplasia intraepitelial 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 ânus depende, também do mesmo modo que no colo uterino, da integração dos gens 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 Anal

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 (citologia de base líquida). Vale ressaltar que Nadal e colaboradores (2009) concluíram que, ao comparar amostras coletadas para citologia oncológica 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 anal 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).

2.7.1.1 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 colposcópico) 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 colposcopia 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. (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.

2.7.2.1 Classificação anoscópica:

A classificação anoscópica 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 a 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 cânceres 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 intraepitelial anal de baixo grau (NIA 1).

- HSIL histológico ou neoplasia intraepitelial anal de alto grau (NIA 2 ou 3)

(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 co-existem) 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, laserterapia) 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 intraepitelial cervical de alto grau que 15,6% delas tinham lesão intraepitelial 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 Hernandez 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.

DIAS, J.M.G.; AZEVEDO, D.S. A prevenção da infecção pelo papilomavirus humano e o câncer cervical. *Femina*, v. 44, p. 13-19, 2016

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.

GRAVITT, P.E. The know unknowns of VPH natural history. *J Clin Invest*, v. 121, n. 12, p.4593-9, 2011.

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.

KRUSTRUP, D. et al. Histological characteristics of human papilloma-virus-positive and -negative invasive and insitu squamous cell tumours of the penis. *Int J Exp Pathol*, v.90, n.2, p.182-9, 2009

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, Colposcopic and Histopathologic Study. *Acta Cytol*, 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.Syndr. Hum. Retrovirol, v.14, p.415-422, 1997.

PANDEY P. Anal anatomy and normal histology. Sex Health, v. 9, p. 513-6, 2012.

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.

POLEK, C.; HARDIE, T. Changing HPV vaccination rates in bisexual and lesbian women. J Am Assoc Nurse Pract. v.9, n.6, p. 333-9, 2017.

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]**. RevBrasGinecol Obstet, v. 29, n.11, p. 580-7, 2007.

SOLOMON, D.; NAYAR, R. Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal – definições, critérios 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. **CÁNCER ANAL: LESIONES PRECURSORAS Y CÁNCER TEMPRANO. CONSIDERACIONES SOBRE TERMINOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA.** 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.

SHANMUGASUNDARAM, S.Y.J. **Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection.** Viruses, v. 9, n.8, 2017.

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 IFCCPC 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.

THOMISON J 3RD, THOMAS LK, SHROYER KR. **Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma.** Hum Pathol, v.39, n.2, p.154-66, 2008.

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



INSTRUÇÕES AOS AUTORES

ISSN 0100-7203 *versão*

impressa

ISSN 1806-9339 *versão*

on-line

- [Escopo e política](#)
- [Preparando um manuscrito para submissão](#)
- [Envio de manuscritos](#)
- [Envio dos manuscritos](#)
- [Itens para a conferência do manuscrito](#)

Escopo e política

Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma [Licença Creative Commons](#)

O material enviado para análise não pode ter sido submetido simultaneamente à publicação em outras revistas nem publicado anteriormente. Na seleção dos manuscritos para publicação, são avaliadas originalidade, relevância do tema e qualidade da metodologia utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. O material publicado passa a ser propriedade intelectual da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e da Febrasgo.

Avaliação dos manuscritos

Os manuscritos submetidos à revista são recebidos pelo Escritório Editorial, que realiza a conferência das documentações obrigatórias, bem como analisa se as normas editoriais contidas nas Instruções aos Autores foram cumpridas. Se o processo estiver em conformidade, o manuscrito será enviado ao Editor-Chefe que fará uma avaliação de mérito do manuscrito submetido. Se o Editor-Chefe concluir que o trabalho está em condições científicas e técnicas favoráveis, o manuscrito será encaminhado aos Editores Associados, que, por sua vez, designarão pareceristas (processo *double mind*) para avaliar o trabalho. Os pareceres dos revisores e as instruções do editor serão enviados para os autores para que eles tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas. Os autores devem reenviar o texto com as modificações sugeridas no prazo solicitado. Ao resubmeter o manuscrito, as correções solicitadas devem estar em destaque no texto (grifadas em amarelo). Em casos de não concordância com as sugestões, inclua as observações nos balões comentários. Seja assertivo e pontual com a inquirição, inclusive sustentando a hipótese com referências.

IMPORTANTE! Os Autores devem cumprir os prazos, visto que o não atendimento resultará atraso de sua publicação ou até mesmo no arquivamento do processo. Os autores podem solicitar em qualquer ponto do processo de análise e edição do texto a sustação do processo e a retirada do trabalho, exceto quando o manuscrito estiver aceito para publicação. Os conceitos e as declarações contidos nos artigos são de responsabilidade dos autores.

Preparando um manuscrito para submissão

Documentos obrigatórios para submissão

Ao submeter um manuscrito à RBGO anexe os documentos listados abaixo na plataforma de submissão ScholarOne. Cabe ressaltar que o não encaminhamento resultará no cancelamento do processo submetido.

Documentação obrigatória para a submissão online:

- **Autorização de transferência dos direitos autorais assinada por todos os autores (escaneada e anexada) [Modelo](#);**
- **Em conformidade com o capítulo XII.2 da Res. CNS 466/2012, no Brasil, pesquisas envolvendo seres humanos necessitam informar o número do registro referente ao Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) ou o número do parecer de aprovação da pesquisa (CEP/CONEP) no Comitê de Ética. Manuscritos internacionais devem**

apresentar a documentação ética local para seguirem no processo de submissão;

- **Carta de Apresentação (Cover Letter):** deverá ser redigida com o propósito de justificar a publicação. Deve-se identificar os autores, a titulação da equipe que pretende publicar, instituição de origem dos autores e a intenção de publicação;
- **Página de Título;**
- **Manuscrito.**

Página de Título

- **Título do manuscrito, no idioma inglês, com no máximo 18 palavras;**
- **Nome completo, sem abreviações, dos autores (no máximo seis);**
- **Autor correspondente (Nome completo, endereço profissional de correspondência e e-mail para contato);**
- **Afiliação Institucional de cada autor. Exemplo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.**
- **Conflitos de interesse: os autores devem informar quaisquer potenciais conflitos de interesse seja ele político, econômico, de recursos para execução da pesquisa ou de propriedade intelectual;**
- **Agradecimentos: os agradecimentos ficam restritos às pessoas e instituições que contribuíram de maneira relevante, para o desenvolvimento da pesquisa. Qualquer apoio financeiro seja ele oriundo de órgãos de fomento ou empresas privadas deve ser mencionado na seção Agradecimentos. A RBGO, para os autores Brasileiros, solicita que os financiamentos das agências CNPq, Capes,**

FAPESP entre outras, sejam obrigatoriamente mencionadas com o número do processo da pesquisa ou de bolsas concedidas.

- **Contribuições:** conforme os critérios de autoria científica do [International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\)](#), o crédito de autoria deve ser fundamentado em três condições que devem ser atendidas integralmente: 1. Contribuições substanciais para concepção e delineamento, coleta de dados ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e 3. Aprovação final da versão a ser publicada.

Manuscrito

Instruções aos Autores

A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia publica as seguintes categorias de manuscritos:

Artigos Originais, trabalhos completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original têm prioridade para publicação.

Relatos de Casos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. Os autores deverão indicar na carta de encaminhamento os aspectos novos ou inesperados em relação aos casos já publicados. O texto das seções Introdução e Discussão deve ser baseado em revisão bibliográfica atualizada.

Artigos de Revisão, incluindo *comprehensive reviews* metanálises ou revisões sistemáticas. Contribuições espontâneas são aceitas. Devem ser descritos os métodos e procedimentos adotados para a obtenção do texto, que deve ter como base referências recentes, inclusive do ano em curso.

Tratando-se de tema ainda sujeito a controvérsias, a revisão deve discutir as tendências e as linhas de investigação em curso. Apresentar, além do texto da revisão, resumo e conclusões. Ver a seção "Instruções aos Autores" para informações quanto ao corpo do texto e página de título;

Cartas ao Editor, versando sobre matéria editorial ou não, mas com apresentação de informações relevantes ao leitor. As cartas podem ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta é enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente;

Editorial, somente a convite do editor.

Título

Ao escrever um artigo científico, o pesquisador deve se atentar na elaboração do título do manuscrito. O título é o cartão de visitas de qualquer publicação. Deve ser elaborado com muito cuidado e de preferência escrito apenas após a finalização do artigo. Um bom título é aquele que descreve adequadamente o conteúdo do manuscrito. Geralmente, ele não é uma frase, pois não contém o sujeito, além de verbos e objetos arranjados. Os títulos raramente devem conter abreviações, fórmulas químicas, adjetivos acessivos, nome de cidades entre outros. O título dos manuscritos submetidos à RBGO deve conter no máximo 18 palavras.

Resumo

O resumo deve fornecer o contexto ou a base para o estudo e deve estabelecer os objetivos do estudo, os procedimentos básicos, os principais resultados e as principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Pelo fato de os resumos serem a única parte

substantiva do artigo indexada em muitas bases de dados eletrônicas, os autores devem cuidar para que os resumos reflitam o conteúdo do artigo de modo preciso e destacar. No Resumo não utilize abreviações, símbolos e referências. No caso de artigos originais oriundos de ensaios clínicos, os autores devem informar o número de registro ao término da redação.

Resumo informativo, do tipo estruturado, de artigo original
Os resumos dos artigos originais submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em quatro seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: O que foi feito; a questão formulada pelo investigador.

Métodos: Como foi feito; o método, incluindo o material usado para alcançar o objetivo.

Resultados: O que foi encontrado, o achado principal e, se necessário, os achados secundários.

Conclusão: O que foi concluído; a resposta para a questão formulada.

Resumo informativo, do tipo estruturado, de artigo de revisão sistemática
Dentre os itens a serem incluídos, estão o objetivo da revisão à pergunta formulada, a fonte de dados, os procedimentos de seleção dos estudos e de coleta de dados, os resultados e as conclusões. Os resumos dos artigos de revisão sistemática submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em seis seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: Declarar o objetivo principal do artigo.

Fontes dos dados: Descrever as fontes de dados examinadas, com datas, termos de indexação e limitações inclusive.

Seleção dos estudos: Especificar o número de estudos revisados e os critérios empregados em sua seleção.

Coleta de dados: Resumir a conduta utilizada para extrair os dados e como ela foi usada.

Síntese dos dados: Expor os resultados principais da revisão e os métodos empregados para obtê-los.

Conclusões: Indicar as conclusões principais e sua utilidade clínica.

Resumo informativo, do tipo não estruturado, de artigos de revisão, exceto revisão sistemática e estudos de caso

Deve conter a essência do artigo, abrangendo a finalidade, o método, os resultados e as conclusões ou recomendações. Expõe detalhes suficientes para que o leitor possa decidir sobre a conveniência da leitura de todo o texto (Limite de palavras: 150).

Palavras-chave

As palavras-chave de um trabalho científico indicam o conteúdo temático do texto que representam. Dentre os objetivos dos termos mencionados considera-se como principais a identificação do conteúdo temático, a indexação do trabalho nas bases de dados e a rápida localização e recuperação do conteúdo. Os sistemas de palavras-chave utilizados pela RBGO são o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde – Indexador Lilacs) e o MeSH (Medical Subject Headings – Indexador MEDLINE-PubMed). Por gentileza, escolha cinco descritores que representem o seu trabalho nestas plataformas.

Corpo do manuscrito (Os manuscritos submetidos à RBGO devem possuir no máximo 4000 palavras, sendo que as tabelas, quadros e figuras da seção Resultados não são contabilizados, bem como as Referências)

Introdução

A seção Introdução de um artigo científico tem por finalidade informar o que foi pesquisado e o porquê da investigação. É a parte do artigo que prepara o leitor para entender a investigação e a justificativa de sua realização. O conteúdo a ser informado nesta seção deve fornecer contexto ou base para o estudo (isto é, a natureza do problema e a sua importância); declarar o propósito específico, o objetivo de pesquisa ou a hipótese testada no estudo ou observação. O objetivo de pesquisa normalmente tem um foco mais preciso quando é formulado como uma pergunta. Tanto os objetivos principais quanto os secundários devem estar claros e quaisquer análises em um subgrupo pré-especificados devem ser descritas; dar somente referências estritamente pertinentes e não incluir dados ou conclusões do trabalho que está sendo relatado.

Métodos

Métodos, segundo o dicionário Houaiss, “é um processo organizado, lógico e sistemático de pesquisa”. Método compreende o material e os procedimentos adotados na pesquisa de modo a poder responder à questão central de investigação. Estruture a seção Métodos da RBGO iniciando pelo tipo de delineamento do estudo; o cenário da pesquisa (local e a época em que se desenrolou); a amostra de participantes; a coleta de dados; a intervenção a ser avaliada (se houver) e também a intervenção alternativa; os métodos estatísticos empregados e os aspectos éticos de investigação. Ao pensar na

redação do delineamento do estudo reflita se o delineamento é apropriado para alcançar o objetivo da investigação, se a análise dos dados reflete o delineamento e se foi alcançado o que se esperava com o uso daquele delineamento para pesquisar o tema. A seguir os delineamentos utilizados em pesquisa clínica ou epidemiológica e que deverão constar na seção Métodos do manuscrito enviado à RBGO:

Tipos de estudo (adaptada de Pereira, 2014*):

Relato de Caso (Estudo de Caso): Investigação aprofundada de uma situação, na qual estão incluídas uma ou poucas pessoas (de 10 ou menos usualmente);

Série de Casos: Conjunto de pacientes (por exemplo, mais de 10 pessoas) com o mesmo diagnóstico ou submetidos a mesma intervenção. Trata-se, em geral, de série consecutiva de doentes, vistos em um hospital ou em outra instituição de saúde, durante certo período. Não há grupo-controle interno composto simultaneamente. A comparação é feita em controles externos. Dá-se o nome de controle externo ou histórico ao grupo usado para comparação dos resultados, mas que não tenha sido constituído ao mesmo tempo, no interior da pesquisa: por exemplo, a série de casos é comparada com os pacientes de anos anteriores.

Estudo Transversal (Ou Seccional): Investigação para determinar prevalência; para examinar a relação entre eventos (exposição, doença e outras variáveis de interesse), em um determinado momento. Os dados sobre causa e efeito são coletados simultaneamente: por exemplo, a série de casos é comparada com os pacientes de anos anteriores.

Estudo de caso-controle: Particular forma de investigação etiológica, de cunho retrospectivo; parte-se do efeito em busca das causas. Grupos de

indivíduos, respectivamente, com um determinado agravo à saúde e, sem este, são comparados com respeito a exposições que sofreram no passado de modo que se teste a hipótese de a exposição a determinados fatores de risco serem causas contribuintes da doença. Por exemplo, indivíduos acometidos por dor lombar são comparados com igual número de indivíduos (grupo-controle), de mesmo sexo e idade, mas sem dor lombar.

Estudo de coorte: Particular forma de investigação de fatores etiológicos; parte-se da causa em busca dos efeitos; portanto, o contrário do estudo de caso-controle. Um grupo de pessoas é identificado, e é coletada a informação pertinente sobre a exposição de interesse, de modo que o grupo pode ser acompanhado, no tempo e se verifica os que não desenvolvem a doença em foco e se essa exposição prévia está relacionada à ocorrência de doença. Por exemplo, os fumantes são comparados com controles não fumantes; a incidência de câncer de bexiga é determinada para cada grupo.

Estudo randomizado: Tem a conotação de estudo experimental para avaliar uma intervenção; daí a sinonímia *estudo de intervenção*. Pode ser realizado em ambiente clínico; por vezes designado simplesmente como ensaio clínico ou estudo clínico. Também é realizado em nível comunitário. No ensaio clínico, os participantes são alocados, aleatoriamente, para formar grupos, chamados de estudo (experimental) e controle (ou testemunho), a serem submetidos ou não a uma intervenção (aplicação de um medicamento ou de uma vacina, por exemplo). Os participantes são acompanhados para verificar a ocorrência de desfecho de interesse. Dessa maneira, a relação entre intervenção e efeito é examinada em condições controladas de observação, em geral, com avaliação duplo-cega. No caso de estudo randomizado informe

o número do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) e/ou o número do [International Clinical Trials Registration Platform](#)(ICTRP/OMS), na página de título.

Estudo ecológico: Pesquisa realizada com estatísticas: a unidade de observação e análise não é constituída de indivíduos, mas de grupo de indivíduos; daí, seus sinônimos: estudo de grupos, de agregados, de conglomerados, estatísticos ou comunitários. Por exemplo, a investigação sobre a variação, entre países europeus, dos coeficientes de mortalidade por doenças do sistema vascular e do consume *per capita* de vinho.

Revisão Sistemática e Metanálise: Tipo de revisão em que há uma pergunta claramente formulada e são usados métodos explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, e também para coletar e analisar dados a partir dos estudos que estão incluídos na revisão. São aplicadas estratégias que limitam viéses, na localização, na seleção, na avaliação crítica e na síntese dos estudos relevantes sobre determinado tema. A metanálise pode fazer ou não parte da revisão sistemática. Metanálise é a revisão de dois ou mais estudos, para obter estimativa global, quantitativa, sobre a questão ou hipótese investigada; emprega métodos estatísticos para combinar resultados dos estudos utilizados na revisão.

Fonte: *Pereira MG. Artigos Científicos – Como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2014.

Roteiro para revisão estatística de trabalhos científicos originais

Objetivo do estudo: O objetivo do estudo está suficientemente descrito, incluindo hipóteses pré-estabelecidas?

Delineamento: O delineamento é apropriado para alcançar o objetivo proposto?

Características da amostra: Há relato satisfatório sobre a seleção das pessoas para inclusão no estudo? Uma taxa satisfatória de respostas (de casos válidos) foi alcançada? Se houve seguimento dos participantes, ele foi suficientemente longo e completo? Se houve emparelhamento (por exemplo, de casos e controles), ele é adequado? Como se lidou com os dados não disponíveis (*missing* data)?

Coleta de dados (mensuração dos resultados): Os métodos de mensuração foram detalhados para cada variável de interesse? A comparabilidade dos métodos de mensuração utilizados nos grupos está descrita? A validade e a reprodutividade dos métodos empregados foram consideradas?

Tamanho da amostra: Foram fornecidas informações adequadas sobre o cálculo do tamanho da amostra? A lógica utilizada para a determinação do tamanho do estudo está descrita, incluindo considerações práticas e estatísticas?

Métodos estatísticos: O teste estatístico utilizado para cada comparação foi informado? Indique se os pressupostos para uso do teste foram obedecidos.

São informados os métodos utilizados para qualquer outra análise realizada?

Por exemplo, análise por subgrupos e análise de sensibilidade. Os principais resultados estão acompanhados da precisão da estimativa? Informe o valor p , o intervalo de confiança. O nível alfa foi informado? Indique o nível alfa, abaixo do qual os resultados são estatisticamente significantes. O erro beta foi informado? Ou então, indique o poder estatístico da amostra. O ajuste foi feito para os principais fatores geradores de confusão? Foram descritos os

motivos que explicaram a inclusão de uns e a exclusão de outros? A diferença encontrada é estatisticamente significativa? Assegure-se que há análises suficientes para mostrar que a diferença estatisticamente significativa não é devida a algum viés (por exemplo, falta de comparabilidade entre os grupos ou distorção na coleta de dados). Se a diferença encontrada é significativa, ela também é relevante? Especifique a mínima diferença clinicamente importante. Deixe clara a distinção entre diferença estatisticamente e diferença clínica relevante. O teste é uni ou bicaudal? Forneça essa informação, se apropriado. Qual o programa estatístico empregado? Dê a referência de onde encontrá-lo. Informe a versão utilizada.

Resumo: O resumo contém síntese adequada do artigo?

Recomendação sobre o artigo: O artigo está em padrão estatístico aceitável para publicação? Em caso negativo, o artigo poderá ser aceito após revisão adequada?

Fonte: *Pereira MG. Artigos Científicos – Como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2014.

IMPORTANTE!

A RBGO aderiu à iniciativa do [International Committee of Medical Journal Editors](#) (ICMJE) e da Rede [EQUATOR](#) destinadas ao aperfeiçoamento da apresentação dos resultados de pesquisas. Consulte as guias interacionais relacionadas:

Ensaio clínico randomizado:

<http://www.consort-statement.org/downloads/consort-statement>

Revisões sistemáticas e metanálises:

<http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n2/2237-9622-ress-24-02-00335.pdf>

Estudos observacionais em epidemiologia:

[strobe-](#)

statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combine_d.pdf

Estudos qualitativos:

<http://intqhc.oxfordjournals.org/content/19/6/349.long>

Resultados

O propósito da seção Resultados é mostrar o que foi encontrado na pesquisa. São os dados originais obtidos e sintetizados pelo autor, com o intuito de fornecer resposta à questão que motivou a investigação. Para a redação da seção, apresente os resultados em sequência lógica no texto, nas tabelas e nas ilustrações, mencionando primeiro os achados mais importantes. Não repita no texto todas as informações das tabelas ou ilustrações; enfatize ou resuma apenas observações importantes. Materiais adicionais ou suplementares e detalhes técnicos podem ser colocados em um apêndice, no qual estarão acessíveis, mas não interromperão o fluxo do texto. Como alternativa, essas informações podem ser publicadas apenas na versão eletrônica da Revista. Quando os dados são resumidos na seção resultado, dar os resultados numéricos não apenas em valores derivados (por exemplo, percentuais), mas também em valores absolutos, a partir dos quais os derivados foram calculados, e especificar os métodos estatísticos usados para analisá-los. Use apenas as tabelas e figuras necessárias para explicar o argumento do trabalho e para avaliar o seu embasamento. Quando for cientificamente apropriado, as análises dos dados com variáveis tais como idade e sexo devem ser incluídas. Não ultrapasse o limite de no máximo cinco

tabelas, cinco quadros ou cinco figuras. As tabelas, quadros e/ou figuras devem ser inclusas no corpo do manuscrito e não contabilizam o limite solicitado de 4000 palavras.

ATENÇÃO!

As seções Métodos e Resultados nos Estudos de Casodevem ser substituídas pelo termo Descrição do Caso.

Discussão

Na seção Discussão enfatize os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões deles derivadas. Não repita detalhadamente dados ou outras informações apresentados nas seções de introdução ou de resultados. Para estudos experimentais, é útil iniciar a discussão resumindo brevemente os principais achados, comparar e contrastar os resultados com outros estudos relevantes, declarar as limitações do estudo e explorar as implicações dos achados para pesquisas futuras e para a prática clínica. Evite alegar precedência e aludir a trabalhos que não estejam completos. Não discuta dados que não são diretamente relacionados aos resultados da pesquisa apresentada. Proponha novas hipóteses quando justificável, mas qualificá-las claramente como tal. No último parágrafo da seção Discussão informe qual a informação do seu trabalho que contribui relativamente para o avanço-novo conhecimento.

Conclusão

A seção Conclusão tem por função relacionar as conclusões com os objetivos do estudo, mas o autor deve evitar afirmações sem embasamento e conclusões que não tenham sustentação adequada pelos dados. Em especial, os autores devem evitar fazer afirmações sobre benefícios econômicos e

custos, a menos que seu original inclua análises econômicas e dados apropriados.

Referências

Uma pesquisa é fundamentada nos resultados de outras que a antecederam. Uma vez publicada, passa a ser apoio para trabalhos futuros sobre o tema. No relato que faz de sua pesquisa, o autor assinala os trabalhos consultados que julga pertinente informar aos leitores, daí a importância de escolher boas Referências. As referências adequadamente escolhidas dão credibilidade ao relato. Elas são fonte de convencimento do leitor da validade dos fatos e argumentos apresentados.

Atenção! Para os manuscritos submetidos à RBGO, os autores devem numerar as referências por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Evite o número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregar citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos, teses ou publicações de circulação restrita (não indexados). Busque citar as referências primárias e convencionais (artigos em periódicos científicos e os livros-textos). Não empregue referências do tipo "observações não publicadas" e "comunicação pessoal". Publicações dos autores (autocitação) devem ser empregadas apenas se houver necessidade clara e forem relacionadas ao tema. Nesse caso, incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais publicados em periódicos regulares (não citar capítulos ou revisões). O número de referências deve ser de 35, exceto para

artigos de revisão. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências.

Para formatar as suas referências, consulte o [American Medical Association \(AMA\) Citation Style](#).

*As instruções aos Autores deste periódico foram baseadas na obra literária **Artigos Científicos: Como redigir, publicar e avaliar** de Maurício Gomes Pereira, Editora Guanabara Koogan, 2014.

Envio dos manuscritos

Os artigos deverão, obrigatoriamente, ser submetidos por via eletrônica, de acordo com as instruções publicadas no site <https://mc04.manuscriptcentral.com/rbgo-scielo>

Não há taxa para submissão e avaliação de artigos.

V ARTIGO ORIGINAL

ASSOCIAÇÃO ENTRE LESÕES GENITAIS INDUZIDAS PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES E LESÕES ANORRETAIS. METANÁLISE.

ASSOCIATION BETWEEN HUMAN PAPILOMAVÍRUS INDUCED GENITAL INJURIES IN WOMEN AND ANORRETAL INJURIES. METHANALYSIS.

Bruna Karoline Santos Melo Monteiro¹

Vivian Roberta Lima Santos¹

Marco Antonio Prado Nunes²

Julia Maria Gonçalves Dias³

1. Acadêmica de medicina da Universidade Federal de Sergipe;
2. Departamento de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde. Universidade Federal de Sergipe, Aracaju- SE;
3. Professora Adjunta da Disciplina de Ginecologia da Universidade Federal de Sergipe.

*Autor para correspondência: Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe-UFS, Rua Claudio Batista, S/N Cep: 49.060-100, Sergipe-Brazil. Tel.: +55-79-2105- 1768 E-mail address: brunakaroline@outlook.com.

RESUMO

Objetivo: encontrar associação de lesões anorretais pré-cancerosas e câncer anorretal em mulheres infectadas pelo HPV em área genital. Fontes dos dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System (Medline), Latin American and Caribbean Health Sciences (Lilacs), Biblioteca Cochrane, Scielo Brazil e Scopus. O período da pesquisa foi de Abril de 2015 a junho de 2016. Seleção dos estudos: os artigos foram selecionados através do título, em seguida através do abstract e texto completo. Encontrou-se 8921 estudos, desses 41 foram elegíveis e analisados. Excluiu-se revisões, relatos de caso, cartas ao editor, os em que a população estudada era de ambos os gêneros, com pacientes portadoras de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e gestantes. Coleta de dados: Foram coletados dos estudos: autor, nome do periódico, país e ano de publicação, base de dados, período, tipo do estudo, número de pacientes, anoscópia, pesquisa do DNA- HPV, citologia e biópsia do canal anal. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelo STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Síntese dos dados: Houve um total de 92.545.143 pacientes, das quais 2.000 pacientes participaram dos estudos transversais, 92.541.066 dos estudos de coorte e 2.077 dos estudos de caso-controle. 600(21,6%) anoscópias foram positivas, 1990 (63,2%) citologias foram positivas. Foi encontrado a presença de DNA- HPV em 2157(0,002%) pacientes e câncer anorretal 11.185(94,1%) dos pacientes submetidos a biópsia. Os estudos de coorte, transversal e Caso Controle apresentaram 17,8 - 15,4 - 15,9 pontos pelo STROBE respectivamente. A associação positiva entre a presença de infecção por HPV e/ou lesões anais em mulheres com alterações genitais HPV induzidas foi observada tanto em estudos transversais, quanto em estudos de caso-controle e coorte 0,5 – 0,5 – 0,2 respectivamente. Conclusões: A maioria das pacientes eram dos estudos de coorte. As biópsias realizadas apresentaram resultados positivos expressivos, bem como a pesquisa de DNA-HPV. As anoscópias e citologias não acompanharam esses resultados. Houve associação significativa positiva na metanálise dos estudos transversais, coorte e caso-controle. Os estudos de coorte tiveram a melhor avaliação de qualidade metodológica através da avaliação pelo STROBE.

Palavras chaves: papillomaviridae, anogenital, anus neoplasms, anal canal.

ABSTRACT

Objective: to find association of pre-cancerous anorectal lesions and anorectal cancer in women infected with HPV in the genital area. **Sources of data:** Medical Literature Analysis and Retrieval System (Medline), Latin American and Caribbean Health Sciences (Lilacs), Cochrane Library, Scielo Brazil and Scopus. The research period was from April 2015 to June 2016. **Selection of studies:** the articles were selected through the title, then through the abstract and full text. 8921 studies were found, of which 41 were eligible and analyzed. Excluded were revisions, case reports, letters to the editor, those in which the population studied was of both genders, with patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection and pregnant women. **Data collection:** The author, periodical name, country and year of publication, database, period, type of study, number of patients, anoscopy, DNA-HPV screening, cytology and anal canal biopsy were collected from the studies. The methodological quality of the studies was assessed by STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). **Data synthesis:** There were a total of 92,545,143 patients, of which 2,000 patients participated in the cross-sectional studies, 92,541,066 from the cohort studies and 2,077 from the case-control studies. 600 (21.6%) anoscopies were positive, 1990 (63.2%) cytologies were positive. The presence of HPV-DNA was found in 2157 (0.002%) patients and anorectal cancer 11,185 (94.1%) of patients undergoing biopsy. The cohort, transverse and Control Case studies presented 17.8 - 15.4 - 15.9 points by STROBE, respectively. The positive association between the presence of HPV infection and / or anal lesions in women with induced HPV genital changes was observed in both cross-sectional studies and case-control and cohort studies 0.5 - 0.5 - 0.2 respectively. **Conclusions:** The majority of the patients were from cohort studies. The biopsies performed had positive positive results, as well as DNA-HPV screening. Anoscopies and cytologies did not follow these results. There was a significant positive association in the meta-analysis of cross-sectional, cohort and case-control studies. The cohort studies had the best evaluation of methodological quality through STROBE evaluation.

Key-words: papillomaviridae, anogenital, anus neoplasms, anal canal.

REVISÃO SISTEMÁTICA

INTRODUÇÃO

A infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV) é um fator necessário confirmado para o desenvolvimento de neoplasias anogenitais e neoplasia cervical. O DNA do HPV é detectado em 90% de câncer anal.^{1,2} Segundo Carvalho (2012)³, 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. Os tipos de HPV de alto risco mais comuns observados em neoplasias intraepiteliais anogenitais (NIAs) ou cânceres anogenitais são HPV 16, 18 e 45¹.

A histologia do ânus 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 colunares. Biologicamente, estas junções escamo-colunares são especialmente susceptíveis à infecção pelo HPV. É um vírus com mais do que 100 tipos identificados genotipicamente o, HPV pode ser dividido em dois grupos de acordo com a atividade de transformação do vírus. O grupo de baixo risco, HPVs tipos 6, 11, 42, 43, 44, 53, 54, e 62 está associado com condilomas acuminados e lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. O grupo de alto risco, HPVs tipo 16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68, e 70 é normalmente encontrado em lesão intraepitelial escamosa de alto grau e câncer invasivo. Além disso, a prevalência do tipo de virus pode variar com diferentes raças.^{4,5}

A infecção pode ser clínica, subclínica ou latente. A subclínica pode ser detectada por anoscopia, enquanto que a infecção latente só pode ser diagnosticada utilizando técnicas de biologia molecular, e citologia anal uma vez que tal infecção não é acompanhada por sintomas clínicos.⁶ Véó e colaboradores (2008)⁷ encontraram a prevalência de HPV no tecido anal sem neoplasia variando de 0% para 16,7%, enquanto a prevalência desse mesmo vírus associado ao carcinoma anal tão alta quanto 84,6%. Assim o método de rastreio comumente usado, a anoscopia, pode não conseguir identificar possíveis focos de HPV em assintomáticas.⁷

Lesões proliferativas escamosas como o condiloma, neoplasia intraepitelial escamosa de alto grau e carcinoma espinocelular (CEC), são as lesões mais comuns na região anal.⁴ Entretanto, os tumores malignos do ânus e canal anal são raros, sendo cerca de 3% a 3,5% dos tumores anorretais.⁸ No Brasil, de acordo com o INCA (2017)⁹, 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 numero de mortes foi de 348, sendo 106 homens e 242 mulheres. Com base nos achados da

literatura, os autores se propõem a realizar uma revisão sistemática procurando encontrar associação de lesões anorretais pré-cancerosas e câncer anorretal em mulheres infectadas pelo HPV em área genital. Na referida revisão, os autores avaliam metodologicamente a qualidade dos artigos selecionados.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistas publicações indexadas no Medical Literature Analysis and Retrieval System (MEDLINE), acessado através do banco de dados do PUBMED, Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS), Biblioteca Cochrane, SCIELO BRAZIL e a base de dados SCOPUS. Os bancos de dados foram acessados de abril de 2015 a junho de 2016.

Os descritores foram definidos de acordo com a nomenclatura Medical Subject Headins (MeSH) do MEDLINE: papillomaviridae, anogenital, anus neoplasms, anal canal. Os autores subsequentemente revisaram as referências bibliográficas de cada artigo selecionado para identificar mais estudos relevantes à pesquisa.

Para avaliação de qualidade metodológica dos artigos selecionados foram utilizados 22 critérios propostos pela iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).¹⁰

Foram incluídos estudos nos quais houve pesquisa de alterações sugestivas de infecção anorretal induzida pelo HPV a partir de achados da anoscopia, biópsia e citologia anal conjuntamente ou isolados, como também a pesquisa utilizando métodos biológicos, em pacientes do sexo feminino que possuíam lesões epiteliais cervicais e ou infecção por HPV na cérvix, vulva ou vagina, cuja língua original era o inglês, o espanhol ou o português.

Não foi estabelecido limite temporal. Artigos de revisão, relatos de caso e cartas ao editor foram excluídos, assim como também artigos em que a população estudada era de ambos os gêneros e artigos em que as pacientes eram portadoras de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) como também gestantes.

A revisão foi realizada por dois pesquisadores independentes (BKSMM, VRLS), utilizando as palavras-chaves e os artigos identificados inicialmente através do título, em seguida através do abstract e texto completo, quando necessário. Uma vez selecionados, todos foram analisados através do texto completo.

Foram coletados os seguintes dados de cada estudo: autor, nome do periódico, país e ano de publicação, base de dados, período do estudo, tipo do estudo, número de pacientes incluídos no estudo, anoscopia positiva ou não, quando houve a realização de pesquisa do DNA-

HPV, quantificamos os números de pacientes com HPV de baixo risco e HPV de alto risco, citologia positiva ou não. A biópsia do canal anal, quando realizada, foi considerada.

Uma revisão sistemática da literatura seguida de metanálise apoiada por métodos estatísticos, foi realizada observando os resultados relevantes de cada estudo, quantificando-os, de tal maneira que os valores resultantes podem ser ainda mais agregados e comparados.

A heterogeneidade da meta-análise foi avaliada através do teste Q de Cochran e pelo teste I^2 de Higgins. Foi considerada como hipótese nula no teste Q de Cochran a afirmação de que os estudos que compõem a meta-análise seriam homogêneos. O resultado do teste I^2 de Higgins foi categorizado em uma escala em que um valor de próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próximo a 75% indica alta heterogeneidade.

Após a análise de heterogeneidade foi escolhido o modelo a ser utilizado em cada uma das meta-análises (o modelo de efeito fixo ou o de efeito aleatório). O modelo de efeito fixo pressupõe que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos e que as diferenças observadas entre eles são devidas apenas a erros amostrais. O modelo de efeitos aleatórios pressupõe que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos. Considera que os estudos que fazem parte da meta-análise formam uma amostra aleatória de uma população hipotética de estudos.

Em seguida foi realizada a meta-análise utilizando a proporção de positividade como medida de efeito. Foram relatados estimativa de meta-efeito da proporção de positividade sumarizados com os respectivos intervalos de confiança de 95%.

Os gráficos de funil e o teste de regressão de assimetria foram utilizados para avaliar o potencial de viés de publicação. Foi considerado um nível de significância de 0.05. Todas as análises foram realizadas com o Programa R versão 3.4.1 ¹¹ e com o pacote "metafor" ¹²

Este estudo foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, protocolo CAAE 64254617.5.0000.5546.

RESULTADOS

As palavras-chave retornaram 8921 estudos, 4582 por meio do MEDLINE, 310 do LILACS, 4010 do SCOPUS, 15 do SCIELO BRAZIL e 4 artigos através da Biblioteca Cochrane. A busca a partir das referências identificou mais 9 artigos. Após exclusão das duplicatas, restaram 5061 estudos, dos quais 41 foram selecionados.

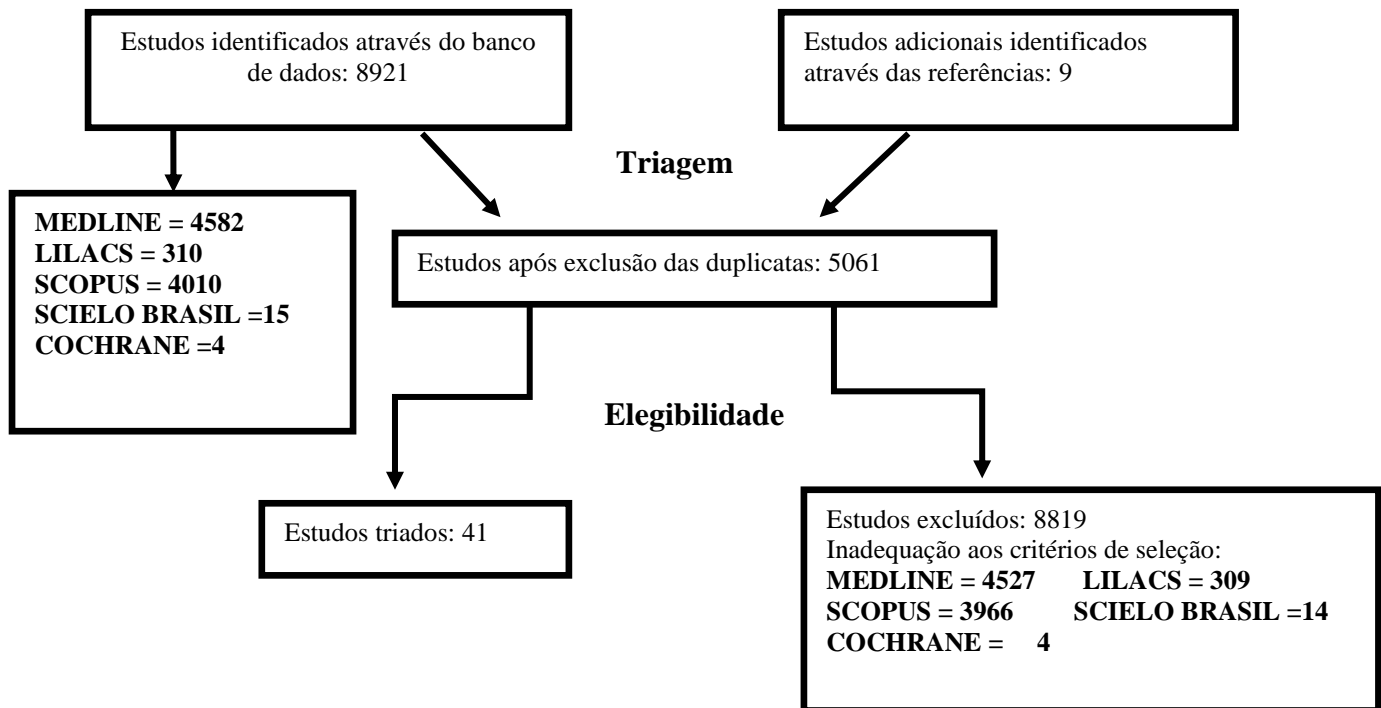


Figura 1: Fluxograma da recuperação dos estudos na Revisão Sistemática.

Os artigos que não atendiam os critérios de elegibilidade foram excluídos. Entre os estudos incluídos, 15 eram estudos transversais¹³⁻²⁷, 11 estudos de caso-controle²⁸⁻³⁷ e 15^{39,41, 42,43,44,45,40,2,46,47,38,48,49,50,51} estudos de coorte. Os estudos avaliaram um total de 92.545.143 pacientes, das quais 2.000 pacientes participaram dos estudos transversais, 92.541.066 dos estudos de coorte e 2.077 dos estudos de caso-controle.

Em três estudos de coorte^{46,50,51}, as pacientes foram avaliadas através de anuscopia, porém as anuscopias não foram tipificadas em dois^{46,51} deles. Nos demais estudos de coorte, as pacientes não foram examinadas através de anuscopia. Em dez^{13, 14,15,16,17,18,20,23,24,25,26} dos quinze estudos transversais as anuscopias não foram realizadas. Cinco estudos^{21,23,22,27,19} realizaram anuscopias, contudo em um estudo a anuscopia não foi tipificada¹⁹. Dos onze estudos tipo caso-controle, seis^{28,29,30,31,7,37} não realizaram anuscopias e dos cinco estudos que a realizaram, três estudos^{35,36,32} não tipificaram os valores das anuscopias. Foram realizadas no total 2779 anuscopias, destas realizadas, 600(21,6%) foram positivas, 755 (27,1%) negativas e 1265 (45,5%) não foram qualificadas quanto a aparecimento de lesões pré-neoplásicas.

A citologia do esfregaço anorretal foi utilizada como método diagnóstico morfológico em 17 estudos^(42,49,37,50,51,13,14,15,18,19,20,21,23,22,30,33,38), destes estudos cinco foram coortes, nove transversais e três casos-controles, em dois estudos transversais^{21,13} não houve qualificação quanto a presença do HPV ou neoplasia intraepitelial anal, totalizando 3.147 pacientes. Em 24 estudos a citologia anal não foi realizada, totalizando, 92.541.996 (99,9%) mulheres. Naqueles

em que a citologia foi qualificada como positiva, os achados incluíram: ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) 118(3,7%), LIEAG (lesão intraepitelial de alto grau) 105(3,3%), LIEBG (lesão intraepitelial de baixo grau) 236(7,4%) do total de citologias coletadas. 1157(36,7%) citologias foram negativas, 104(3,3%) insatisfatorias, 559(18,6%) não tipificadas.

A pesquisa do HPV foi feita em 33 estudos^{39,41,42,43,40,2,46,47,38,48,49,50,51,13,14,15,16,17,18,19,23,24,25,26,28,29,30,31,32,33,34,7,37} 13 estudos de coorte, 11 transversais e 9 casos-controles, totalizando 92.429.947 (99,9%) mulheres. Foi encontrado a presença de DNA- HPV em 2157(0,002%) pacientes. O DNA- HPV foi negativo em 5025 (0,005%) pacientes submetidas a coleta do DNA- HPV em mucosa anorretal. A presença de HPVs de alto risco oncogênico foi encontrada em 1001(0,001%) pacientes e HPVs de baixo risco oncogênico em 446 (14,1%). Foram encontrados ambos os tipos de HPVs, alto e baixo risco, em 103 (4,8%) dos pacientes. Em seis estudos^{41,43,18,25,34,38} não foram tipificadas e nem quantificadas a presença de HPVs de alto risco e/ou HPVs de baixo risco totalizando 92.421.428 (99,8%) de pacientes. Em oito estudos^{44,45,21,20,22,27,35,36} não foi realizada a pesquisa do DNA- HPV totalizando 115.196 (0,1%) pacientes.

Em 24 estudos^{39,42,40,2,47,37,48,49,13,14,15,16,17,18,19,20,24,26,28,29,30,31,7,38} um total de 7805(0,008%) pacientes não foram avaliadas com biopsias, não fazia parte da metodologia dos estudos fazer biopsia mesmo quando as pacientes tinham uma citologia positiva ou anoscopia positiva. No grupo de pacientes que realizaram biópsia anorretal, encontramos os seguintes achados anátomo patológicos: câncer anorretal 11.185(94,1%), sugestão de infecção por HPV em 79 (0,6%) pacientes; HSIL 107(0,9%), LSIL 139 (1,1%); inflamação 27(0,2%); negativas 347 (2,9%).

Tabela 1- Resumo dos Estudos Coorte de mulheres com lesão epitelial anal

Autor	Sujeitos	Anuscopia	Hpv Anal	Tipo De Hpv Anal	Citologia Anal	Biópsia Anal
Coffey et al	1300101	Não realizada	Não tipificado	Não tipificado	Não realizada	Câncer anorretal com história de NICIII: 20(0,1%);

						Câncer anorretal sem história de NICIII: 467 (0,03%)
Goodman et al	650	Não realizada	(+)303(46,6%); (-)347(53,4%)	AR: 171(26,3%); BR: 90(13,8%)	Não realizada	Não realizada
Lammé et al	196	Não realizada	(+)30(17,6%); (-)140(83,3%)	AR: 21(12,5%); BR: 9(5,4%)	(-) 140(82,4%); ASCUS:20(10,2 %); LSIL: 10(5,1%)	Não realizada
Edgren et al	91120734 (2193409) (NIC III) + 88927325 (sem NIC III))	Não realizada	Não tipificado	Não tipificado	Não realizada	Câncer anorretal com história de NICIII 405(0,018%) / Câncer anorretal sem história de NICIII 10138 (0,011%)
Evans et al	59519 (Com NICIII e Ca de colo inicial)	Não realizada	Não realizada	Não realizada	Não realizada	Câncer anorretal 133 (0,2%)
Gaudet et al	54225	Não realizada	Não realizada	Não realizada	Não realizada	20(0,03%) câncer anal
Goodman et al	751 (383 infecção anal)	Não realizada	(+) 29(3,8%); (-) 156(20,7%)	AR: 12(1,6%); BR: 22(2,9%)	Não realizada	não realizada
Hernandez et al	1566	Não realizada	(+) 372(27%); (-)1006(73%)	AR:99(52%); BR:91(48%)	Não realizada	não realizada
Moscicki et al	410	Não tipificado	(+) 55(14,9%); (-)314(85,1%)	Não tipificado	ASCUS: 12(75%); LSIL: 4(25%)	HSIL: 2(12,5%); LSIL: 3(18,7%); Benigno:1(6,2 %);

						Inflamação: 3(18,7%); Excluídas: 7(43,7%)
Shvetsov et al2009	431	Não realizada	(+)215(50%); (-)177(41%)	AR: 107(24,8%); BR: 77(17,8%)	Não realizada	Não realizada
Robison et al2015	270	Não realizada	(+)39(14,7%); (-)152(57,3%)	Não tipificado	ASCUS: 49(18,1%); LSIL: 7(13,7%); HSIL:5(1,8%); (-)148(54,8%)	Não realizada
Shvetsov et al 2010	279	Não realizada	(+)189(67,7%) / (-) 90(32,3%)	Não tipificado	Não realizada	Não realizada
Moscicki et al	1568	Não realizada	(+)122(7,8%); (-)1446(92,2%)	Não tipificado	Não realizada	Não realizada
Cronin	190	(-) 3(10,7%); AIN1: 17(60,7%); AIN2: 7(25%); AIN3: 3(10,7%); Câncer: 1 (3,5%)	(+)38(20,7%); (-)99(54%); Insuficiente: 46(25,1%)	AR: 38(20,7%)	(-) 92(49,6%); (+) 77(41,1%); Insuficiente: 18(9,6%)	(-) 3(10,7%); AIN1: 17(60,7%); AIN2: 5(17,8%); AIN3: 2(7,1%); Câncer: 1 (3,5%)
Simpson	163	Não tipificado	(+)8(4,9%); (-)75(46%)	AR: 8(4,9%);	(-) 98(60,1%); LSIL 19(11,6%); HSIL: 46(28,2%)	(-) 18(11%); LSIL: 19(11,6%); HSIL: 13(7,9%)

Tabela 2- Resumo dos Estudos Transversais de mulheres com lesão epitelial anal

Autor	Sujeitos	Anuscopia	Hpv Anal	Tipo De Hpv Anal	Citologia Anal	Biópsia Anal
Valari et al	235	Não realizada	(+)109 (46,4%); (-)126(53,3%)	AR: 72(30,6%); AR+BR: 40(17%)	não tipificada	Não realizada
Pierangeli et al	134	Não realizada	(+)38 (28,3%); (-)96(71,7%)	AR: 18(47,4%); BR: 23(53,4%)	ASCUS: 17(15,7%); LSIL: 21(19,2%); (-)71(65,1%)	Não realizada
D'Hauwers et al	149	Não realizada	(+)54(56,3%); (-)42(43,7%)	AR: 52(96,3%) BR: 2(3,7%)	ASCUS: 2(2,2%); LSIL: 8(8,6%); (-)83(89,2%)	Não realizada
Cañadas et al	188	Não realizada	(+) 25(15%); (-)141(84,9%)	AR:42(25,3%); BR: 10(6%)	Não realizada	Não realizada
Crawford et al	100	Não realizada	(+)84(84%); (-)16(16%)	AR: 43(82,7%); BR:41(100%)	Não realizada	Não realizada
Calore et al	49	Não realizada	Não tipificado	Não tipificado	(-)20(40,8%); (+) 29(59,2%); LSIL: 15(57,2%); HSIL: 14(48,3%)	Não realizada
Capobiango et al	52	Não tipificado	(+)25(48%); (-)27(52%)	AR: 5(20%); BR: 5(20%)	(+)25(48%); (-)27(52%)	Não realizada
Giaccio et al	104	Não realizada	Não realizada	Não realizada	(-)29(28%); LIEAG: 31(41,3%); LIEBG: 44 (58,6%)	Não realizada
Heráclio et al	324	(+): 204(63%); (-): 120(37%)	Não realizada	Não realizada	HGAIL: 9(2,8%); LGIEL: 61(18,8%); ASCUS+ASC-H: 30(9,3%); (-): 204(63%); Insatisfatória: 20(6,2%).	12(11,5%) compatíveis com a infecção pelo HPV; AIN 1: 8(7,7%); AIN 2:

						11(10,6%); AIN 3: 3(2,9%); (-): 24(23,1%); Inflamação: 12(11,5%)
Law et al	31	(+): 12(38,7%); (-): 19(61,3%)	(+) 15(48,4%); (-)16(51,6%)	AR: 5 (16,1%); BR: 5(16,1%); AR + BR: 5(16,1%)	(+)12(38,7%); (-)19(61,3%)	HPV: 12(38,7%).
Dixon et al	5	Não realizada	(+)5(100%)	AR: 5(100%)	Não realizada	Não realizada
Syrjänen et al	109	Não realizada	Não tipificado	Não tipificado	Não realizada	HPV: 3(15%)
Heráclio et al	324	(+): 204 (62,9%); (-): 120(37%)	Não realizada	Não realizada	não tipificada	hiperplasia malpighiana: 24(24,4%); inflamação: 12(12,2%); HPV infecção: 12(12,2%); lesão sugestiva de infecção por HPV: 10(10,2%); AIN1: 8(8,2%); AIN2: 10(10,2%); AIN3: 3(3,2%); (-) 19(19,5%).
Guler et al	106	Não realizada	(+) 55(51,9%); (-)48(48,1%)	AR: 51(64,6%); BR: 28(35,4%)	Não realizada	Não realizada
Koppe	180	(+): 12(6,6%);	Não realizada	Não realizada	Não realizada	AIN1: 7(3,8%);

(-): 168(93,3%))	AIN2+AIN3 : 5(2,7%)
-------------------------	------------------------

Tabela 3- Resumo dos Estudos Caso-Controlle de mulheres com lesão epitelial anal

Autor	Sujeitos	Anuscopia	Hpv Anal	Tipo De Hpv Anal	Citologia Anal	Biópsia Anal
Sehna et al	272: 172 alto risco (NIC 2, 3. Microinvasões) e 100 baixo risco (sem lesão neoplásica detectada ou NIC 1)	Não realizada	Controle: (+)26 (26%); (-)72(72%). Caso: (+)83(48,3%); (-) 80(46,5%)	controle: AR: 14(14%); BR: 8(8%); AR + BR: 4(4%). Caso: AR: 41(23,8%); BR:13(7,5%); AR+BR: 29(16,9%).	Não realizada	Não realizada
Veo et al	220: 117 casos; 103 controle.	Não realizada	Caso: (+)71(60,7%); (-)46(39,3%); Controle: (+)5(4,9%); (-) 98(95,1%)	Caso: AR: 71(60,7%); Controle: AR: 5(4,9%)	Não realizada	Não realizada
Eleutério Jr. et al	142: 80 casos, 62 controles	Não realizada	Caso:(+)41(51,2%); (-)39(48,8%). Controle: (+)26(42%); (-) 36(58%)	Caso: BR:5(6,2%); AR:20(25%); AR+BR: 16(20%). Controle: BR:2(3,2%); AR:20(32,2%); AR+BR: 4(6,4%).	Casos: (+) 24(29,3%); ASCUS: 11(13,8%); LSIL: 13(16,2%); (-)32(40%). Controle: (+) 11(17,8%); ASCUS: 7(11,3%); LSIL: 4 (6,5%); (-)22(64,5%)	Não realizada
Marek et al	86: 34 casos, 52 controles	Não realizada	caso: (+)17(50%);	Caso:	Não realizada	Não realizada

			(-)17(50%). controle: (+)8(15,4%); (-)44(84,6%)	AR:10(29,4%); BR: 2(5,9%). Controle: AR: 2(3,8%); BR:1(1,9%).		
Ogunbiyi et al	120: 40 Casos, 80 Controles	Não Tipificada	Caso: (+) 16(48,5); (-)17(51,5%). Controle: (+)11(13,75%)	Caso: AR: 16(48,5%). Controle: AR:11(13,75%)	Não realizada	Caso: Câncer anal: 1(2,5%); SILIII +câncer anal: 4(10%); SILIII: 10(25%); SILIII+ microinvasão: 1(2,5%); SILI: 2(5%); HPV: 1(2,5%); Negativas: 21 (52,5%). Controle: 0
Scholefield et al 1992	202: 152 casos, 50 controles.	Caso: (+)75(49,3%); (-)77(50,7%). Controle: (-)50(100%).	Caso (+) 18(51%). Controle (+)7(14%)	Caso: AR: 18(51%). Controle: AR: 7(14%)	CASO: (+)25(22,7%); inadequadas: 36(32,7%); Contaminadas: 6(5,4%); (-)43(39,0%). Controle: (+)3(6%); (-)47(94%).	Caso: NIAI: 10(6,5%); NIAII: 8(5,2%); NIAIII: 11(7,2%). Controle: 0
Scholefield et al 1994	263: 213 casos, 50 controles.	Caso: (+)65 (30,5%); (-)148 (69,5%). Controle: (-)50(100%)	Não tipificado	Não tipificado	Não realizada	Caso: NIA I, II: 26 (12,2%); NIAIII: 20 (9,4%); SPI: 24(11,2%); Negativo: 143 (67%). Controle: HPV: 5(10%); (-)45 (90%)

Véo et al	80: 40 casos, 40 controles.	Não realizada	Caso (+) 14(35%); (-):26(65%). Controle: (+):4(10%); (-): 36(90%)	Caso: AR: 9(22,5%); BR:10(25%); AR+BR: 5(12,5%). Controle: AR:2(5%); BR:2(5%).	Não realizada	Não realizada
Jacyntho et al	260: 184 casos, 76 controles.	Não tipificada	Não realizada	Não realizada	Não realizada	Caso: LGAIL: 26(14,1%); HGAIL: 6(3,3%). Controle: LGAIL: 2(2,6%).
Giraldo et al	260: 184 casos, 76 controles.	Não tipificado	Não realizada	Não realizada	Não realizada	Caso: HGAIL: 6(3,2%); LGAIL: 26(14,1%); (-)152(82,6%). Controle: LGAIL: 2(2,6%); (-) 74(97,4%)
Robison et al	172: 127 casos, 45 controles.	Não realizada	Não tipificado	Caso: AR:6(4,7%); Insuficiente: 37(29,2%). Controle: Insuficiente: 19(43,5%).	Caso: (+)56(44%); (-)53(42%); Insatisfatoria: 18(18,4%). Controle: (+)10(21,6%); (-)29(64,4%); Insatisfatoria: 6(14%).	Não Realizada

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada segundo os critérios da iniciativa STROBE(*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). Foi obtida uma média de 16,4 pontos para os estudos, variando entre 6 e 21 pontos. Observou-se que os estudos do tipo coorte apresentaram melhor qualidade metodológica, com média de 17,8

pontos, enquanto os estudos do tipo Transversal e Caso Controle apresentaram qualidade inferior, com uma média de 15,4 e 15,9 pontos respectivamente.

Tabela 4- Avaliação metodológica dos Estudos Coorte segundo a iniciativa STROBE.

Autor	Periódico/ Ano	Base de Dados	Período do Estudo	Tipo de Estudo	País	Avaliação STROBE
Edgren et al	Lancet Oncol./ 2007	PUBMED	Jan 1968 a Dez. 2004	Coorte	Suécia	19 pontos
Evans et al	Gynecologic Oncology/ 2003	PUBMED	1960 a 1999	Coorte	Inglaterra	20 pontos
Lammé et al	The American College of Obstetricians and Gynecologists/2014	PUBMED	Primavera e Verão 2012	Coorte	EUA	18 pontos
Coffey et al	British Journal of Cancer/2015	PUBMED	1996 a 2001	Coorte	Reino Unido/ Inglaterra	17 pontos
Goodman et al	J Infect Dis./2010	PUBMED	1998 a 2008	Coorte	EUA	21 pontos
Hernandez et al	Epidemiol Biomarkers Prev /2005	PUBMED	1999 a 2004	Coorte	EUA	17 pontos
Shvetsov et al	Clin Infect Dis	PUBMED	1998 a 2003	Coorte	EUA	19 pontos
Moscicki et al	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev./1999	PUBMED	Mar 1994 a 1996	Coorte	EUA	20 pontos
Gaudet et al	Gynecol Oncol/2014	PUBMED	Jan 1980 a Dez 2005	Coorte	Canadá	15 pontos
Goodman et al	The Journal of Infectious Diseases/2008	PUBMED	1998 a 2003	Coorte	EUA	17 pontos
Moscicki, et al	Natural History of Anal HPV in Women/2014	PUBMED	1990 a 2004	Coorte	EUA	20 pontos
Robison et al	Obstetrics & Gynecology/2015	PUBMED	Dez 2012 a Fev 2014	Coorte	EUA	19 pontos
Shvetsov et al	Cancer Research/2010	PUBMED	1998 a 2003	Coorte	EUA	16 pontos

CRONIN	Gynecologic Oncology	PUBMED	Dez2012 a fev 2014	Coorte	EUA	15 pontos
SIMPSON	Cancer Epidemiology	PUBMED	Mai 2014 a dez 2014	Coorte	Tasmânia	14 pontos

Tabela 5- Avaliação metodológica dos Estudos Caso-Controlle segundo a iniciativa STROBE

Autor	Periódico/ Ano	Base de Dados	Período do Estudo	Tipo de Estudo	País	Avaliação STROBE
Scholefield et al	Lancet/1992	PUBMED	Não especificado	Caso controle	Reino Unido	12 pontos
Scholefield et al	Int J Gynecol Cancer/1994	PUBMED	Não especificado	Caso controle	Reino Unido	16 pontos
Ogunbiyi et al	Obstet Gynecol./ 1994	PUBMED	Jan 1992 a Jul 1993	Caso controle	Inglaterra	17 pontos
Véo et al	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.	PUBMED	Não especificado	Caso controle	Brasil	17 pontos
Veio et al	Tumor Biology/2015	PUBMED	Fev 2010 a Fev 2012	Caso- controle	Brasil	19 pontos
Eleutério Jr. et al	Diagnostic Cytopathology/2015	PUBMED	Out 2011 a Jun 2012	Caso- controle	Brasil	17 pontos
Marek et al	European Journal of Cancer Care/2013	PUBMED	Abr 2009 a Mai 2011	Caso- controle	Hungria	20 pontos
Jacyntho et al	General Gynecology	SCOPUS	Nov. 2003 a Dez 2004	Caso- controle	Brasil	18 pontos
Girardo et al	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology/2009	PUBMED	Nov. 2003 a Dez 2004	Caso- controle	Brasil	13 pontos
Sehnal et al	Journal of Clinical Virology/2014	PUBMED	Set 2011 a Jun 2012	Caso- controle	República Checa	20 pontos
Robison	Sexual Health	PUBMED	Não especificado	Caso- controle	EUA	6 pontos

Tabela 6- Avaliação metodológica dos Estudos Transversais segundo a iniciativa STROBE

Autor	Periódico/ Ano	Base de Dados	Período do Estudo	Tipo de Estudo	País	Avaliação STROBE
Law et al	Genitourin Med/1991	PUBMED	Feb 1987 a Mai 1988	Transversal	Austrália	15 pontos
Giaccio et al	Diagn Tratamento/2013	LILACS	Não especificado	Transversal	Brasil	15 pontos
Capobiango et al	Rev bras Coloproct./2009	LILACS	Jan-Dez 2007	Transversal	Brasil	19 pontos
Valari et al	Gynecologic Oncology/2011	PUBMED	Set 2009 a Jan 2011	Transversal	Grécia	13 pontos
Pierangeli et al	Journal of infection/2012	PUBMED	Abr 2005 a Jun 2011	Transversal	Itália	15 pontos
D'Hauwers et al	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology/2012	PUBMED	Set 2007 a Jun 2008	Transversal	Bélgica	18 pontos
Cañadas et al	Journal Of Clinical Microbiology/2004	PUBMED	Não Especificado	Transversal	Espanha	12 pontos
Crawford et al	BioMed Central/2011	PUBMED	Não Especificado	Transversal	Reino Unido/ Inglaterra	20 pontos
Calore et al	Diagnostic Cytopathology/2011	PUBMED	Não Especificado	Transversal	Brasil	20 pontos
Heráclio et al	Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial/2015	SCOPUS	Dez 2008 A Dez 2009	Transversal	Brasil	19 pontos
Dixon et al	Postgraduate Medical Journal/1991	PUBMED	1980 a 1988	Transversal	Reino Unido	15 pontos
Syrjänen et al	Journal of Medical Virology/1990	PUBMED	1987	Transversal	Finlândia	13 pontos
Guler et al	Gynecologic Oncology/2013	PUBMED	Mai 2011 a Abr 2012	Transversal	Turquia	14 pontos
Heráclio et al	International Journal of Gynecology and Obstetrics/2015	PUBMED	Dez 2008 a Dez 2009	Transversal	Brasil	19 pontos

KOPPE	Desease Of The Colon And Rectum	PUBMED	Mai 2008 Abril 2010	A	Transversal	Brasil	16
--------------	------------------------------------	--------	------------------------	---	-------------	--------	----

METANÁLISE DOS ESTUDOS

A análise apresentou uma grande heterogeneidade com um teste Q de Cochran significativo nas três análises e o teste I^2 de Higgins apresentou um resultado superior a 95% indicando uma alta heterogeneidade. Além disso as medidas metanalíticas com proporção de positivos foi significativa nos 3 tipos de estudos.

Tabela 7 - Análise de homogeneidade e de viés de publicação dos estudos

	I^2 de Higgins	Q de Cochran		Viés de publicação
		T	Valor p	
Coorte	99.6%	1270.8	< 0.001	0.0207
Transversal	96.9%	303.0	< 0.001	0.1996
Caso Controle	94.4%	170.8	< 0.001	0.3027

Tabela 8 - Medidas metanalíticas dos estudos

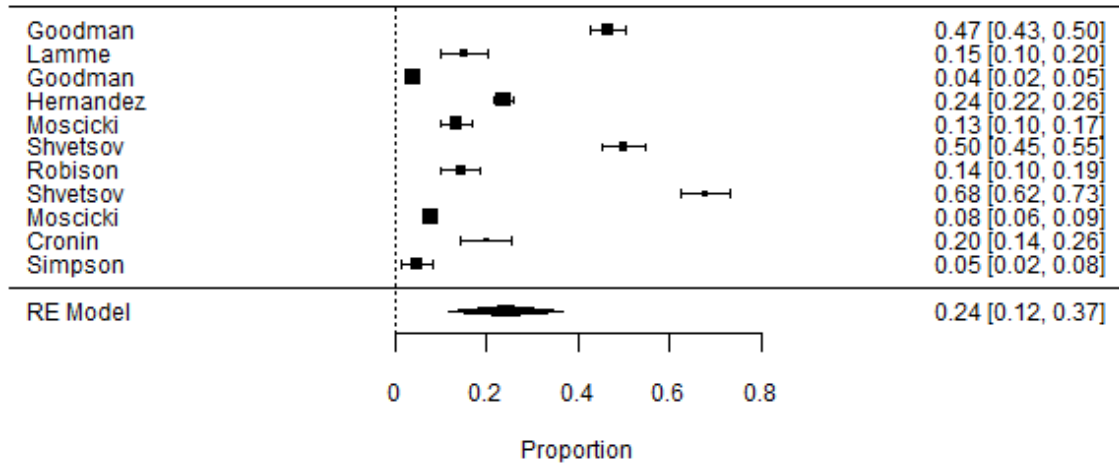
	Proporção de Positivos	IC 95%	
		Mínimo	Máximo
Coorte	0.24	0.12	0.37
Transversal	0.49	0.33	0.65
Caso Controle	0.53	0.36	0.71

Metanálise dos estudos de coorte

Onze estudos foram agrupados nessa metanálise. O resultado da metanálise, com 92.541.066 participantes apresentou efeito positivo estatisticamente significativo, tanto na medidas

metanalíticas quanto no intervalo de confiança, na detecção de HPV em lesões anais de mulheres com lesões HPV induzidas em região genital. Houve heterogeneidade entre os estudos, com variabilidade muito alta. (99,6%)

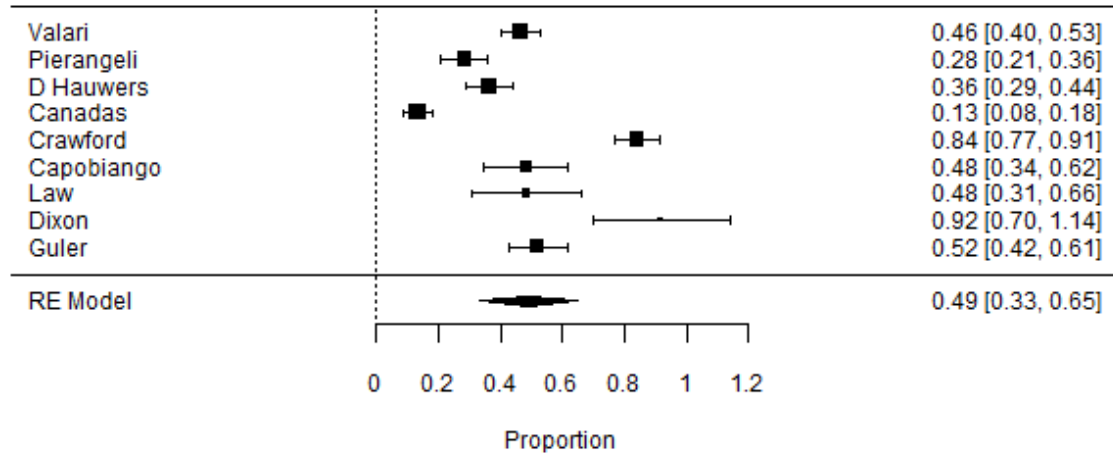
Tabela 9 - Associação da presença de DNA HPV em região anorretal em paciente com lesões genitais por HPV nos estudos de coorte.



Metanálise dos estudos transversais

Nove estudos foram agrupados nessa metanálise. O resultado da metanálise, com 2.000 participantes apresentou efeito positivo estatisticamente significativo, tanto na medidas metanalíticas quanto no intervalo de confiança, na detecção de HPV em lesões anais de mulheres com lesões HPV induzidas em região genital. Houve heterogeneidade entre os estudos, com variabilidade muito alta. (96,9%)

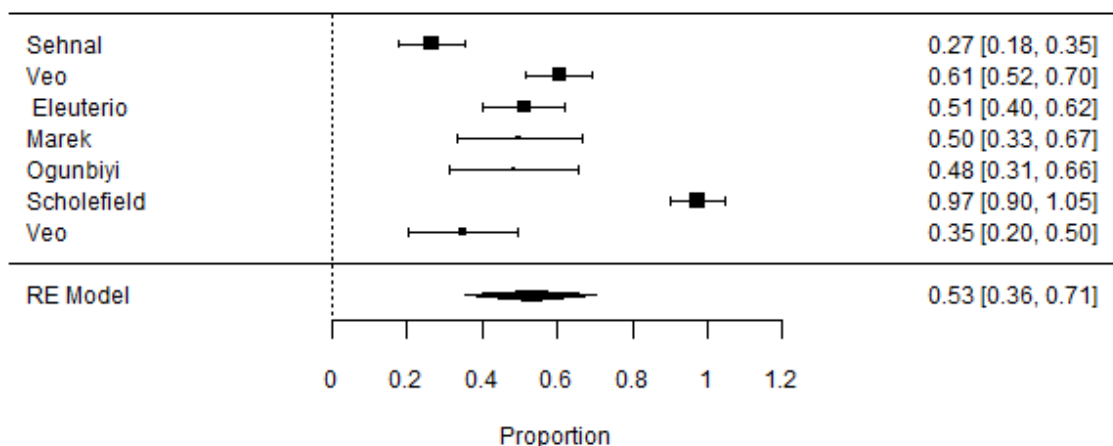
Tabela 10 - Associação da presença de DNA HPV em região anorretal em paciente com lesões genitais por HPV nos estudos transversais.



Metanálise dos estudos caso-controle

Sete estudos foram agrupados nessa metanálise. O resultado da metanálise, com 2.077 participantes apresentou efeito positivo estatisticamente significativo, tanto nas medidas metanalíticas quanto no intervalo de confiança, na detecção de HPV em lesões anais de mulheres com lesões HPV induzidas em região genital. Houve heterogeneidade entre os estudos, com variabilidade muito alta. (94,4%)

Tabela 11 - Associação da presença de DNA HPV em região anorretal em paciente com lesões genitais por HPV nos estudos caso-controle.



DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática identificou que 600(22,5%) das anuscopias eram positivas. Os achados de anuscopias positivas na literatura estudada variou de 63% a 6,6%^{21,27}. Essa variabilidade demonstra que, embora a metodologia para o procedimento seja semelhante em todos os estudos, o diagnóstico positivo parece estar relacionado com o número de sujeitos nos estudos e a área geográfica onde foram recrutados estes pacientes.

Um número expressivo de anuscopias não foi tipificado quanto a presença de lesões clínicas ou subclínicas, 1265 não foram tipificadas. Não foram realizadas nos estudos 92.542.561 anuscopias. Muito embora o número de anuscopias realizadas foi de 2659, o número de biopsias positivas foi de 11.510. Demonstrando uma variabilidade grande com relação a sistematização das pesquisas feitas nos estudos arrolados nesta revisão. Apenas um estudo¹⁹, realizou anuscopia e não realizou biopsia. Em cinco estudos^{41,43,44,45,25} não realizaram anuscopia, mas realizaram biopsia. Contribuindo assim para um maior número de biopsias descritas. Convém lembrar que o diagnóstico das lesões epiteliais por meio de anuscopia é tão importante quanto a presença do DNA viral e o diagnóstico histológico, pois sem esse rastreio precoce das lesões epiteliais pela anuscopia, citologia e DNA HPV, serão diagnosticados mais cânceres por meio das biopsias, em vez de lesões pré-cancerosas.

Edgren et al, (2007)⁴³ não submetem as pacientes ao procedimento de anuscopias e não realizaram a tipificação da citologia anal, não especificando o número de citologias com resultado positivo ou negativo. No entanto, os achados da biópsia foram compatíveis com câncer anorretal em 10.543pacientes de um número total de 91.180.253 pacientes. Observando-se o câncer anorretal com história de NIC III em 405(0,018%) e câncer anorretal sem história de NICIII em 10138 (0,011%). Verifica-se mais casos de câncer anorretal não relacionados à NIC III em números absolutos, porém quando comparados separadamente, houve um maior percentual entre o grupo com NIC III. Esses valores sugerem que os cânceres anorretais são entidades raras, porém intimamente ligadas ao HPV. Os trabalhos de Coffey (2015)⁴¹, também apresentam dados correlatos haja vista que os achados de biopsia foram Câncer anorretal com história de NICIII 20(0,15%) e Câncer anorretal sem história de NICIII 467 (0,03%).

Evans⁴⁴e Gaudet ,et al⁴⁵ também não submetem as pacientes a anuscopia em seu estudo. Contudo, Evans⁴⁴ obteve achados de câncer anal ou anorretal 133(0,22%) de 59 519 pacientes com história de NIC III ou câncer de colo uterino e Gaudet 20 (0,03%)⁴⁵.

Nos estudos de caso controle, os pacientes que faziam parte dos grupos, caso, tinham diagnóstico pela biópsia anorretal de câncer ou NIA II/III as pacientes dos grupos controles ou tinham resultado negativo ou apenas NIA I e LSIL observando-se que quem tem os fatores de risco e lesões genitais tem maior propensão de ter lesões e cânceres anorretais.³²⁻³⁶

A pesquisa de DNA viral foi realizada em 92.429.947 pacientes, com resultados positivos em 2.157 dos casos e 92.421.428 não tipificados. Foram identificados HPV de alto-risco em 1001 dos pacientes e HPV de baixo risco em 446. A presença de ambos tipos de HPV foi encontrada em apenas 103 dos pacientes. Dentre os estudos selecionados, oito não utilizaram a genotipagem como meio diagnóstico, consideramos que esta lacuna diagnóstica possa ser atribuída a recursos limitados de alguns estudos.

A citologia do canal anal foi positiva em 549 dos indivíduos. O baixo número de resultados positivos para a citologia está associado a não tipificação de citologia em alguns estudos e também à presença de poucos estudos ilegíveis na nossa revisão que utilizaram a citologia como método diagnóstico.

A associação positiva entre a presença de infecção por HPV e/ou lesões anais em mulheres com alterações genitais HPV induzidas foi observada tanto em estudos transversais, quanto em estudos de caso-controle e coorte 0,5 – 0,5 – 0,2 respectivamente. A realização destes exames (anuscopia/ citologia/ pesquisa DNA HPV) em mulheres com alterações cervicais HPV induzidas poderiam ser adotados como medida preventiva.

Com relação à heterogeneidade, esta se mostrou bastante elevada na metanálise tratando-se provavelmente de heterogeneidade clínica devido às diferenças entre os estudos, principalmente com relação ao número de sujeitos.

CONCLUSÃO

A maioria das pacientes encontradas pertenciam aos estudos de coorte.

As biópsias realizadas apresentaram resultados positivos expressivos, bem como a pesquisa de DNA-HPV. As anuscopias e citologias não acompanharam esses resultados.

Houve associação significativa positiva na metanálise dos estudos transversais, coorte e caso-controle.

Os estudos de coorte tiveram a melhor avaliação de qualidade metodológica através da avaliação pelo STROBE.

REFERÊNCIAS

1. Suwalska A, Owczarek W, Fiedor P. Clinical usefulness of diagnostic methods for human papilloma virus dependent lesions. *Pol Merkur Lekarski*, 36(212):129-32,2014.
2. Hernandez BY, McDuffie K, Zhu X, Wilkens LR, Killeen J, Kessel B. et al. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(11 Pt 1):2550-6.
3. Carvalho JJM. Atualização em HPV: abordagem científica e multidisciplinar. 2.ed. São Paulo: Instituto Garnet, 2012.
4. Tsai TF, Kuo GT, 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.
5. 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.
6. 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.
7. Véo CA, Saad SS, Nicolau SM, Melani AG, Denadai MV. Study on the prevalence of human papillomavirus in the anal canal of women with cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140(1):103-7.
8. Torres Neto JR, Prudente ACL, Santos RL. Estudo demográfico do câncer de canal anal e ânus no estado de Sergipe. *RevbrasColoproct*, v. 27, n.2, p.190-195, 2007.
9. 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/colorreta>> Acesso em: 10 ago. 2017.

10. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MM, Silva CM. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica*. 2010 Jun;44(3):559-65.
11. R Core Team (2017). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
12. Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1-48. URL: <http://www.jstatsoft.org/v36/i03/>
13. Valari O, Koliopoulos G, Karakitsos P, Valasoulis G, Founta C, Godevenos D, Dova L, Paschopoulos M, Loufopoulos A, Paraskevaidis E. Human papillomavirus DNA and mRNA positivity of the anal canal in women with lower genital tract HPV lesions: predictors and clinical implications. *Gynecol Oncol*. 2011 Sep;122(3):505-8.
14. Pierangeli A1 Scagnolari C, Selvaggi C, Cannella F, Riva E, Impagnatiello A, Bernardi G, Ciardi A, Moschella CM, Antonelli G, Indinnimeo M. High detection rate of human papillomavirus in anal brushings from women attending a proctology clinic. *J Infect*. 2012 Sep;65(3):255-61. doi: 10.1016/j.jinf.2012.05.004. Epub 2012 May 15.
15. D'Hauwers KW, Cornelissen T, Depuydt CE, Bogers J, Donders AR, Leuridan E, Van Damme P, Tjalma WA. Anal human papillomavirus DNA in women at a colposcopy clinic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Sep;164(1):69-73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.05.014. Epub 2012 Jun 5.
16. Cañadas MP1, Bosch FX, Junquera ML, Ejarque M, Font R, Ordoñez E, de Sanjosé S. Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in anogenital and oral infections in a high-risk population. *J Clin Microbiol*. 2004 Mar;42(3):1330-2.
17. Crawford R1, Grignon AL, Kitson S, Winder DM, Ball SL, Vaughan K, Stanley MA, Sterling JC, Goon PK. High prevalence of HPV in non-cervical sites of women with abnormal cervical cytology. *BMC Cancer*. 2011 Nov 2;11:473. doi: 10.1186/1471-2407-11-473.
18. Calore EE1, Giaccio CM, Nadal SR. Prevalence of anal cytological abnormalities in women with positive cervical cytology. *Diagn Cytopathol*. 2011 May;39(5):323-7. doi: 10.1002/dc.21386.

19. Capobianco A, Silva Filho AL, Afonso NT. Diagnóstico de HPV anal em mulheres com NIC: prevenção de câncer do ânus? *Rev. bras. colo-proctol.* 2009;29(4): 443-450.
20. Giaccio CMRF, Bragaglia PL, Calore EE, Manzione CR, Nadal SR. Frequência de alterações citológicas anais em pacientes com citologia cervical normal. *Diagn. Tratamento.* 2013;18(1):5-9.
21. Heráclio SA, Schettini J, Oliveira ML, Souza AS, Souza PR, Amorim MM. High-resolution anoscopy in women with cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Mar;128(3):216-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.09.014. Epub 2014 Nov 8.
22. Heráclio SA, Pinto FRG, Cahen K, Katz L, Souza ASR. Anal cytology in women with cervical intraepithelial or invasive cancer: interobserver agrément. *J Bras Patol Med Lab.* October 2015; 51(5):315-322.
23. Law CL, Thompson CH, Rose BR, Cossart YE. Anal intercourse: a risk factor for anal papillomavirus infection in women? *Genitourin Med.* 1991;67(6):464-8.
24. Dixon AR, Pringle JH, Holmes JT, Watkin DF. Cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the anus in sexually active women. *Postgrad Med J.* 1991 Jun;67(788):557-9.
25. Syrjänen S, Saastamoinen J, Chang FJ, Ji HX, Syrjänen K. Colposcopy, punch biopsy, in situ DNA hybridization, and the polymerase chain reaction in searching for genital human papillomavirus (HPV) infections in women with normal PAP smears. *J Med Virol.* 1990 Aug;31(4):259-66.
26. Guler T, Uygur D, Uncu M, Yayci E, Atacag T, Bas K, Gunay M, Yakicier C. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Sep;288(3):667-72. doi: 10.1007/s00404-013-2821-0. Epub 2013 Mar 31. Coexisting anal human papilloma virus infection in heterosexual women with cervical HPV infection.
27. Koppe DC, Bandeira CB, Rosa MR, Cambruzzi E, Meurer L, Fagundes RB. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia in women with genital neoplasia. *Dis Colon Rectum.* 2011 Apr;54(4):442-5. doi: 10.1007/DCR.0b013e3182061b34.
28. Sehnal B, Dusek L, Cibula D, Zima T, Halaska M, Driak D, Slama J. The relationship between the cervical and anal HPV infection in women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Virol.* 2014 Jan;59(1):18-23. doi: 10.1016/j.jcv.2013.11.004. Epub 2013 Nov 23.

29. Veo CA1, Saad SS, Fregnani JH, Scapulatempo-Neto C, Tsunoda AT, Resende JC, Lorenzi AT, Mafra A, Cinti C, Cotrim ID, Rosa LA, de Oliveira CM, Martins TR, Centrone C, Levi JE, Longatto-Filho A. Clinical characteristics of women diagnosed with carcinoma who tested positive for cervical and anal high-risk human papillomavirus DNA and E6 RNA. *Tumour Biol.* 2015 Jul;36(7):5399-405. doi: 10.1007/s13277-015-3205-9. Epub 2015 Feb 13.
30. Eleutério J Jr, Benício GC, Giraldo PC, Gonçalves AK, Eleutério RM, Oliveira DN, Jacyntho C. Liquid-based cytology and HPV DNA testing using intra-anal specimens from HIV-negative women with and without genital HPV-induced lesions. *Diagn Cytopathol.* 2015 May;43(5):360-5. doi: 10.1002/dc.23238. Epub 2014 Nov 24.
31. Marek E, Dergez T, D'cruz G, Bozsa S, Cseh A, Szilard I, Benczik M, Kiss I, Varszegi D, Vilagi S, Ember I, Gocze P. Human papillomavirus infections among Hungarian female sex workers. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2014 Jan;23(1):65-75. doi: 10.1111/ecc.12110. Epub 2013 Aug 19.
32. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Robertson G, Smith JH, Sharp F, Rogers K. Anal human papillomavirus infection and squamous neoplasia in patients with invasive vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 1994;83(2):212-6.
33. Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet.* 1992;340(8830):1271-3.
34. Scholefield JH, Ogunbiyi OA, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal colposcopy and the diagnosis of anal intraepithelial neoplasia in high-risk gynecologic patients. *Int J Gynecol Cancer.* 1994;4(2):119-126.
35. Jacyntho CM, Giraldo PC, Horta AA, Grandelle R, Gonçalves AK, Fonseca T, Eleutério J Jr. Association between genital intraepithelial lesions and anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative women. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Aug;205(2):115.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.03.011. Epub 2011 Mar 16.
36. Giraldo P, Jacyntho C, Costa C, Iglesias M, Gondim C, Carvalho F, Giraldo H, Gonçalves AK. Prevalence of anal squamous intra-epithelial lesion in women presenting genital squamous intra-epithelial lesion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Jan;142(1):73-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.09.014. Epub 2008 Nov 18.

37. Robison K, Cronin B, Luis C, DiSilvestro P, Clark M. ANAL CYTOLOGY AND HPV GENOTYPING IN WOMEN WITH LOWER GENITAL TRACT NEOPLASIA. *Sexual Health* 10(6) 587-588 <https://doi.org/10.1071/SHv10n6ab36> Published: 22 November 2013
38. Robison K, Cronin B, Bregar A, Luis C, DiSilvestro P, Schechter S, Pisharodi L, Raker C, Clark M. Anal Cytology and Human Papillomavirus Genotyping in Women With a History of Lower Genital Tract Neoplasia Compared With Low-Risk Women. *Obstet Gynecol.* 2015 Dec;126(6):1294-300. doi: 10.1097/AOG.0000000000001135.
39. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Thompson PJ. et al. Sequential acquisition of human papillomavirus (HPV) infection of the anus and cervix: the Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis.* 2010;201(9):1331-9.
40. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Ning L, Killeen J, Kamemoto L, Hernandez BY. Acquisition of anal human papillomavirus (HPV) infection in women: the Hawaii HPV Cohort study. *J Infect Dis.* 2008 Apr 1;197(7):957-66. doi: 10.1086/529207.
41. Coffey K, Beral V, Green J, Reeves G, Barnes I. Lifestyle and reproductive risk factors associated with anal cancer in women aged over 50 years. *British Journal of Cancer* (2015) 112, 1568–1574.
42. Lammé J, Pattaratornkosohn T, Mercado-Abadie J, Alkhas A, Robinson A, Lanneau G. Concurrent anal human papillomavirus and abnormal anal cytology in women with known cervical dysplasia. *Obstet Gynecol.* 2014 Aug;124(2 Pt 1):242-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000000370.
43. Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2007;8(4):311-6.
44. Evans HS, Newnham A, Hodgson SV, Møller H. Second primary cancers after cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer in Southeast England. *Gynecol Oncol.* 2003;90(1):131-6.
45. 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.** *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):523-6.

46. Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, Darragh TM, Jay N, Powell K. et al. **Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(2):173-8.
47. Shvetsov YB, Hernandez BY, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Ning L. et al. **Duration and clearance of anal human papillomavirus (HPV) infection among women: the Hawaii HPV cohort study.** *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):536-46.
48. Shvetsov YB, Hernandez BY, Wilkens LR, Thompson PJ, Franke AA, Zhu X, Goodman MT. Plasma micronutrients and the acquisition and clearance of anal human papillomavirus infection: the Hawaii HPV cohort study. *Cancer Res.* 2010 Dec 1;70(23):9787-97. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1374. Epub 2010 Oct 8
49. Moscicki AB, Ma Y, Farhat S, Jay J, Hanson E, Benningfield S, Jonte J, Godwin-Medina C, Wilson R, Shiboski S. Natural history of anal human papillomavirus infection in heterosexual women and risks associated with persistence. *Clin Infect Dis.* 2014 Mar;58(6):804-11. doi: 10.1093/cid/cit947. Epub 2013 Dec 23.
50. Cronin B, Bregar A, Luis C, Schechter S, Disilvestro P, Pisharodi L, Sung CJ, Raker C, Clark M, Robison K. Evaluation of anal cytology and dysplasia in women with a history of lower genital tract dysplasia and malignancy. *Gynecol Oncol.* 2016 Jun;141(3):492-496. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.015. Epub 2016 Apr 26.
51. Simpson S Jr, Blomfield P, Cornall A, Tabrizi SN, Blizzard L, Turner R. 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.* 2016 Jun;42:124-32.

