

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA**

**IDENTIFICAÇÃO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL EM  
MULHERES COM NEOPLASIA GENITAL**

**DANIELA CERQUEIRA KOPPE**

**Porto Alegre, 2010**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA**

**IDENTIFICAÇÃO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL EM  
MULHERES COM NEOPLASIA GENITAL**

**DANIELA CERQUEIRA KOPPE**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências em Gastroenterologia da Faculdade  
de Medicina da Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul para obtenção do título de  
Mestre em Medicina.**

**Orientador: Prof. Dr. Renato Borges Fagundes**

**Porto Alegre, 2010**

**K83i** Koppe , Daniela Cerqueira

Identificação de neoplasia intraepitelial anal em mulheres com neoplasia genital / Daniela Cerqueira Koppe ; orient. Renato Borges Fagundes. – 2010. 53 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências em Gastroenterologia. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Neoplasias do ânus 2. Neoplasias dos genitais femininos 3. Carcinoma in situ 4. Prevalência 5. Infecções por papillomavirus I. Fagundes, Renato Borges II. Título.

NLM: WI 610

***Aos meus pais e minha irmã, pela motivação e apoio.***

***Ao meu marido, por estar sempre ao meu lado.***

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Renato Borges Fagundes, por oportunizar este aprendizado e pela sua orientação nesta pesquisa.

Ao Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências em Gastroenterologia, seus professores e secretárias.

Ao Serviço de Coloproctologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição pela minha formação.

À Dra. Cléia Bertinetti Bandeira e à Dra. Margarete Ribeiro Duarte Rosa por me proporcionarem treinamento em colposcopia, auxílio na elaboração do projeto e coleta de dados.

Ao Dr. Eduardo Cambuzzi e a Dra Luíse Meurer pela participação na análise dos exames.

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do HCPA (FIPE) pelo financiamento do presente estudo.

Aos pacientes que, prontamente, concordaram em participar desta pesquisa.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>9</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>10</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>11</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
1.1. Câncer anal.....	12
1.2. Neoplasia intraepitelial anal.....	14
1.3. Fatores de risco.....	15
1.3.1. HPV.....	15
1.3.2. Imunossupressão.....	17
1.3.3. Comportamento sexual.....	19
1.3.4. Tabagismo.....	19
1.3.5. Neoplasia intraepitelial genital.....	20
1.4. Rastreamento.....	21
1.4.1. Citologia anal.....	22
1.4.2. Anuscopia de alta resolução.....	23
1.5. Tratamento.....	24
<b>2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>25</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
3.1. Ojetivo principal.....	26
3.2. Ojetivos específicos.....	26
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>27</b>
4.1. Delineamento do estudo.....	27
4.2. Local da Pesquisa.....	27
4.3. Critérios de inclusão.....	27
4.4. Critérios de exclusão.....	28
4.5. Tamanho da amostra.....	28
4.6. Procedimentos.....	28
4.6.1. Aplicação de questionário.....	28
4.6.2. Anuscopia de alta resolução.....	29
4.6.3. Biópsia.....	29
4.7. Análise estatística.....	30
4.8. Aspéctos éticos.....	30

4.9. Financiamento.....	31
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>38</b>
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>42</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>48</b>
<b>ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO.....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO 2 - TCLE.....</b>	<b>50</b>
<b>ANEXO 3 - TERMINOLOGIA COLPOSCÓPICA .....</b>	<b>52</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

AP = Anatomopatológico

DNA = Deoxyribonucleic acid

DST = Doença sexualmente transmissível

FIPE = Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do HCPA

HAART = Highly Active AntiRetroviral Treatment

HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HIV = Human immunodeficiency virus

HNSC = Hospital Nossa Senhora da Conceição

HPV = Human papilloma vírus

IARC = International Agency for Research on Cancer

IC = Intervalo de Confiança

INCA = Instituto Nacional do Câncer

NIA = Neoplasia intraepitelial anal

NIC = Neoplasia intraepitelial cervical

NIV = Neoplasia intraepitelial vulvar

NiVa = Neoplasia intraepitelial vaginal

SEER = Surveillance, Epidemiology and End Results

TCLE = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Anatomia do canal anal.....	13
<b>Figura 2.</b> Localização da Neoplasia Intraepitelial Anal.....	35

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Grupos de risco para câncer anal.....	21
<b>Tabela 2.</b> Características demográficas e comportamentais das pacientes com e sem neoplasia genital.....	33
<b>Tabela 3.</b> Alterações encontradas na anoscopia de alta resolução versus resultado do anatomopatológico.....	34
<b>Tabela 4.</b> Prevalência de NIA.....	35
<b>Tabela 5.</b> Comparação entre pacientes com e sem NIA em relação a variáveis demográficas e comportamentais.....	36
<b>Tabela 6.</b> Comparação entre pacientes com e sem NIA em relação ao tipo de neoplasia genital.....	37

## RESUMO

**Introdução:** A incidência de câncer anal vem aumentando nas últimas décadas principalmente em determinados grupos de risco como pacientes HIV positivos e homens homossexuais e bissexuais. A neoplasia intraepitelial anal (NIA) representa a lesão precursora do câncer anal e tem demonstrado clara associação com o papilomavírus humano (HPV) de alto risco. Mulheres com neoplasia intraepitelial ou carcinoma invasor genital parecem ter um risco aumentado para câncer anal. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de neoplasia intraepitelial anal neste grupo de mulheres.

**Métodos:** Estudo transversal onde 106 mulheres imunocompetentes com diagnóstico histológico de neoplasia intraepitelial ou câncer genital e 74 pacientes sem neoplasia genital foram submetidas à anoscopia de alta resolução com biópsia de áreas alteradas.

**Resultados:** A prevalência geral de NIA na amostra foi 6,6%. No grupo de mulheres com neoplasia genital foi 10,4% (IC 95%, 5,6 a 17,3%) e 1,4% (IC 95%, 0,07 a 6,5%) nas mulheres sem esta condição ( $p=0,016$ ). A razão de prevalência encontrada foi 7,68 (IC 95%, 1,01 a 58,21) e a razão de chances foi 8,45 (IC 95%, 1,07 a 66,97).

**Conclusão:** A prevalência de NIA foi maior em mulheres com neoplasia intraepitelial ou câncer invasor genital.

## ABSTRACT

**Background:** In the last decade the incidence of anal cancer is increasing especially in high risk groups as those infected with the human immunodeficiency virus (HIV) and men who have sex with men (MSM). Anal intraepithelial neoplasia (AIN) is believed to be a precursor of anal cancer. It appears to be related to high-risk human papillomavirus (HPV). Women with genital intraepithelial neoplasia or cancer have shown to be at increased risk for anal cancer. The aim of this study is to determine the prevalence of anal intraepithelial neoplasia in this group of women.

**Methods:** In a cross sectional study, 106 immunocompetent women with histopathological diagnosis of genital intraepithelial neoplasia or cancer and 74 women without gynecologic neoplasia underwent to high-resolution anoscopy with biopsy of visible lesions.

**Results:** The overall prevalence of AIN was 6.6%. In women with genital neoplasia it was 10.4% (95% CI, 5.6 to 17.3%) and 1.4% (95% CI, 0.07 to 6.5%) in women without genital neoplasia ( $p=0.016$ ). The prevalence ratio was 7.68 (95% CI, 1.01 to 58.21) and the odds ratio 8.45 (IC 95%, 1.07 a 66.97).

**Conclusion:** The prevalence of AIN was higher in women with genital intraepithelial neoplasia or cancer.

## INTRODUÇÃO

### 1.1. Câncer Anal

O câncer anal é uma neoplasia maligna pouco freqüente. Nos Estados Unidos, estes tumores representam 1,9% das neoplasias do trato digestivo, com 5290 casos diagnosticados anualmente (Jemal *et al*, 2009).

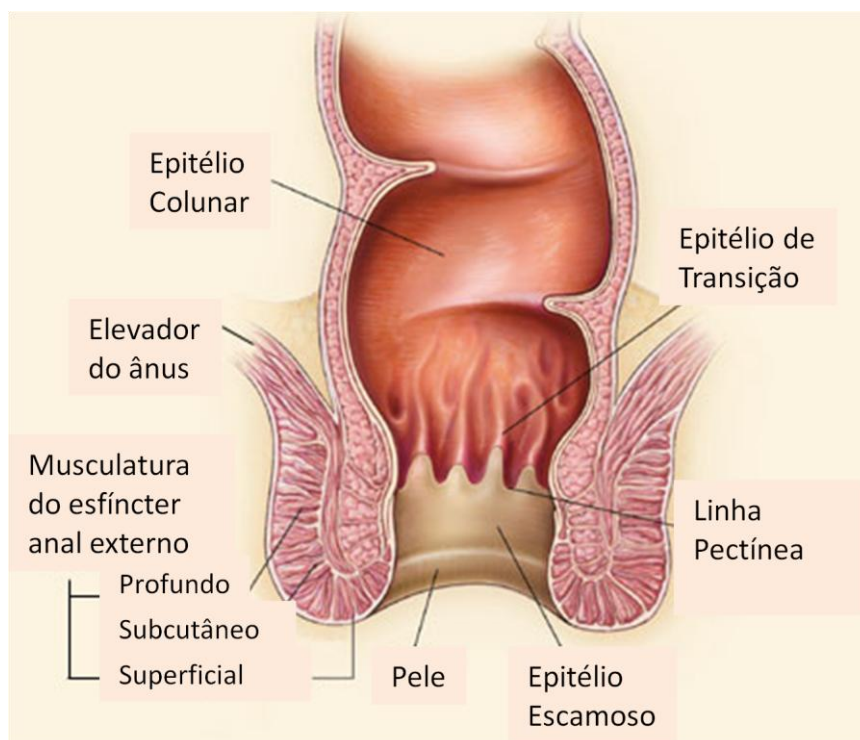
De acordo com o programa de vigilância americano *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*, a taxa de incidência anual padronizada por idade é de 1,5 por 100000 habitantes. Dados do *SEER* de 1975-2003 sugerem que a incidência está aumentando, particularmente devido ao surgimento de grupos de risco como homens homossexuais / bissexuais e a epidemia do HIV (*human immunodeficiency virus*) (Ries *et al*, 2005). A taxa de incidência anual para homossexuais / bissexuais - HIV negativos é de 35 por 100000 e em HIV positivos têm sido sugerido um valor duas vezes maior (Daling *et al*, 1987; Goedert *et al*, 1998).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) apresentou uma estimativa de 539 e 1078 novos casos em homens e mulheres, respectivamente, para o ano de 2009. De acordo com os registros de base populacional da cidade de Porto Alegre no período de 1993 a 1997, a taxa de incidência anual padronizada por idade foi de 0,76 por 100000 habitantes para homens e de 1,04 para mulheres (INCA, 2009).

Quando falamos em câncer anal é fundamental que seja realizada uma revisão da anatomia e histologia da região (figura 1). Atualmente, não há consenso sobre os limites do canal anal, sendo que a Organização Mundial da

Saúde e o American Joint Committee on Cancer definem o canal anal como a porção final do intestino grosso que vai do anel anorretal (ao nível do assoalho pélvico) até a borda anal (junção mucocutânea). A margem anal corresponde à pele perianal com revestimento de epiderme e presença de anexos cutâneos (Fenger et al, 2002; Green et al, 2002). A delimitação possui importância tendo em vista que os tumores da margem anal comportam-se e são tratados como tumores de pele. A mucosa do canal anal apresenta três tipos diferentes de epitélio e a linha pectínea é a estrutura que demarca esta transição. Abaixo da linha pectínea até a borda anal identifica-se epitélio escamoso. O segmento logo acima apresenta um epitélio de transição e a porção superior do canal anal é revestida por epitélio colunar de padrão colorretal.

**Figura 1 – Anatomia do Canal Anal**



Fonte: Ryan, 2000.

O carcinoma epidermóide é o tipo histológico predominante, sendo responsável por 85% das neoplasias malignas da região. Outros tipos histológicos que podem ser encontrados incluem adenocarcinoma, melanoma e, raramente, sarcoma (Klas *et al*, 1999).

A partir das observações de Nigro *et al* em 1974, o tratamento do câncer anal sofreu grandes mudanças. A terapêutica de escolha era a amputação abdomino-perineal de reto com colostomia definitiva. Atualmente, o tratamento é baseado na combinação de quimioterapia e radioterapia. Reserva-se a cirurgia para pacientes com doença persistente ou recorrência local (Roelofsen *et al*, 1998).

A sobrevida geral em cinco anos para pacientes com carcinoma epidermóide de canal anal é de 70%, 59%, 41% e 19% para os estágios I, II, III e IV respectivamente (Bilimoria *et al*, 2009).

## **1.2. Neoplasia intraepitelial anal**

A história natural do câncer anal passou a ser mais bem compreendida nos últimos anos. O câncer invasivo, à semelhança do colo uterino, parece ser precedido por um estágio pré-canceroso, a chamada neoplasia intraepitelial anal (NIA) ou lesão escamosa intraepitelial anal. A NIA pode ser categorizada nos graus 1, 2 e 3, dependendo da intensidade das anomalias nucleares e da espessura do epitélio que está acometida. Atualmente, a classificação em lesões de baixo e alto grau é mais utilizada. Lesões são consideradas de baixo grau quando 20 a 25% da espessura do epitélio contêm células displásicas (NIA I) ou quando se identificam alterações citopáticas associadas à infecção

pelo HPV (coilocitos). Lesões de alto grau ocorrem quando mais de 50% da espessura do epitélio apresenta células indiferenciadas (NIA II e NIA III).

Pouco se conhece sobre a taxa de progressão dessas lesões precursoras para carcinoma invasor ou sobre sua regressão para estágios mais benignos ou mesmo para epitélio normal. De qualquer forma, lesões de alto grau são condições mais graves e estão, provavelmente, associadas à maior probabilidade de progressão (Palefsky, 2002).

### **1.3. Fatores de risco**

Os principais fatores de risco conhecidos para câncer anal incluem: infecção persistente pelo HPV (*human papillomavirus*), imunossupressão (pacientes HIV positivos e transplantados de órgãos que utilizam drogas imunossupressoras), comportamento sexual de risco (história de intercurso anal receptivo, número de parceiros sexuais, presença de outras doenças sexualmente transmissíveis), tabagismo e outras afecções associadas ao HPV, como história de neoplasia intraepitelial ou câncer de colo de útero, vagina ou vulva (Daling *et al*, 1987; Daling *et al*, 2004; Welton *et al*, 2004).

#### **1.3.1. HPV**

A infecção pelo HPV parece fator crucial para o desenvolvimento do câncer anal. Metanálise de 2009 demonstrou a presença de DNA de HPV em 91,5%, 93,9% e 84,3% dos pacientes com NIA de baixo grau, NIA de alto grau e carcinoma anal respectivamente (De Vuyst *et al*, 2009). Resultados



semelhantes foram encontrados por Hoots e colaboradores onde a prevalência de HPV foi 88%, 91% e 71% em pacientes com NIA de baixo grau, alto grau e carcinoma invasor respectivamente (Hoots *et al*, 2009).

O HPV é um vírus DNA da família *Papovaviridae* e é a mais comum infecção viral sexualmente transmitida. Estima-se que 50-80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas por um ou mais tipos de HPV em algum momento de suas vidas. A transmissão é por contato direto com a pele infectada. Os HPV genitais são transmitidos por meio das relações sexuais, podendo causar lesões na vagina, colo do útero, pênis e ânus (INCA, 2009).

A infecção anal por HPV pode ser latente, subclínica ou clinicamente aparente. As infecções clínicas mais comuns na região genital são as verrugas genitais ou condilomas acuminados. Nos Estados Unidos, estima-se que 1% dos pacientes infectados desenvolve verrugas genitais com baixo potencial oncogênico e, pelo menos, 15% dos pacientes desenvolverão infecções subclínicas com possível potencial maligno (Koutsky, 1997).

Mais de 150 genótipos diferentes de HPV já foram identificados e, aproximadamente, 40 destes podem infectar a região anogenital. Classificam-se em baixo e alto risco oncogênico segundo sua relação com a gênese do câncer anogenital. HPV tipos 6 e 11 são geralmente associados com lesões benignas como condilomas. HPV tipos 16 e 18 são mais comumente associados com lesões intra-epiteliais anais de alto grau e carcinoma invasor. O tipo viral mais encontrado nos casos de câncer anal é o 16, bem como no câncer de colo de útero (De Vuyst *et al*, 2009; Hoots *et al*, 2009).

A maioria das infecções é transitória, com eliminação completa do vírus pelo sistema imunológico em torno de 6 a 12 meses (Rodriguez *et al*, 2008;

Plummer *et al*, 2007). A imunidade mediada por células parece ter papel importante na resposta contra o vírus. A persistência da infecção por HPV de alto risco oncogênico é fator de risco para o surgimento da neoplasia intraepitelial. Além disso, a detecção de múltiplos tipos de HPV foi associada à maior prevalência de neoplasia intraepitelial e progressão destas lesões quando comparada a infecção por um único tipo de HPV (Palefsky *et al*, 1998).

O aparecimento da malignidade parece resultar da sinergia entre dois genes virais: E6 e E7. Os produtos codificados por E6 e E7 ligam-se aos produtos dos genes supressores tumorais p53 e RB, respectivamente, inativando-os. Esses últimos regulam o ciclo celular, afetando os processos de reparo e duplicação do DNA e apoptose (Unger *et al*, 2001). A persistência da infecção, com acúmulo de erros genéticos, pode levar à progressão da neoplasia intraepitelial de baixo grau a lesões de alto grau e, eventualmente, carcinoma invasor. Ressalta-se, porém, que o vírus não é suficiente para a carcinogênese. Evidências sugerem que a etiologia do câncer anal é multifatorial, dependendo da interação entre fatores ambientais, imunológicos e infecção pelo HPV.

### **1.3.2. Imunossupressão**

Os pacientes HIV positivos apresentam maior incidência de câncer e neoplasia intra-epitelial anal. A imunossupressão determinada pelo vírus favorece a persistência da infecção pelo HPV, sendo esta mais comum entre homens e mulheres HIV positivo quando comparado aos soronegativos (72 versus 43%, 68 versus 31% respectivamente) (Mbulawa *et al*, 2009). A

prevalência de NIA em estudos com citologia anal variou de 41 a 97% para homens HIV positivos e de 14 a 28% para mulheres soropositivas (Chiao *et al*, 2006).

A introdução de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) não parece ter reduzido a incidência de câncer ou neoplasia intraepitelial anal, o que aconteceu com outras neoplasias relacionadas ao HIV como linfoma Hodgkin e sarcoma de Kaposi. A melhora na expectativa de vida destes pacientes após a introdução da HAART pode levar a um maior período de exposição ao HPV e mais tempo para a progressão das lesões (Uronis *et al*, 2007). Em um estudo com 357 homossexuais HIV positivos, mais de 80% apresentaram displasia anal e 95% apresentaram infecção por HPV. Análise multivariada mostrou que o uso de HAART e detecção de  $\geq 6$  tipos de HPV foi associada com a presença de NIA, mesmo considerando o tempo de diagnóstico do HIV, contagem de CD4 e carga viral (Palefsky *et al*, 2005).

Além dos efeitos da imunossupressão, que leva a persistência da infecção pelo HPV, alguns autores acreditam que a coinfeção com HIV possa promover diretamente a oncogênese associada ao HPV em nível molecular (Conley *et al*, 2002). Estudos *in vitro* sugerem que o vírus do HIV codifica uma proteína (Tat) que pode acentuar a expressão das proteínas E6 e E7 do HPV (Vernon *et al*, 1993).

Pacientes transplantados que utilizam drogas imunossupressoras também apresentam maior risco de neoplasia intraepitelial e câncer anal. O risco aumentado é, provavelmente, resultado de infecção persistente por HPV (Ryan *et al*, 2000). Em estudo realizado em Manaus, foi encontrada uma

prevalência de 23,81% de NIA em pacientes submetidos a transplante renal (Da Costa e Silva *et al*, 2008).

### **1.3.3. Comportamento sexual**

A prevalência aumentada de NIA em homens homossexuais e bissexuais demonstra que existe uma associação entre comportamento sexual de risco e câncer anal. Em um estudo com 1262 homossexuais e bissexuais do sexo masculino foi encontrada uma prevalência de 20% de NIA através de citologia anal (Chin-Hong *et al*, 2005).

Estudo de caso-controle de base populacional conduzido por Daling e colaboradores encontrou risco aumentado de câncer anal em homens e mulheres que tiveram 15 ou mais parceiros sexuais durante a vida (OR 5,3; 95% IC 2,4 - 12 e OR 11,0; 95% IC 5,5 – 22,1, respectivamente) e história de intercurso anal receptivo (OR 6,8; 95% IC 1,4 - 33,8 e OR 2,2; 95% IC 1,4 - 3,3, respectivamente) (Daling *et al*, 2004). Estudo prévio do mesmo autor encontrou risco aumentado de câncer anal em homens heterossexuais que apresentaram gonorréia (RR 17,2; 95% IC 2,0 - 149,4) e em mulheres com sorologia positiva para herpes simples tipo 2 (RR 4,1; 95% IC 1,9 - 8,8) e Chlamydia trachomatis (RR 2,3; 95% IC 1,1 - 4,8) (Daling *et al*, 1987).

### **1.3.4. Tabagismo**

O tabagismo parece contribuir para o surgimento da neoplasia intraepitelial através de dois mecanismos principais: a exposição do DNA de

células epiteliais a carcinógenos presentes na fumaça do cigarro e a imunossupressão determinada por alterações no sistema imunológico periférico, como a diminuição no número de células de Langerhans (células apresentadoras de antígenos) (Pinto *et al*, 2002).

Daling e colaboradores encontraram risco aumentado de câncer anal em homens e mulheres tabagistas (OR 3,9; 95% IC 1,9-8,0 e OR 3,8; 95% IC 2,4-6,2, respectivamente) (Daling *et al*, 2004).

### **1.3.5. Neoplasia intraepitelial genital**

Mulheres portadoras de lesões genitais relacionadas ao HPV parecem apresentar um risco maior para NIA. Estudo de base populacional realizado na Suécia demonstrou que mulheres com NIC III têm risco aumentado para câncer anal (IRR 4,68 [3,87 – 5,62]) (Edgren *et al*, 2007). Em um estudo com 251 mulheres HIV-positivo e 68 mulheres HIV-negativo, a prevalência de alterações na citologia anal foi de 26 e 8% respectivamente. Citologia cervical anormal foi identificada como fator de risco para alterações na citologia anal entre as mulheres HIV-positivo (Holly *et al*, 2001).

Foi encontrada uma prevalência de 35% de DNA de HPV no canal anal de mulheres imunocompetentes com NIC III (Veo *et al*, 2008). Park e colaboradores encontraram 51% de DNA de HPV no canal anal de mulheres com neoplasia intraepitelial genital e 9% destas mulheres apresentavam alteração na citologia anal (Park *et al*, 2009).

Dois trabalhos investigaram a prevalência de NIA em portadoras de neoplasia genital através de anoscopia de alta resolução com biópsia.

Scholefield e colaboradores encontraram 22% de NIA neste grupo de pacientes (Scholefield *et al*, 1994). Trabalho publicado em 2009 demonstrou uma prevalência de 17,4% de NIA em mulheres imunocompetentes com neoplasia intraepitelial genital (Giraldo *et al*, 2009).

#### **1.4. Rastreamento**

A história natural do câncer anal guarda muitas semelhanças com a do câncer cervical, como o papel etiológico do HPV, fatores de risco semelhantes e o fato do carcinoma invasor ser precedido por um estágio pré-canceroso (Coutinho, 2006).

A aplicação das técnicas de rastreamento em ginecologia permitiu diminuir a incidência do carcinoma do colo uterino de 40/100000 mulheres para 8/100000 mulheres. Espera-se que a aplicação de técnicas semelhantes em proctologia possa também reduzir a incidência do câncer anal pela detecção das lesões pré-malignas (Coutinho, 2006).

O rastreamento tem sido proposto para os grupos de maior risco (tabela 1) através da citologia anal e anoscopia de alta resolução.

Tabela 1. Grupos de risco para câncer anal

---

Homens Homossexuais e Bissexuais
Pacientes HIV positivo
Pacientes transplantados em uso de imunossupressores
Mulheres com neoplasia intra-epitelial ou câncer de colo uterino, vagina e vulva

---

### 1.4.1. Citologia Anal

A citologia consiste na coleta de material do canal anal através de um escovado com swab de Dacron ou Citobrush. Após, é feito um esfregaço em lâmina de vidro e fixação com álcool ou, alternativamente, pode ser feito um lavado da escova e centrifugação do líquido (citologia em meio líquido). Os esfregaços têm sido classificados pelo Sistema Bethesda 2001 recomendado para esfregaço cervical, visto que, não existe classificação estabelecida para citologia anal.

Até o momento, não há ensaios randomizados ou estudos de coorte que demonstrem a efetividade do screening com citologia para prevenção do câncer anal (Chiao *et al*, 2006).

Na literatura, a sensibilidade e especificidade da citologia para a detecção de NIA variam de 47 a 98% e 32 a 67% respectivamente (Palefsky *et al*, 1997; Mathews *et al*, 2004; Panther *et al*, 2004; Arain *et al*, 2005; Fox *et al*, 2005; Chiao *et al*, 2006; Berry *et al*, 2009; Nahas *et al*, 2009; Salit *et al*, 2010; Nathan *et al*, 2010). Os autores têm demonstrado que não existe uma boa correlação entre o grau da lesão encontrado no citopatológico e o grau histológico, sugerindo que qualquer alteração seja encaminhada para anoscopia de alta resolução (Palefsky *et al*, 1997; Panther *et al*, 2004; Arain *et al*, 2005).

#### **1.4.2. Anuscopia de alta resolução**

Anuscopia de alta resolução consiste na realização de uma anuscopia convencional com o auxílio de um aparelho que permita aumentar a imagem, como uma lupa ou um colposcópio. O objetivo do exame é avaliar a arquitetura vascular subepitelial em busca de alterações sugestivas de neoplasia intraepitelial ou carcinoma invasor e avaliar as características do epitélio após a aplicação de solução de ácido acético a 3 - 5% ou solução de Lugol (IARC, 2003).

O melhor momento para avaliar os padrões de vascularização anormal é antes da aplicação do ácido acético, já que o seu efeito pode mascarar parcial ou totalmente as alterações, sobretudo em uma área acetobranca. As anomalias de interesse são pontilhados, mosaicos e vasos atípicos (IARC, 2003).

O ácido acético causa uma precipitação ou coagulação reversível das proteínas nucleares e citoqueratinas. Quando é aplicado no epitélio escamoso normal, há pouca coagulação na camada superficial de células, onde os núcleos são escassos. As áreas de lesão escamosa intraepitelial apresentam uma coagulação máxima devido ao seu conteúdo maior de proteínas nucleares. Como resultado, o epitélio adquire uma coloração branca. Esta reação é denominada o acetobranqueamento e produz um efeito perceptível que contrasta com a cor rosada do epitélio escamoso normal (IARC, 2003).

As alterações identificadas na anuscopia de alta resolução devem ser biopsiadas para confirmação histológica. Naomi Jay e colaboradores



demonstraram que os critérios colposcópicos para avaliação do colo uterino podem ser utilizados para a região anal (Jay *et al*, 1997).

### **1.5. Tratamento**

O tratamento das lesões pré-neoplásicas do ânus ainda não está bem definido. Sugere-se que qualquer resultado anormal na citologia deva ser encaminhado para anoscopia de alta resolução com biópsia das áreas atípicas. Lesões de baixo grau devem ser seguidas a cada seis meses e lesões de alto grau devem ser tratadas. Não há consenso sobre o melhor tratamento. Este poderá ser feito com ressecção local, eletrocauterização, laser, aplicações tópicas de ácido tricloroacético, imiquimod, 5-fluorouracil creme, entre outros (Coutinho, 2006).

## 2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O rastreamento de rotina para câncer anal não é universalmente recomendado por se tratar de uma neoplasia pouco frequente. Estudos têm sugerido que o rastreamento seja realizado em pacientes de maior risco. Inúmeros trabalhos têm demonstrado uma prevalência aumentada de NIA em homens homossexuais / bissexuais e, principalmente, em pacientes infectados pelo vírus HIV. Dados sobre a prevalência de NIA em mulheres imunocompetentes com história de neoplasia intraepitelial ou câncer genital são escassos e a determinação desta prevalência é necessária para justificar o rastreamento de rotina neste grupo de pacientes.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo principal**

Investigar a prevalência de neoplasia intraepitelial anal em uma amostra de mulheres imunocompetentes com neoplasia intraepitelial ou carcinoma invasor de colo de útero, vagina ou vulva.

#### **3.2. Objetivos específicos**

**3.2.1.** Estimar e comparar a prevalência de neoplasia intraepitelial anal em mulheres com e sem neoplasia intraepitelial ou carcinoma invasor de colo de útero, vagina ou vulva através da anoscopia de alta resolução com biópsia de áreas suspeitas.

**3.2.2.** Estimar o risco para neoplasia intraepitelial anal entre mulheres com e sem neoplasia genital.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Delineamento do estudo**

Estudo transversal onde o fator de estudo é neoplasia do trato genital inferior e o desfecho é neoplasia intraepitelial anal.

### **4.2. Local da pesquisa**

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora com a colaboração das ginecologistas Cléia Bertinetti Bandeira e Margarete Ribeiro Duarte Rosa nos ambulatórios de ginecologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC).

A preparação das lâminas para exame anatomopatológico foi realizada no Laboratório de Patologia do Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

### **4.3. Critérios de inclusão**

Mulheres maiores de 18 anos foram recrutadas nos ambulatórios de ginecologia do HNSC e foram alocadas em um de dois grupos, sem randomização, de acordo com os seguintes critérios:

1. Grupo exposto ao fator de estudo - História de neoplasia intrapitelial ou carcinoma invasor de colo de útero, vulva ou vagina nos últimos cinco anos, com comprovação histológica.

2. Grupo não exposto ao fator de estudo - Mulheres sem história de neoplasia intraepitelial ou carcinoma invasor de colo de útero, vulva ou vagina

(comprovação por citopatológico) e sem história de lesão clínica por HPV (condiloma).

#### **4.4. Critérios de exclusão**

Pacientes imunossuprimidas (infecção pelo vírus do HIV, utilização de drogas imunossupressoras ou outras formas de imunossupressão), pacientes submetidas à radioterapia pélvica, diagnóstico de carcinoma invasor de margem ou canal anal, patologias orificiais como fissura, trombose hemorroidária, fístula, abscesso e não concordância em participar do estudo.

#### **4.5. Tamanho da amostra**

O tamanho amostral calculado foi baseado na diferença entre proporções considerando uma prevalência mínima de neoplasia intraepitelial anal de 14% encontrada em mulheres com risco aumentado e uma prevalência de 2% em uma amostra da população geral (Chiao *et al*, 2006; Etienney *et al*, 2007). Este cálculo resultou em 95 pacientes em cada grupo (190 pacientes no total) para um nível de significância de 5%, com um poder estatístico de 80% e um intervalo de confiança de 95%.

#### **4.6. Procedimentos**

##### **4.6.1. Aplicação de questionário**

Após esclarecimentos sobre os objetivos da pesquisa e obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por escrito, as pacientes

foram submetidas a um questionário (ANEXO 1) para obtenção de dados demográficos, clínicos, presença de sintomas anais nos últimos seis meses, comportamento sexual e tabagismo. Quanto ao comportamento sexual, foi perguntado o número de parceiros sexuais, ocorrência de intercurso anal receptivo e doença sexualmente transmissível durante a vida. Consideramos como não tabagistas as pacientes que nunca fumaram ou que pararam de fumar há mais de 10 anos. Neste momento, também era solicitado exame de anti-HIV para as pacientes.

#### **4.6.2. Anuscopia de alta resolução**

Foi realizada inspeção da margem anal e anuscopia com auxílio de um coloscópio da marca DFV Vasconcellos S.A antes e após a aplicação de solução de ácido acético a 3%.

As alterações encontradas foram registradas de acordo com a terminologia coloscópica – Barcelona 2002 utilizada para coloscopia cervical (ANEXO 3).

#### **4.6.3. Biópsia**

As alterações identificadas na anuscopia de alta resolução (áreas acetobranças ou alterações vasculares como pontilhado, mosaico e vasos atípicos) foram biopsiadas com pinça de saca-bocado após infiltração local de anestésico (lidocaína 2% com vasoconstritor). O material era colocado em solução formol a 10% para posterior inclusão em parafina e coloração com

hematoxilina-eosina. Todas as lâminas foram analisadas pelo mesmo patologista que não teve acesso as informações clínicas das pacientes ou resultado da anuscopia de alta resolução.

#### **4.7. Análise estatística**

Para armazenamento e análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico SPSS 18.0. As variáveis quantitativas foram descritas pela média e desvio padrão quando sua distribuição foi simétrica e pela mediana e intervalo interquartil quando assimétrica. As variáveis categóricas foram descritas pela frequência absoluta e frequência relativa percentual. Foram descritas as prevalências com o seu intervalo de confiança de 95%.

Na comparação de variáveis quantitativas com distribuição simétrica foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes e para variáveis quantitativas com distribuição assimétrica foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Na comparação de variáveis categóricas foi aplicado o teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando adequado. Foi considerado um nível de significância de 5%.

#### **4.8. Aspectos éticos**

O projeto de pesquisa foi apresentado para apreciação dos Comitês de Ética em Pesquisa do HNSC e HCPA (números 016/08 e 08/069 respectivamente) e aprovado. Todas as pacientes foram informadas dos propósitos do estudo e, incluídas apenas as que consentiram por escrito em participar do mesmo. O termo de consentimento livre e esclarecido foi

apresentado em duas vias e entregue uma cópia ao sujeito de pesquisa após a assinatura (ANEXO 2). Os dados foram utilizados apenas para esta pesquisa e apresentados de forma agregada sendo, desta forma, garantida a confidencialidade dos mesmos.

Os procedimentos utilizados neste estudo apresentam risco mínimo associado à anestesia local e biópsia (apenas nas pacientes que apresentaram alteração na anoscopia de alta resolução), como: dor, sangramento, hematoma e, raramente, reações alérgicas ou tóxicas aos anestésicos. As pacientes que apresentaram neoplasia intraepitelial anal estão sendo acompanhadas pelo Serviço de Coloproctologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

#### **4.9. Financiamento**

O presente estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do HCPA (FIPE) com um custo total de R\$ 2131,20.



## 5. RESULTADOS

Inicialmente, 203 pacientes preencheram os critérios de inclusão do estudo. Foram excluídas 23 mulheres (14 eram HIV positivo, 1 estava em investigação por um quadro de imunossupressão, 1 com trombose hemorroidária, 1 estava em uso crônico de prednisona por doença reumatológica, 1 com fissura anal e 5 que não aceitaram participar). Portanto, foram incluídas 180 pacientes no estudo, 106 com neoplasia genital e 74 sem esta afecção. A média de idade do primeiro grupo foi significativamente menor e a prevalência de tabagismo foi maior entre as mulheres com neoplasia genital. Com relação às demais variáveis analisadas, não houve diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 2).

**Tabela 2 – Características demográficas e comportamentais das pacientes com e sem neoplasia genital.**

	Com Neoplasia Genital (n = 106)		Sem Neoplasia Genital (n = 74)		p
<b>Idade em anos</b> (média ±DP)	37,81	± 12,0	49,79	± 11,56	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Cor</b> (n, %)					
Branca	91	85,8%	65	87,8%	0,870 <sup>2</sup>
Não Branca	15	14,2%	9	12,2%	
<b>Sintomas Orificiais</b> (n, %)					
Sim	36	34,3%	31	41,9%	0,380 <sup>2</sup>
Não	69	65,7%	43	58,1%	
<b>Intercurso Anal</b> (n, %)					
Sim	62	59%	33	44,6%	0,079 <sup>2</sup>
Não	43	41%	41	55,4%	
<b>DST</b> (n, %)					
Sim	10	9,5%	7	9,5%	1,00 <sup>2</sup>
Não	95	90,5%	67	90,5%	
<b>Número de parceiros</b> (mediana, P 25 – 75)	3	2 – 5	2	1 – 4	0,453 <sup>3</sup>
<b>Tabagismo</b> (n, %)					
Sim	49	46,2	18	24,3%	0,005 <sup>2</sup>
Não	57	53,8%	56	75,7%	

1. Teste t de Student. 2. Teste de Qui-quadrado. 3. Teste de Mann-Whitney.

Alterações na anuscopia de alta resolução foram encontradas em 29 mulheres (22 no grupo com neoplasia genital e 7 no outro grupo). Das 22 integrantes do primeiro grupo submetidas à biópsia, 11 apresentaram NIA. Das 7 mulheres do outro grupo, somente 1 apresentou NIA. Segundo a terminologia colposcópica - Barcelona 2002 foram encontradas 23 alterações menores e 6 maiores. Das 23 alterações menores, 7 apresentaram NIA de baixo grau e das 6 alterações maiores, 4 apresentaram NIA de alto grau (Tabela 3). Foi avaliada

a concordância entre a classificação do tipo de alteração (maiores e menores) e o anatomopatológico (normal, inflamação, metaplasia, ceratose e NIA baixo grau versus NIA alto grau) e encontramos um coeficiente kappa de concordância de 0,66 (IC 95%, 0,31 a 1,00).

**Tabela 3 – Alterações encontradas na anoscopia de alta resolução versus resultado do anatomopatológico.**

	AP				Total
	Normal	Inflamação, metaplasia, Ceratose	NIA baixo grau	NIA alto grau	
<b>Anuscopia de Alta Resolução</b>					
Alterações Menores	3	12	7	1	23
Alterações maiores	0	2	0	4	6

A prevalência geral de NIA nesta amostra foi 6,6%. A prevalência de NIA no grupo de mulheres com neoplasia genital foi 10,4% (IC 95%, 5,6 a 17,3%), com 6 mulheres apresentando lesão de baixo grau (5,7%) e 5 apresentando lesão de alto grau (4,7%). A prevalência de NIA em pacientes sem neoplasia genital foi 1,4% (IC 95%, 0,07 a 6,5), com uma paciente apresentando lesão de baixo grau (Tabela 4). As mulheres com neoplasia genital apresentaram uma maior prevalência de NIA ( $p = 0,016$ ). A razão de prevalência encontrada foi 7,68 (IC 95%, 1,01 a 58,21) e a razão de chances foi 8,45 (IC 95%, 1,07 a 66,97).

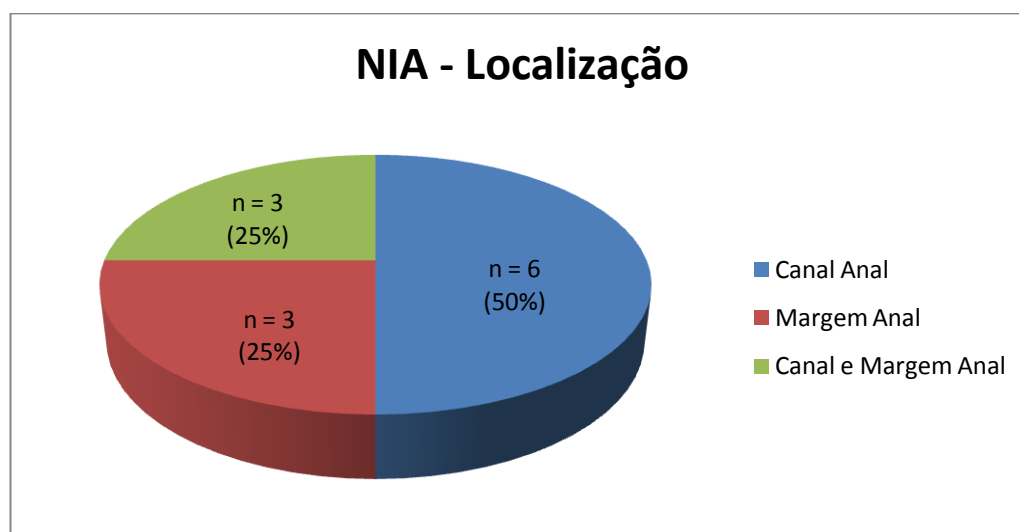
**Tabela 4 – Prevalência de NIA**

	Com Neoplasia Genital		Sem Neoplasia Genital	
	n	%	n	%
<b>NIA</b>	11	10,4%	1	1,4%
Baixo grau	6	5,7%	1	1,4%
Alto grau	5	4,7%	0	0%
<b>Negativo</b>	95	89,6%	73	98,6%

Teste Exato de Fisher; p = 0,016

Quanto a localização da NIA, 3 mulheres apresentaram lesão na margem anal, 6 no canal anal e 3 em ambas as localizações (Figura 2).

**Figura 2 – Localização da Neoplasia Intraepitelial Anal**



Devido as diferenças observadas entre os dois grupos em relação a idade e tabagismo, foi realizada uma comparação entre as mulheres com e sem NIA em relação a estas variáveis e aos demais fatores de risco, não sendo encontrada diferença significativa entre os grupos (Tabela 5).

**Tabela 5 – Comparação entre pacientes com e sem NIA em relação a variáveis demográficas e comportamentais.**

	Com NIA		Sem NIA		p
<b>Idade</b> (média ±DP)	43,16	± 16,7	42,70	± 12,9	0,908 <sup>1</sup>
<b>Tabagismo</b> (n, %)					
Sim	5	41,7%	62	36,9%	0,764 <sup>2</sup>
Não	7	58,3%	106	63,1%	
<b>Intercurso Anal</b> (n, %)					
Sim	6	54,5%	89	53,0%	1,00 <sup>2</sup>
Não	5	45,5%	79	47,0%	
<b>DST</b> (n, %)					
Sim	0	0%	17	10,1%	0,603 <sup>2</sup>
Não	11	100%	151	89,9%	
<b>Número de parceiros</b> (mediana, P 25 – 75)	3	2 – 5	3	1,25 – 5	0,453 <sup>3</sup>

1. Teste t de Student. 2. Teste de Qui-quadrado. 3. Teste de Mann-Whitney.

A prevalência de NIA foi comparada entre as localizações de neoplasia genital, grau da lesão e entre as neoplasias uni ou multicêntricas (mais de um sítio genital acometido), não sendo encontrada diferença entre os grupos (Tabela 6).

**Tabela 6 – Comparação entre pacientes com e sem NIA em relação ao tipo de neoplasia genital.**

	Com NIA		Sem NIA		p
	n	%	n	%	
<b>Neoplasia Genital</b>					
<b>Localização</b>					
Colo de útero	9	81,8%	85	89,5%	0,524 <sup>1</sup>
Vagina	0	0%	2	2,1%	
Vulva	2	18,2%	8	8,4%	
<b>Grau da lesão</b>					
Baixo grau	3	27,3%	18	18,9%	0,332 <sup>1</sup>
Alto grau	6	54,5%	70	73,7%	
Carcinoma invasor	2	18,2%	7	7,4%	
<b>Multicêntrica</b>					
Sim	1	9,1%	5	5,3%	0,491 <sup>1</sup>
Não	10	90,9%	90	94,7%	

1. Teste de Qui-quadrado

## 6. DISCUSSÃO

A maioria dos estudos sobre neoplasia intraepitelial anal foi realizada em pacientes HIV positivos e homens homossexuais / bissexuais. Estudos em mulheres são escassos, principalmente em mulheres imunocompetentes. O presente estudo demonstrou que a prevalência de NIA foi maior no grupo de mulheres com neoplasia genital quando comparado a mulheres sem esta condição (10,4 versus 1,4%), conferindo um risco, aproximadamente, 8 vezes maior para mulheres com neoplasia genital apresentarem NIA. Na literatura, encontramos três estudos que procuraram estimar a prevalência de NIA em mulheres com neoplasia do trato genital inferior (Park *et al*, 2009; Scholefield *et al*, 1994; Giraldo *et al*, 2009).

Park e colaboradores encontraram alteração na citologia anal em 9% de 102 mulheres com neoplasia intraepitelial genital de alto grau ou câncer (Park *et al*, 2009). Neste estudo, apenas 7 pacientes com alteração na citologia foram submetidas à anoscopia de alta resolução com biópsia e confirmaram o diagnóstico de neoplasia intraepitelial de baixo grau. Mulheres com NIA e citologia normal podem ter contribuído para uma prevalência subestimada. Foram incluídas 4 pacientes imunossuprimidas (1 com HIV positivo e 3 utilizando imunossupressores) e não houve referência se as alterações na citologia anal foram encontradas nestas pacientes.

Scholefield e colaboradores encontraram uma prevalência de 22% de NIA (incluindo NIA I, II e III) e 11% de infecção subclínica por HPV em mulheres com neoplasia do trato genital inferior submetidas à anoscopia de alta resolução com biópsias de áreas alteradas ou biópsias aleatórias no caso de exame normal. No grupo controle (constituído por 50 mulheres sem história de

infecção por HPV ou neoplasia intraepitelial genital e com citopatológico do colo do útero negativo para células malignas) foi encontrada prevalência de 6% de infecção subclínica por HPV (Scholefield *et al*, 1994). Se considerarmos a classificação de Bethesda que inclui NIA I e infecção por HPV como lesão de baixo grau, teríamos uma prevalência de 33% de NIA nesta amostra. No estudo, foram incluídas pacientes transplantadas em uso de imunossupressor e não foi feita referência quanto à inclusão ou exclusão de pacientes HIV positivas ou com outro tipo de imunossupressão, o que pode ter contribuído para uma prevalência maior de NIA nesta amostra.

Estudo conduzido por Giraldo e colaboradores comparando a prevalência de NIA, através de anoscopia de alta resolução com biópsias de áreas alteradas, em mulheres imunocompetentes com e sem neoplasia intraepitelial genital encontrou uma prevalência de 17,4% (em 184 mulheres) e 2,6% (em 76 mulheres) respectivamente (Giraldo *et al*, 2009). No grupo de pacientes com neoplasia genital, foram incluídas mulheres com neoplasia intraepitelial da margem anal. Os autores justificam que as lesões de margem anal comportam-se como tumores de pele, apresentando as mesmas vias carcinogênicas que a pele vulvar (via induzida pelo HPV e cofatores, seguida da via das dermatoses). No presente estudo, incluímos, apenas, mulheres com lesões no colo do útero, vagina e vulva o que torna a nossa amostra mais homogênea neste aspecto. Além disso, pacientes com neoplasia intraepitelial na margem anal podem apresentar mais lesões no canal pela possibilidade de extensão por contigüidade.



Em concordância com os estudos anteriores, não identificamos lesão de alto grau nas pacientes sem neoplasia genital (Scholefield *et al*, 1994; Giraldo *et al*, 2009).

Giraldo e colaboradores encontraram maior prevalência de NIA em pacientes com lesão no colo do útero (Giraldo *et al*, 2009). Park e colaboradores encontraram uma maior proporção de alteração na citologia anal em mulheres com lesões na vulva (21%) quando comparado a lesões no colo do útero (7%), porém não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (Park *et al*, 2009). Scholefield e colaboradores encontraram um risco maior para lesão anal nas mulheres com doença multifocal (Scholefield *et al*, 1992). Em nosso estudo buscamos identificar subgrupos de maior risco para NIA entre as mulheres com neoplasia intraepitelial ou câncer genital, efetuando comparação entre pacientes com e sem NIA em relação à localização da neoplasia genital e grau da lesão e, diferente dos autores acima citados, não encontramos diferença significativa entre os grupos. O número pequeno de pacientes com o desfecho em estudo pode ser uma limitação do nosso estudo e ter contribuído para este achado.

A média de idade do grupo de mulheres com neoplasia genital foi significativamente menor. Este achado é esperado, uma vez que a infecção genital por HPV é mais comum em mulheres jovens sexualmente ativas (Markowitz *et al*, 2009). Da mesma forma, a história de tabagismo foi diferente entre os dois grupos, sendo mais prevalente entre as mulheres com neoplasia genital. Para avaliar a possível influência de fatores de confusão no resultado encontrado, estas variáveis foram comparadas entre os pacientes com e sem NIA, não sendo encontrada diferença significativa entre os grupos. Não foi

possível realizar análise multivariada devido ao número pequeno de pacientes com o desfecho avaliado (NIA).

Com relação a anoscopia de alta resolução, não existe uma terminologia padronizada para o canal anal. As alterações encontradas foram registradas de acordo com a terminologia colposcópica – Barcelona 2002 utilizada para colposcopia cervical. Houve uma tendência de identificarmos alterações menores em pacientes com lesões de baixo grau, metaplasia ou processos inflamatórios e alterações maiores em pacientes com lesões de alto grau, porém o número reduzido de pacientes com o desfecho (NIA) não permite fazer uma estimativa precisa desta concordância.

A anoscopia de alta resolução com biópsia de áreas alteradas tem sido utilizada como padrão-ouro para identificação de NIA. Apesar disso, lesões pequenas podem não ser identificadas por este método e a acurácia depende da experiência do examinador. Por este motivo, a prevalência encontrada neste estudo pode estar subestimada.

Em nosso estudo, encontramos uma maior prevalência de NIA em mulheres imunocompetentes com neoplasia intra-epitelial ou carcinoma invasor do trato genital inferior. Estes resultados favorecem a inclusão destas pacientes em um programa de rastreamento para câncer anal. Mais estudos são necessários para reforçar este achado, tentar identificar subgrupos de maior risco, conhecer a história natural da NIA neste grupo de mulheres e tentar determinar a melhor forma de rastreamento.

## 7. CONCLUSÕES

1 – A prevalência de NIA em mulheres imunocompetentes com neoplasia intraepitelial ou carcinoma invasor do trato genital inferior foi 10,4% e em mulheres sem neoplasia genital foi 1,4%.

2 – Mulheres imunocompetentes com neoplasia intraepitelial ou carcinoma invasor genital apresentaram maior prevalência de NIA que mulheres sem este diagnóstico. NIA de alto grau foi encontrada, apenas, no grupo de mulheres com neoplasia genital (4,7%).

3 – O risco estimado de mulheres com neoplasia genital apresentarem NIA quando comparadas com mulheres sem essa condição foi aproximadamente 8 vezes maior (RP=7,69 e OR=8.45).

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAIN S, WALTS A E, THOMAS P, BOSE S. The Anal Pap Smear: Cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. *Cytojournal* 2005, 2:4.
2. BERRY JM, PALEFSKY JM, JAY N, CHENG SC, et al. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2009, Feb 52 (2): 239 – 47.
3. BILIMORIA KY, BENTREM DJ, ROCK CE, et al. Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:624.
4. CHIAO EY, GIORDANO TP, PALEFSKY JM, TYRING S, SERAG HE. Screening HIV-Infected Individuals for Anal Cancer Precursor Lesions: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43: 223 – 233.
5. CHIN-HONG PV, VITTINGHOFF E, CRANSTON RD, et al. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:896.
6. CONLEY LJ, ELLERBROCK TV, BUSH TJ, et al. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: A prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359:108.
7. COUTINHO JRH. Rastreamento de lesões pré-neoplásicas do ânus, citologia anal e anoscopia de alta resolução: novas armas para prevenção. *Rev. Col. Bras, Cir.* 2006 SET-OUT; 33 (5): 311 – 317.
8. DA COSTA E SILVA IT, FERREIRA LCL, GIMENEZ FS, et al. High-Resolution Anoscopy in the Diagnosis of Anal Cancer Precursor Lesions in Renal Graft Recipients. *Annals of Surgical Oncology* 2008; 15(5):1470–1475.
9. DALING JR, WEISS NS, HISLOP TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Eng J Med.* 1987; 317(16):973-7.
10. DALING JR, MADELEINE MM, JOHNSON LG et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101:270 –280.
11. De VUYST H, CLIFFORD GM, NASCIMENTO MC, MADELEINE MM, FRANCESCHI S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Int. J. Cancer* 2009; 124: 1626–1636.

12. EDGREN G, SPARÉN P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2007 Apr;8(4): 311-6.
13. ETIENNEY I, VUONG S, DANIELI F, MORY B, TAOUK M, SULTAN S, et al. Prevalence of Anal Cytologic Abnormalities in a French Referral Population: A Prospective Study with Special Emphasis on HIV, HPV, and Smoking. *Dis Colon Rectum* 2007; Nov 29.
14. FENGER C, FRISCH M, MARTI MC, PARC R. Tumors of the canal anal. Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2002: 146-55.
15. FOX PA, SEET JE, STEBBING J, FRANCIS N, BARTON SE, et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anoscopy clinic: *Sex Transm Infect.* 2005 Apr;81(2):142-6.
16. GIRALDO P, JACYNTHO C, COSTA C, IGLESIAS M, GONDIM C, et al. Prevalence of anal squamous intra-epithelial lesion in women presenting genital squamous intra-epithelial lesion. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 142: 73–75.
17. GOEDERT JJ, COTE TR, VIRGO P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet.* 1998;351(9119):1833-9.
18. GREEN FL, PAGE DL, FLEMING ID, et al. American Joint Committee on Cancer. 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002: 139-144, 231-237.
19. HOLLY EA, RALSTON ML, DARRAGH TM, GREENBLATT RM, JAY N, PALEFSKY JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *Nat Cancer Inst* 2001; 93: 843-9.
20. HOOTS BE, PALEFSKY JM, PIMENTA JM, SMITH JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer.* 2009 May 15;124(10):2375-83.
21. IARC - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - <http://screening.iarc.fr/doc/colposcopymanual.pdf> - Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. A Beginner's Manual. Lyon, 2003.
22. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)
23. JAY N, BERRY M, HOGEBROOM CJ, HOLLY EA, DARRAGH TM, Palefsky JM. Colposcopic Appearance of Anal Squamous Intraepithelial Lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:919-928.
24. JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225.

25. KLAS JV, ROTHENBERGER DA, WONG WD, MADOFF RD. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer* 1999; 85:1686.
26. KOUTSKY L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102:3-8.
27. MARKOWITZ LE, STENBERG M, DUNNE EF, et al. Seroprevalence of Human Papillomavirus Types 6,11,16 and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis* 2009;
28. MATHEWS WC, SITAPATI A, CAPERNA JC, BARBER RE, TUGEND A, GO U. Measurement characteristics of anal cytology, histopathology, and high-resolution anoscopy visual impression in an anal dysplasia screening program. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Dec 15;37(5):1610-5.
29. MBULAWA ZZ, COETZEE D, MARAIS DJ, et al. Genital human papillomavirus prevalence and human papillomavirus concordance in heterosexual couples are positively associated with human immunodeficiency virus coinfection. *J Infect Dis* 2009; 199:1514.
30. NAHAS CS, DA SILVA FILHO EV, SEGURADO AA, GENEVCIOUS RF, et al. Screening anal dysplasia in HIV-infected patients: is there an agreement between anal pap smear and high-resolution anoscopy-guided biopsy. *Dis Colon Rectum* 2009; 52 (11): 1854-60.
31. NATHAN M, SINGH N, GARRET N, HICKEY N, et al. Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. *AIDS* 2010; 24(3): 373-9.
32. NIGRO ND, VAITKEVICIUS VK, CONSIDINE B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17:354-356.
33. PALEFSKY JM, HOLLY EA, HOGEBOM CJ, BERRY JM, et al. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 Apr 15; 14(5): 415-22.
34. PALEFSKY JM, HOLLY EA, RALSTON ML, JAY N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998; 177:361.
35. PALEFSKY JM. Anus. In: FRANCO EL, ROHAN TE, editors. *Cancer precursors: epidemiology, detection, and prevention*. New York: Springer-Verlag; 2002. P.151-63.

36. PALEFSKY JM, HOLLY EA, EFIRDE JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005; 19:1407.
37. PANTHER LA, WAGNER K, PROPER J, FUGELSO DK, CHATIS PA, et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis*. 2004 May 15;38(10):1490-2.
38. PARK IU, OGILVIE JW Jr, ANDERSON KE, LI ZZ, DARRAH L, MADOFF R, DOWNS L Jr. Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia. *Gynecol Oncol* 2009 Sep; 114 (3): 399-403.
39. PINTO AP, TULIO S, CRUZ OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Ver Assoc Med Bras* 2002; 48(1): 73-8.
40. PLUMMER M, SCHIFFMAN M, CASTLE PE, MAUCORT-BOULCH D, WHEELER CM. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* 2007; 195:1582.
41. RIES LAG, HARKINS D, KRAPCHO M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003. Baltimore, MD: National Cancer Institute, 2005:1–103.
42. RODRIGUEZ AC, SCHIFFMAN M, HERRERO R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:513.
43. ROELOFSEN F, BARTELINK H. Combined Modality Treatment of Anal Carcinoma. *The Oncologist*, v. 3, p. 413 – 418, September, 1998.
44. RYAN DP, COMPTON CC, MAYER RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342:792– 80.
45. SALIT IE, LYTWYN A, RABOUND J, SANO M, et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS* 2010; May 1.
46. SCHOLEFIELD JH, HICKSON WG, SMITH JH, ROGERS K, and SHARP F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet*, 340:1271–1273, 1992.
47. 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 Mar;4(2):119-126.

48. UNGER ER, DUARTE-FRANCO E. Human papillomaviruses: into the new millennium. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 653-66, vii-viii.
49. URONIS HE, BENDELL JC. Anal Cancer: An Overview. *The Oncologist* 2007; 12: 524-534.
50. VEO CAR, SAAD SS, NICOLAU SM, MELANI AGF, DENADAI MVA. Study on the prevalence of human papillomavirus in the anal canal of women with cervical intraepithelial neoplasia grade III. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008; 140: 103–107.
51. VERNON SD, HART CE, REEVES WC, ICENOGLE JP. The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription. *Virus Res* 1993; 27:133.
52. WELTON ML, SHARKEY FE, KAHLENBERG MS. The etiology and epidemiology of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2004;13:263–275.



## **ANEXOS**

## ANEXO 1 - Questionário

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_

Registro HNSC: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_

### 1. Sintomas orificiais:

Não  Dor  Prurido  Sangramento  Outros \_\_\_\_\_

### 2. Comportamento sexual:

- História de intercurso anal receptivo

Sim  Não

- História de DST

Sim  Não

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

- Número de parceiros sexuais: \_\_\_\_\_

### 3. História de Infecção Clínica anogenital por HPV (condilomas):

Sim  Não

### 4. Tabagismo:

Sim  Não

### 5. Neoplasia intraepitelial ou carcinoma genital:

Sim  Não

Se sim,

NIC baixo grau  NIC alto grau  Carcinoma Invasor de Colo de Útero

NIV baixo grau  NIV alto grau  Carcinoma Invasor de Vulva

NIVa baixo grau  NIVa alto grau  Carcinoma Invasor de Vagina

Diagnóstico quando? \_\_\_\_\_

### 6. Inspeção anal, alterações:

Sim  Não

Se sim, qual \_\_\_\_\_

### 7. Anuscopia de alta resolução:

- Margem Anal

Normal  Anormal

Se anormal,

Epitélio acetobranco plano  Epitélio acetobranco denso  Mosaico fino  Mosaico grosseiro

Pontilhado fino  Pontilhado grosseiro  Vasos atípicos

- Canal Anal

Normal  Anormal

Se anormal,

Epitélio acetobranco plano  Epitélio acetobranco denso  Mosaico fino  Mosaico grosseiro

Pontilhado fino  Pontilhado grosseiro  Vasos atípicos

### 8. Anatomopatológico:

( ) Normal ( ) NIA baixo grau ( ) NIA alto grau ( ) Carcinoma invasor

( ) Outros: \_\_\_\_\_

## **ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Paciente: \_\_\_\_\_

Protocolo: IDENTIFICAÇÃO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL EM MULHERES COM NEOPLASIA GENITAL

Investigadores responsáveis: Daniela Cerqueira Koppe / Renato Borges Fagundes

#### **OBJETIVOS**

Convidamos a senhora para participar de uma pesquisa cujo objetivo é identificar lesões pré-malignas do ânus em mulheres com história de tumor ou lesões pré-malignas de órgãos genitais (colo do útero, vagina e vulva). A presença dessas lesões em órgãos genitais parece estar associada a maior risco de câncer anal. A identificação de lesões pré-malignas possibilita o tratamento precoce e prevenção do câncer.

#### **PROCEDIMENTOS**

Será realizado um exame chamado anoscopia de alta resolução, que é o exame da região anal com um tipo especial de lente de aumento. Nos casos de suspeita de lesão pré-maligna, será realizada biópsia (retirada de pequeno pedaço de pele) sob anestesia local e envio do material para exame.

#### **RISCOS**

Os riscos referem-se à anestesia local e biópsia, quando estas forem necessárias. Os riscos da biópsia consistem em dor, sangramento e manchas roxas (hematoma). Os riscos da anestesia local consistem em reações alérgicas locais (vermelhidão e coceira) e, raramente, reações anafiláticas como falta de ar, inchaço de mucosas, vermelhidão na pele. Também há possibilidade de ocorrerem reações tóxicas ao coração e sistema nervoso, porém, essas só ocorrem com uso de altas doses de anestésico, o que não é o caso do procedimento proposto.

#### **BENEFÍCIOS**

A identificação de lesões pré-malignas do canal anal pode levar ao tratamento precoce evitando a possível evolução para câncer de ânus.

#### **CONFIDENCIALIDADE**

As informações médicas geradas por esta pesquisa farão parte do seu prontuário hospitalar. Aquelas informações que não constarem no seu prontuário serão mantidas no arquivo dos pesquisadores e identificadas apenas por um número. Os resultados desse estudo poderão ser publicados em uma revista ou livro texto da área médica com a finalidade de ensinamento, porém, seu nome não será divulgado.

#### **SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS**

A senhora poderá solicitar mais informações a respeito do estudo a qualquer momento. No caso de qualquer dúvida relacionada a esse estudo o contato poderá ser feito com Daniela Cerqueira Koppe através no telefone (51) 99557759. Os investigadores ficarão disponíveis para as suas questões. A senhora será informado sobre novas descobertas que possam influenciar a continuidade da sua participação na pesquisa.

#### **RECUSA OU ABANDONO DO ESTUDO**

A senhora está livre a recusar-se de participar ou abandonar o referido projeto em qualquer momento. Este fato não irá interferir, em absoluto, no seu atendimento habitual no Hospital Nossa Senhora da Conceição.

Eu, ....., fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do tratamento e esclareci minhas dúvidas. Sei

que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu desejar.

O Dr. .... certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais, bem como meu tratamento não será modificado em razão desta pesquisa e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações.

Qualquer dúvida ética poderei entrar em contato com Dr. Neio Lucio Fraga Pereira, Coordenador Executivo do Comitê de Ética em Pesquisa do GHC pelo telefone 33572407.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome:

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome:

Este formulário foi lido para \_\_\_\_\_  
(nome do paciente) em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (data) pelo \_\_\_\_\_ (nome  
do pesquisador) enquanto eu estava presente.

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Testemunha

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome:

### ANEXO 3 – Terminologia colposcópica – Barcelona 2002

A Associação Brasileira de Genitoscopia recomenda que essa classificação seja usada para diagnóstico clínico, tratamento e pesquisa na área de câncer e nas doenças do trato genital inferior.

#### I. Achados Colposcópicos Normais

Epitélio Escamoso Original

Epitélio Colunar

Zona de Transformação

#### II. Achados Colposcópicos Anormais

Epitélio acetobranco plano

Epitélio acetobranco denso \*

Mosaico fino

Mosaico grosseiro \*

Pontilhado fino

Pontilhado grosseiro \*

Iodo Parcialmente positivo

Iodo Negativo \*

Vasos atípicos \*

#### III. Alterações colposcópicas sugestivas de câncer invasivo

#### IV. Colposcopia insatisfatória

Junção Escamo-colunar não visível

Inflamação severa, atrofia severa, trauma,

Cérvice não visível

#### V. Miscelânea

Condiloma

Queratose

Erosão

Inflamação

Atrofia

Decidua

Pólipo

- Alterações maiores

Características colposcópicas sugestivas de alterações metaplásicas

A) superfície lisa com vasos finos, de calibre uniforme.

B) alterações acetobranças leves.

C) iodo negativo ou parcialmente positivo com solução de Lugol.

Características colposcópicas sugestivas de alterações de baixo grau (alterações menores)

A) superfície lisa com borda externa irregular.

B) alteração acetobrança leve, que aparece lentamente e desaparece rapidamente.

C) iodo negativo, freqüentemente com parcial captação de iodo positivo.

D) pontilhado fino e mosaico fino regular.

Características colposcópicas sugestivas de alterações de alto grau (alterações maiores)

A) superfície lisa com borda externa bem marcada.

B) alteração acetobrança densa, que aparece rapidamente e desaparece lentamente; podendo apresentar um branco nacarado que lembra o de ostra.

C) iodo negativo (coloração amarelo-mostarda) em epitélio densamente acetobranco.

- D) pontilhado grosseiro e mosaico de campos largos e irregulares e de tamanhos diferentes.
- E) acetobranqueamento denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular

Características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo

- A) superfície irregular, erosão, ou ulceração.
- B) acetobranqueamento denso.
- C) pontilhado grosseiro e irregular e mosaico grosseiro de campos largos desiguais.
- D) vasos atípicos.