

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO DE MEDICINA TROPICAL**

ARAIZ CAJUEIRO CARNEIRO PEREIRA

**PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS
DAS LESÕES ANAIS MEDIADAS PELO HPV
EM HOMENS COM HIV/AIDS**

**Recife
2007**

ARAIZ CAJUEIRO CARNEIRO PEREIRA



**PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS
DAS LESÕES ANAIS MEDIADAS PELO HPV
EM HOMENS COM HIV/AIDS**

Dissertação apresentada ao programa
de Pós-graduação em Medicina Tropical
do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco,
para obtenção do Título de Mestre.

ORIENTADORA

Prof^a. HELOÍSA RAMOS LACERDA.

**Recife
2007**

Pereira, Araiz Cajueiro Carneiro

Prevalência e características das lesões anais mediadas pelo HPV em homens com HIV/AIDS / Araiz Cajueiro Carneiro Pereira. – Recife: O Autor, 2007.

xiv, 93 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2007.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. HPV – Lesões anais. 2. Prevenção – Lesões anais - HPV. I. Título.

616.97
616.951

CDU (2.ed.)
CDD (20.ed.)

UFPE
CCS2007-120



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL – MESTRADO E DOUTORADO

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA

ARAIZ CAJUEIRO CARNEIRO PEREIRA

No dia 09 de março de 2007, às 09h00, na Sala de Aula do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco – C.C.S./UFPE, os Professores: Prof^ª. Dr^ª. Maria Luiza Bezerra Menezes (Depto. Materno Infantil/UFPE – Membro Externo), Prof^ª. Dr^ª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho (Depto. de Fisiologia e Farmacologia/UFPE – Membro Interno) e o Prof. Dr. Petrus Augusto Dornelas Câmara (Depto. Materno Infantil/UFPE – Membro Externo), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a mestranda Araiz Cajueiro Carneiro Pereira sobre a sua Dissertação intitulada “Prevalência e características da anuscopia sob visão colposcópica, citologia e histologia das lesões anais mediadas pelo HPV em homens com HIV/AIDS”. Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof^ª. Dr^ª. Maria Luiza Bezerra Menezes

APROVADA

Prof^ª. Dr^ª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

APROVADA

Prof. Dr. Petrus Augusto Dornelas Câmara

APROVADA

Prof.ª Dr.ª Maria Luiza Bezerra Menezes

Prof.ª Dr.ª Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Prof. Dr. Petrus Augusto Dornelas Câmara

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

PROF. AMARO HENRIQUE PESSOA LINS

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PROF. ANÍSIO BRASILEIRO DE FREITAS DOURADO

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROF. JOSÉ TADEU PINHEIRO

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

PROF^a. HELOÍSA RAMOS LACERDA

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

PROF^a. MARIA ROSÂNGELA CUNHA DUARTE COELHO

CORPO DOCENTE

PROF^a. CÉLIA MARIA MACHADO BARBOSA DE CASTRO

PROF^a. ELIZABETH MALAGUEÑO DE SANTANA

PROF^a. HELOÍSA RAMOS LACERDA

PROF^a. MARIA AMÉLIA VIEIRA MACIEL

PROF^a. MARIA DE FÁTIMA MILITÃO DE ALBUQUERQUE

PROF^a. MARIA ROSÂNGELA CUNHA DUARTE COELHO

PROF. RICARDO ARRAES DE ALENCAR XIMENES

PROF^a. SÍLVIA MARIA DE LEMOS HINRICHSEN

PROF^a. VERA MAGALHÃES DA SILVEIRA

Dedico esta pesquisa aos pacientes,
pela compreensão e colaboração
fundamentais para a realização
deste trabalho. Pelo exemplo de
esperança e luta pela vida.

AGRADECIMENTOS

À **Profª. Heloísa Ramos Lacerda**, pelo estímulo e oportunidade de realizar um trabalho tão importante.

À minha amiga **Profª. Romualda Castro do Rêgo Barros**, pela sua grande ajuda, paciência e incentivo para meu crescimento científico.

Aos meus pais, **Luiz Paulo Carneiro Pereira** (*in memoriam*) e **Araci de Jesus Cajueiro Pereira**, pelo apoio, confiança, incentivo e amor em todos os momentos de minha vida.

À minha irmã, **Luci Cajueiro Carneiro Pereira** que sempre me encoraja a vencer todos os obstáculos e ao meu cunhado **Rauquírio André da Costa** pela ajuda e apoio.

Ao **Prof. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes**, pelos ensinamentos e contribuição fundamental nesta pesquisa.

Ao **Prof. João Sabino Pinho** pela grande contribuição na minha formação profissional.

Às **Dr^{as}. Mariléia Guimarães, Maria Ivna Vanderlei e Telma Campelo**, pela dedicação e receptividade imprescindíveis para a realização deste trabalho.

À minha amiga **Deyse Soares**, pelo apoio e colaboração em momentos fundamentais deste trabalho.

Ao Dr. **Túlio Lima**, pela importante colaboração neste estudo.

Aos meus colegas de mestrado, **Paulo, Fabiana, Cristiano, Joana, Iraci, Rosângela, Juliana**, pela amizade e incentivo neste período.

Aos **meus amigos** pelo apoio e estímulo, sempre.

Ao funcionário do laboratório de Anatomia Patológica, **Inaldo Nascimento**, sempre pronto para ajudar a resgatar os resultados dos exames.

Aos funcionários do ambulatório de DIP, **Mª de Fátima Gomes, Enfª. Rosângela Mª Cavalcante e Roque Almeida**, sempre solícitos a ajudar no recrutamento dos pacientes.

Às funcionárias do Setor de Colposcopia, **Eliane Diniz (Lili), Isabel Braúna, Ivete de**

Lima e Juliana Mendes, sempre prestativas.

Aos funcionários do mestrado, **Walter Leite e Jupira Ramos**, pela ajuda e paciência nestes dois anos de mestrado.

Aos funcionários do Departamento Materno Infantil, **M^a das Graças Frazão, M^a do Socorro Balbino, Terezinha Rego e Bartholomeu Santos**, por serem sempre solícitos.

O milagre não é dar vida ao corpo
extinto, ou luz ao cego, ou eloquência
ao mudo... nem mudar água pura em
vinho tinto... Milagre é acreditar em
nisso tudo!

(Mário Quintana)

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Aids	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> (Síndrome da imunodeficiência adquirida).
ASCUS	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> (Atipia de células escamosas de significado indeterminado)
CCS	Centro de Ciências da Saúde.
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa.
cm	centímetro.
DNA	<i>Desoxiribonucleic Acid</i> (Ácido desoxirribonucléico).
DST	Doença sexualmente transmissível.
EAB	Epitélio acetobranco.
E6 e E7	Oncogenes do genoma do HPV que codificam proteína do mesmo nome.
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i> .
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da imunodeficiência humana).
HPV	<i>Human Papilloma Virus</i> (Vírus do Papiloma Humano).
HSIL	<i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i> (Lesão intra-epitelial de alto grau).
JEC	Junção escamo-colunar.
LSIL	<i>Low-grade squamous intraepithelial lesion</i> (Lesão intra-epitelial de baixo grau).
ml	Mililitro.

mm³	Milímetros cúbicos
NASBA	<i>Nucleic acid sequence-based amplification</i> (método de amplificação seqüencial de ácidos nucléicos).
NIA	Neoplasia intra-epitelial anal.
p53	Proteína de supressão tumoral.
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase).
pRb	Proteína do retinoblastoma.
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ácido ribonucleico).
SM	Salário mínimo.
T CD4⁺	Célula T linfocitária CD4 ⁺ positiva.
TARV	Terapia com anti-retrovirais potentes.
UDI	Usuários de drogas injetáveis.
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco.
ZT	Zona de transformação.

SUMÁRIO

Sumário

1. APRESENTAÇÃO.....	16
2. ARTIGO I	
Prevalência das lesões anais mediadas pelo HPV em homens com HIV/Aids atendidos no HC-UFPE.....	21
Resumo.....	22
Abstract.....	23
Introdução.....	24
Pacientes e Métodos.....	26
Resultados.....	29
Discussão.....	31
Conclusão.....	36
Referências Bibliográficas.....	37
Lista de legendas de tabelas.....	41
3. ARTIGO II	
Achados da anuscopia sob visão colposcópica, citologia e histologia de lesões anais mediadas pelo HPV em indivíduos masculinos com HIV/Aids atendidos no HC-UFPE.....	48
Resumo.....	49
Abstract.....	50
Introdução.....	51
Pacientes e Métodos.....	53
Resultados.....	56
Discussão.....	59
Conclusão.....	64
Referências Bibliográficas.....	65
Lista de legendas de tabelas e figuras.....	70
4. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES GERAIS	77
5. REFERÊNCIAS GERAIS.....	80
6. APÊNDICES.....	83
7. ANEXOS.....	90

APRESENTAÇÃO

Apresentação

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) representa uma pandemia ainda em ascensão com cerca de 39,5 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo em 2006; isto representa 2,6 milhões a mais que em 2004, segundo dados da UNAIDS (2006) ¹. O Brasil atualmente conta com 433.000 pessoas infectadas, correspondendo a um terço dos infectados da América Latina ². Nos países latinos, 26% das infecções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em 2005 ocorreram através de relação sexual entre homens e 19% entre os usuários de drogas injetáveis (UDI) ¹.

Com o uso da terapia com anti-retrovirais potentes (TARV), obteve-se um cenário mais promissor para os portadores da Aids. As taxas de mortalidade crescentes até meados da década de 90 se estabilizaram em cerca de 11 mil óbitos anuais desde 1998. No Brasil, o acesso universal ao tratamento com TARV, que combina drogas com diferentes formas de ação, resultou em uma importante queda na mortalidade. A partir de 2000, essa taxa se estabilizou em cerca de 6,4 óbitos por 100 mil habitantes, particularmente em São Paulo e no Distrito Federal ². Em Pernambuco, a taxa de mortalidade também se mostrou estável a partir de 1996, sendo medida no ano de 2005 em 4,7 óbitos por 100 mil habitantes, de acordo com recente atualização do Boletim Epidemiológico DST/Aids ³. Segundo dados da UNAIDS (2006) ¹, a taxa de mortalidade por Aids no Brasil diminuiu 50% entre 1996 e 2002, enquanto a hospitalização relacionada à Aids caiu 80% neste mesmo período. As mortes devido a Aids em 2006 somaram 2,9 milhões em todo o mundo, com 65.000 ocorrendo na América Latina ¹.

Uma outra doença infecciosa bastante relevante é a infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) que tem sido reconhecida como a doença sexualmente transmissível (DST) mais freqüente mundialmente, revestindo-se de importância por estar

relacionada fortemente ao desenvolvimento das neoplasias epiteliais malignas e pré-malignas anogenitais ^{4, 5}. Este fato representa um importante problema de saúde, principalmente quando há concomitantemente comprometimento do sistema imunológico, como é observado em indivíduos HIV positivos ⁶.

Há alguns anos, vem sendo evidenciada uma forte associação entre o HPV e a patogênese do câncer anogenital. Estudo epidemiológico detectou que os HPVs de alto risco de malignidade são encontrados em mais de 99,7% dos cânceres escamosos do colo uterino. Em relação ao câncer anal, esta taxa de detecção varia de 70 a 100%, dependendo da origem, localização, orientação sexual e positividade para o HIV ⁷.

A co-infecção HIV-HPV determina mudanças na epidemiologia e história natural das lesões mediadas pelo HPV. Alguns estudos afirmam haver uma maior prevalência de infecção anogenital pelo HPV, maior número de tipos diferentes de HPVs nestas infecções e maiores taxas de lesões anogenitais, principalmente quando associados a baixos níveis de linfócitos T CD4⁺. Isto estaria relacionado à mesma via de transmissão sexual, fatores do comportamento sexual, além da imunossupressão determinada pelo HIV ⁸.

Nos últimos 20 a 30 anos, diante da ascensão da pandemia do HIV/Aids, foi observado um aumento marcante na incidência de câncer anal mediado pelo HPV, sendo evidenciado, nos Estados Unidos, aumento de aproximadamente 96% entre os homens e 39% entre as mulheres ⁹.

A incidência anual de câncer de células escamosas anal, na população geral, é considerada baixa, representando 0,3 - 0,8 / 100.000 entre os homens e 0,5 - 1 / 100.000 entre as mulheres ¹⁰. Contudo, em homossexuais masculinos, a incidência de câncer anal, comparada à população geral, é substancialmente elevada, estimada em 35 por 100.000 por ano desde o aparecimento da Aids ¹¹. Palefsky *et al.* (2001)¹² estimaram que a incidência

de câncer anal em homossexuais HIV positivos pode ser até maior que 70 por 100.000, com risco relativo (RR) de 38 para o desenvolvimento de câncer anal, comparado à população geral.

Segundo Welton *et al.* (2004) ¹³, a incidência do câncer escamoso anal tem aumentado com a infecção pelo HIV, Aids e o uso da TARV, sendo, entre os homossexuais masculinos HIV positivos, cerca de duas vezes maior que entre os homossexuais HIV negativos, apesar de não ser doença definidora de Aids ¹⁴. A TARV exerce pouco impacto sobre a prevalência e incidência da infecção pelo HPV anal e das neoplasias intra-epiteliais anais (NIA) ^{14,15}.

Uma importante implicação surgida com o uso da TARV foi o aumento da sobrevivência de muitos indivíduos HIV positivos, pela proteção contra as mortes causadas por outras complicações associadas ao HIV ¹⁶. Como a progressão das lesões pré-malignas para o câncer escamoso anal demanda alguns anos e a TARV não muda significativamente a história natural das lesões anais, então haveria tempo suficiente para esta progressão. Isto se torna preocupante, pois não há programas rotineiros de triagem estabelecidos ^{16,17}. Assim, paradoxalmente, pode-se dizer que o uso da TARV poderia levar no futuro ao aumento da incidência do câncer anal ¹⁶.

Palefsky (2001) ¹² propôs uma triagem, pelo método da citologia oncológica anal, para detecção das neoplasias pré-malignas em grupos de maior risco, entre eles homens HIV negativos com história de coito anal ou verrugas anais e homens HIV positivos com história semelhante, principalmente se os níveis de linfócitos T CD4⁺ forem menores que 500/mm³. A anuscopia sob visão colposcópica é um importante recurso na localização das lesões anais favorecendo a realização da biópsia.

Em nossa região, não há dados epidemiológicos sobre a prevalência das infecções e das lesões anais mediadas pelo HPV em indivíduos masculinos HIV positivos. Por outro lado, nos serviços brasileiros de referência para doentes com Aids, não há padronização ou orientação para a realização de testes rotineiros de triagem. Como as lesões endo-anais são de pobre sintomatologia e, portanto, difíceis de serem percebidas pelos pacientes, faz-se necessário esforços para implantação de programas de prevenção desta doença.

Em face da reconhecida severidade da co-infecção HIV-HPV, foi realizado este estudo, inédito na região, na tentativa de conhecer de modo preliminar a prevalência das lesões anais mediadas pelo HPV em homens HIV positivos atendidos no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HC - UFPE durante o ano de 2006.

Desta pesquisa, originaram-se dois artigos; o primeiro visa determinar as características da população com lesão anal mediada pelo HPV e a prevalência destas alterações na população anteriormente citada; e o segundo, detalhar as características das principais lesões encontradas no estudo.

ARTIGO I

Título

Prevalência das lesões anais mediadas pelo HPV em homens com HIV/Aids atendidos no HC-UFPE.

Autores

Araiz Cajueiro Carneiro Pereira

Mestrado de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco.

Av. Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

Email: araiz@uol.com.br

Heloísa Ramos Lacerda.

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco.

Av. Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

Email: helramos@terra.com.br

Romualda Castro do Rêgo Barros.

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco.

Av. Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

Email: romycastrol@hotmail.com

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de lesões anais mediadas pelo HPV em um grupo de 60 pacientes do sexo masculino com diagnóstico de HIV/Aids. Foram analisados os aspectos demográficos, hábitos de vida, estado clínico da infecção pelo HIV e comportamento sexual. Os pacientes foram submetidos à citologia oncológica anal, à anuscopia sob visão colposcópica e à biópsia anal. A média de idade do grupo foi de 41,9 anos e o tempo médio de diagnóstico do HIV de 6,8 anos. Dos pacientes avaliados, 88,3% faziam uso da terapia com anti-retrovirais potentes (TARV) por um tempo médio de 6,5 anos. Os homens que se referiram como homossexuais representaram 43,3% da amostra; os heterossexuais, 41,7% e os bissexuais, 15%. A maioria dos indivíduos (63,3%) referia história de relação anal receptiva e 35,0% informaram ter tido mais de 10 parceiros sexuais masculinos em toda a vida. A prevalência das lesões anais pela anuscopia sob visão colposcópica, citologia anal e histologia foram, respectivamente: 35,0%, 16,7% e 23,3%. Dos pacientes com biópsia anormal, 85,7% eram homossexuais ou bissexuais e 14,3% eram heterossexuais ($p = 0,02$), e 78,6% referiram mais de 10 parceiros sexuais. A dosagem de linfócitos T CD_4^+ , carga viral e o uso de TARV não mostraram associação com o diagnóstico de lesão anal. A ocorrência da lesão anal foi elevada nos indivíduos com HIV/Aids, sendo mais prevalente em homossexuais e bissexuais, embora tenha ocorrido também nos heterossexuais.

Palavras chaves: HPV, lesão anal, HIV/Aids, anuscopia, citologia anal, biópsia anal.

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the prevalence of anal lesions HPV related in a group of 60 men with HIV/Aids. Demographic aspects, drug lifetime history and cigarette use, HIV status and sexual behavior were also observed. The patients underwent anal cytology, anoscopy with magnification and anal biopsy to detection of the lesions. The mean age of the group was 41,9 years and a mean time of HIV positivity of 6,8 years. From the studied patients, 88,3% were taking highly active antiretroviral therapy (HAART) for mean time of 6,5 years. The homosexual represented 43,3% and bisexual and heterosexual comprised 15,0% and 41,7%, respectively. Most men (63,3%) had history of receptive anal intercourse and 35,0% had more than ten sexual partners during their lifetime. The prevalence of anal lesion by anoscopy with magnification, cytological testing and histological testing were, respectively 35,0%, 16,7% and 23,3%. Of the patients with abnormal biopsy, 85,7% were homosexual or bisexual and 14,3% were heterosexual ($p=0,02$) and 78,6% presented more than ten lifetime sexual partners. The CD_4^+ cell count, HIV plasma viral load and current HAART use didn't demonstrate association with the diagnostic of the anal lesions. The anal lesions occurrence was elevated in the individuals with HIV/Aids, mainly in the homosexual and bisexual, however occurred too in heterosexual.

Keywords: HPV, anal lesion, HIV/Aids, anoscopy, anal cytology, anal biopsy.

Introdução

A aquisição de uma co-infecção HIV-HPV mostra-se bastante prevalente, talvez por serem estas viroses transmitidas sexualmente ¹. Como resultado, observam-se algumas particularidades epidemiológicas em relação às doenças anogenitais mediadas pelo HPV em indivíduos com infecção pelo HIV ². Alguns estudos sugerem que estas mudanças ocorrem pela deficiência da resposta do sistema imunológico induzida pelo HIV, como também, por uma ação direta da interação entre o HIV e HPV ^{1, 3, 4}. Embora a potencialização do efeito do HPV pelo HIV não esteja claramente entendida ⁴, observa-se nos indivíduos HIV positivos um alto risco de infecção pelo HPV, bem como alta prevalência e incidência de lesões pré-malignas e malignas anogenitais ².

Alguns fatores têm sido citados para explicar a interação entre estas viroses. Em nível celular, pode ocorrer uma interação direta entre o HIV e o HPV. Estudos *in vitro* mostram que o HIV favorece a ativação dos genes E6 e E7 do HPV, causando o aumento da expressão de suas oncoproteínas. É observada também, em linfócitos infectados pelo HIV, secreção anormal de citocinas que podem facilitar a progressão para neoplasias ³.

A partir de 1996, com a introdução da terapia com anti-retrovirais potentes (TARV), foi observada uma importante redução da morbidade e mortalidade por infecções oportunistas e algumas doenças malignas relacionadas ao HIV, como o sarcoma de Kaposi ^{1, 2}. Entretanto, pouco efeito foi observado sobre as neoplasias intra-epiteliais anogenitais, sendo os resultados dos estudos controversos, variando desde a ausência de efeito a benefícios modestos ^{2, 5}.

O precário efeito da TARV sobre o curso das neoplasias intra-epiteliais anogenitais poderia ser explicado pelo fato de que o aumento dos níveis de linfócitos T CD₄⁺ induzidos por estas drogas não reflete a reconstituição da imunidade específica para o HPV, mas sim

um aumento da resposta imune sistêmica para outros patógenos, com ação limitada sobre a imunidade local ⁴.

O interesse em realizar esta pesquisa deveu-se a inexistência de dados sobre as lesões anais em homens com HIV/Aids em nossa região. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de lesões anais mediadas pelo HPV nos pacientes com HIV/Aids atendidos no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), além dos possíveis fatores relacionados.

Pacientes e Métodos

Este trabalho foi um estudo descritivo tipo série de casos, realizado no Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) e no Setor de Colposcopia e Trato Genital Inferior (SCTGI) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), no período de julho a novembro de 2006. De um total de 118 pacientes masculinos com HIV/Aids convidados, um grupo de 60 pacientes aceitou participar e assinou termo de consentimento informado. Os pacientes foram entrevistados a fim de preenchimento de questionário que abordou aspectos demográficos, hábitos de vida, história clínica em relação à infecção pelo HIV e comportamento sexual.

Após a aplicação do questionário, os prontuários dos pacientes eram consultados para obtenção da última contagem de linfócitos T CD₄⁺ e quantificação da carga viral. A dosagem dos linfócitos T CD₄⁺ foi medida em número de células/mm³, pelo método de citometria de fluxo. A carga viral representada por partícula de ácido ribonucléico do HIV (RNA-HIV) livre na circulação, quantificada pelo método de amplificação sequencial de ácidos nucléicos (*nucleic acid sequence-based amplification* – NASBA).

Os participantes foram submetidos a exames diagnósticos que compreendiam a coleta de material endo-anal para exame de citologia oncótica, exame de anoscopia sob visão colposcópica de regiões peri-anal e endo-anal e biópsia guiada por anoscopia sob visão colposcópica de eventual lesão visível.

A citologia anal foi realizada com escova citológica, umedecida com soro fisiológico, no canal anal cerca de 3 a 5 cm, com rotação de 360° e retirada em movimento de espiral. O material aderido à escova era rolado em lâmina seca, transparente e identificada para cada paciente, sendo acondicionada em recipiente cilíndrico contendo álcool etílico a 95° como solução fixadora. As lâminas foram coradas pelo método de

Papanicolaou (com corantes de hematoxilina – eosina) e examinadas sob microscopia óptica por único citopatologista. Os resultados citológicos foram classificados de acordo com o Sistema Bethesda, 2001 – para a classificação das lesões pré-invasoras cervicais e anais ⁶. As lesões intra-epiteliais anais foram deste modo classificadas em: lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS).

Após a coleta da citologia foi realizada a anuscopia sob visão colposcópica com paciente em decúbito lateral direito e pernas fletidas sobre coxas. Procedia-se à introdução do anuscópio devidamente lubrificado com gel aquoso, e após a retirada do êmbolo, realizada a aplicação de ácido acético a 3% e visualização sob aumento com o colposcópio. Este procedimento permitia a identificação de modificações no epitélio caracterizadas por: epitélio acetobranco (EAB) plano ou denso, associado ou não a pontilhado fino ou grosseiro ou mosaico fino ou grosseiro. Em seguida, realizou-se o teste de Schiler (aplicação de solução de lugol – iodo-iodetado) para complementação do exame. Os aspectos anuscópicos foram avaliados utilizando a Terminologia Colposcópica de Barcelona, 2002 ⁷.

Os achados suspeitos de lesões anais à anuscopia foram biopsiados. Este procedimento foi realizado guiado pelo colposcópio, com auxílio de pinça de Gaylor-Medina sob anestesia local, com lidocaína gel a 2% sem vasoconstrictor. Na presença de lesões extensas, visíveis macroscopicamente, e de margem anal a biópsia era realizada em bloco cirúrgico sob anestesia raquidiana. O exame histopatológico foi realizado por único patologista e classificada em: normal, atipias relacionadas à infecção pelo HPV, condiloma acuminado, neoplasia intra-epitelial anal (NIA) grau I, NIA II, NIA III ⁸.

O desfecho de interesse foi a presença de lesão anal e peri-anal caracterizada pelo condiloma acuminado e neoplasia intra-epitelial segundo avaliação da anuscopia sob visão colposcópica, da citologia oncótica anal e da histologia anal. A biópsia anal foi utilizada como a medida dos resultados para as lesões anais e peri-anais. Foi realizada a descrição e a representação quantitativa dos dados a partir de tabelas de contingências, bem como a medida da prevalência das lesões anais mediadas pelo HPV na população estudada. Com o intuito de se realizar uma abordagem exploratória, foi realizado o teste exato de Fisher na tentativa de identificar possíveis explicações ou fatores associados àquela doença. Este método é utilizado para testar hipóteses diante de estudos em que a amostra populacional é pequena. Todas as análises dos dados foram realizadas pelo programa SPSS 12.0 *for Windows*.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE. Número do protocolo: 109/2006 – CEP/CCS.

Resultados

Características da população

Este estudo avaliou uma população de 60 pacientes do sexo masculino com diagnóstico de HIV/Aids. As características dos participantes segundo os aspectos demográficos, hábitos de vida encontram-se na tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de 41,9 anos. Em relação aos hábitos de vida, apenas 20,0% referiam ser tabagistas e nenhum deles era usuário de drogas injetáveis.

Quanto ao estado clínico da infecção pelo HIV, o tempo médio de diagnóstico foi de 6,8 anos. A maioria (88,3%) referia uso da TARV por um tempo médio 6,5 anos. Quanto às dosagens de linfócitos T CD₄⁺ e carga viral, 43,3% apresentavam CD₄⁺ > 500 células/mm³ e 75% carga viral menor que 5.000 cópias RNA/ml. Em relação ao comportamento sexual, a opção sexual distribuiu-se em: 43,3% homossexuais, 41,7% heterossexuais e 15,0% bissexuais. A maioria dos pacientes (63,3%) referia já ter praticado relação anal receptiva. A média de idade da primeira relação anal foi 16,6 anos e 35,0% referiram mais de 10 parceiros durante toda vida (Tabela 2).

Resultado do exame anal

Os resultados dos exames utilizados para o diagnóstico das lesões anais se encontram no fluxograma 1. A frequência das lesões anais de acordo com a citologia anal, anosscopia sob visão colposcópica e biópsia anal foram, respectivamente: 35,0%, 16,7% e 23,3%.

Avaliação entre a idade, o estado clínico da infecção pelo HIV, o comportamento sexual e o resultado da biópsia anal

Os pacientes com exame histológico anormal apresentavam idade entre 28 e 49 anos ($p = 0,05$), com média de idade de 38,3 anos. A maioria (85,7%) referia-se como

homossexuais ou bissexuais ($p = 0,02$). Percentual semelhante (85,7%) foi encontrado dentre os indivíduos que informaram a prática de relação anal receptiva ($p = 0,06$). Cerca de 78,6% dos pacientes com lesão anal à biópsia referiram 10 ou mais parceiros do mesmo sexo durante a vida ($p = 0,001$) (Tabela 3). As dosagens de linfócitos T CD_4^+ , a carga viral e o uso de TARV não apresentaram diferenças significantes entre os indivíduos com e sem anormalidades na biópsia anal (Tabela 4).

Discussão

Há alguns anos os estudos vêm mostrando semelhança clínica e epidemiológica entre os cânceres escamosos cervical e anal mediados pelo HPV ^{2, 9 - 11}. Embora não exista consenso sobre programas de triagem de câncer anal ¹² os estudos recomendam esta investigação em grupos de maior risco, entre eles homens com HIV/Aids ¹³. Seguindo o modelo dos métodos diagnósticos empregados na prevenção do câncer de colo uterino, o presente estudo utilizou a citologia oncológica anal, a anoscopia sob visão colposcópica e a biópsia anal para a investigação das lesões anais mediadas pelo HPV em homens com HIV/Aids.

Os pacientes apresentaram elevada prevalência de lesão anal ao exame histológico, sendo as características relacionadas ao comportamento sexual possíveis fatores de causalidade destas lesões. Esta investigação permitiu identificar as características do grupo acometido na possibilidade de fundamentar a adoção de medidas de prevenção desta doença em nosso meio.

Observou-se que a maioria dos pacientes apresentava-se na faixa etária dos 28 aos 49 anos. Esta variação etária está de acordo com o observado que dos 25 aos 49 anos ocorre maior concentração de casos de Aids no sexo masculino, correspondendo a 5.888 de um total de 7.747 homens em 2006 ¹⁴.

Um outro fator observado neste estudo é que nenhum paciente utilizava drogas injetáveis, sendo a aquisição da infecção pelo HIV atribuída a transmissão sexual. Isto retrata a importância da transmissão sexual favorecendo a alta prevalência da co-infecção HIV/HPV. No Brasil, houve um decréscimo dos casos de Aids entre os usuários de drogas injetáveis (UDI), de 26,7% em 1994 para 9,8% em 2006 no sexo masculino ¹⁴. Em contrapartida, cerca de 70,0% dos homens com Aids adquiriram a infecção pelo contato

sexual. Uma pesquisa nacional realizada em 2004 revelou que quase 91% da população brasileira de 15 a 54 anos citaram a relação sexual como forma de aquisição do HIV ¹⁵.

O tempo médio de diagnóstico do HIV/Aids dos pacientes foi de 6,8 anos, com 88,3% deles fazendo uso da TARV por um tempo médio de uso de 6,5 anos. Como se observa, este grupo apresentou longo tempo de infecção pelo HIV, tendo havido oscilações da imunidade sistêmica, daí a necessidade do uso da TARV. Os pacientes que fazem uso desta terapia já apresentam manifestações clínicas de Aids, necessitando destas drogas para se manterem estáveis ¹⁶.

A avaliação do comportamento sexual identificou uma distribuição de 43,3% homossexuais, 41,7% heterossexuais e 15,0% bissexuais. Em 1994, os casos de Aids adquiridos pela exposição sexual eram representados por 27,0% homossexuais, 12,8% bissexuais e 14,4% heterossexuais. Pouco mais de uma década depois, em 2006, observa-se: 16,9% representados por homossexuais, 10,6% bissexuais e 42,9% heterossexuais ¹⁴.

A maioria dos estudos referentes ao HPV anal em indivíduos HIV positivos se baseia em populações de homens que fazem sexo com outros homens ^{5, 20, 25, 27}. Os estudos com pacientes HIV positivos heterossexuais são representados principalmente por UDI ^{17, 21}. Os heterossexuais deste estudo não pertencem a esta categoria de exposição, talvez refletindo as mudanças ocorridas entre os grupos com Aids no Brasil e, principalmente, na região Nordeste, onde a transmissão do HIV através do uso de drogas injetáveis tem pouca importância.

Há muito tempo se constata que a prática de relação anal, além de ser a principal via de transmissão do HPV e HIV ^{3, 17, 18} é um importante fator de risco para a NIA ^{1, 3, 19-22}. Entretanto, estudos também afirmam que a infecção pelo HPV e NIA pode ser adquirida na ausência da relação anal em homens HIV positivos ^{11, 17}.

A citologia anal, considerada como exame de triagem ¹³, apresentou o menor percentual de resultados anormais quando comparada aos outros dois exames. Em uma revisão sistemática ², foi referido que a efetividade da citologia anal não é totalmente conhecida, havendo necessidade de maiores investigações. Este estudo cita também que os programas de triagem reconhecem a citologia anal seguida da biópsia, guiada pela anoscopia sob visão colposcópica como os principais componentes para prevenção e diagnóstico das lesões anais. A avaliação da anoscopia sob visão colposcópica foi fundamental, permitindo a identificação, extensão e localização dos achados sugestivos de lesão anal favorecendo a realização da biópsia anal. É sugerido que todo paciente portador de anormalidades anuscópicas deveria obrigatoriamente ser submetido à biópsia ²³.

A medida da possível associação entre fatores de risco e a presença das lesões anais foi realizada através do resultado histológico, sendo observado que as lesões anais ocorreram em pacientes mais jovens. Achado semelhante foi encontrado em outro estudo no qual a média de idade foi de 42,2 anos ²⁴, pouco maior que a deste estudo. Concordante com este resultado, foi observado que a idade menor ou igual a 40 anos representou um risco para o diagnóstico de lesão anal pela biópsia ²¹.

Os dados referentes ao comportamento sexual mostraram-se expressivos na determinação da presença da lesão anal pela biópsia, sendo a lesão mais prevalente entre os indivíduos que se referiam como homossexuais ou bissexuais, entre os que praticavam relação anal receptiva e naqueles que apresentaram mais de 10 parceiros sexuais durante a vida. Concordando com estes dados, alguns estudos comprovam o papel do comportamento sexual em determinar riscos para a aquisição de infecção pelo HPV, NIA e câncer anal ^{17, 20, 21}. Em um desses estudos, a história de relação anal esteve presente em 52,0% dos pacientes com NIA à histologia ²¹. Em relação ao número de parceiros sexuais,

é observado na literatura que a infecção por HPV é mais prevalente entre os indivíduos com múltiplos parceiros sexuais (mais de 10 em toda a vida) ^{17, 18, 24-27}.

É importante destacar que os indivíduos HIV positivos heterossexuais, sem história de relação anal receptiva, também representam população de risco para a infecção pelo HPV, NIA e câncer anal ^{11, 17, 21}. Destaca-se que os principais fatores de riscos em heterossexuais HIV positivos são baixas dosagens de linfócitos T CD₄⁺, carga viral elevada, evento definidor de Aids prévio e a detecção de HPV anal. Em indivíduos homossexuais ou bissexuais, estes fatores foram representados por mais de 10 parceiros do mesmo sexo em toda vida e detecção de HPV anal ¹⁷. Em outro estudo, foi evidenciado que 23,0% dos homens HIV positivos, sem história de relação anal apresentaram diagnóstico histológico de NIA, sugerindo que a relação anal não é fator necessário para infecção anal pelo HPV e NIA ²¹.

A imunodepressão pelo HIV ou por outra causa, mesmo nos que não praticam relação anal, representa um risco na aquisição da infecção anal pelo HPV e desenvolvimento do câncer anal ¹¹, sendo a incidência do câncer anal duas vezes maior em indivíduos HIV positivos que praticam relação anal, comparados aos HIV negativos ⁴.

Relacionando-se o resultado histológico com o uso da TARV, não foi observado um possível efeito protetor ou facilitador da TARV em relação ao aparecimento da lesão anal. O pequeno tamanho amostral pode ter influenciado nestes resultados. Em geral, os estudos afirmam que com o uso da TARV evidencia-se um aumento na incidência do câncer anal associado ao HPV, explicado pelo aumento da sobrevida dos pacientes, permitindo a evolução da NIA para o câncer anal ^{5, 21, 26, 28}. Acredita-se que o uso da TARV não leve ao decréscimo da incidência de NIA, nem favoreça sua regressão, mesmo promovendo a restauração da imunidade sistêmica pelo aumento do linfócito T CD₄⁺. Sua

importância está em aumentar a sobrevida dos pacientes com Aids, não modificando a história natural da co-infecção HIV/HPV^{1, 5, 29}.

No presente estudo, não foi evidenciada uma possível relação entre as dosagens de linfócitos T CD₄⁺ ou carga viral e o diagnóstico da lesão anal. Baixos níveis de CD₄⁺ (< 500 células/mm³ e principalmente < 200 células/mm³) são citados na literatura como fator de risco para infecção pelo HPV anal e NIA, porém a progressão da NIA de alto grau para câncer anal parece não ser influenciada pela dosagem de linfócito T CD₄⁺, mesmo este estando elevado pelo uso da TARV^{1, 2, 4, 21}. Alguns estudos sugerem que a supressão imunológica exerce um papel mais proeminente nos estágios iniciais das doenças associadas ao HPV^{1, 4, 5, 26}. Contudo, a persistência da NIA de alto grau e o desenvolvimento do câncer podem estar relacionados ao efeito cumulativo da instabilidade genética associada ao HPV^{1, 3-5, 22, 26, 28}.

Diante da relevância da co-infecção HIV-HPV, a realização de estudos longitudinais é fundamental para maior compreensão da história natural das lesões anais. Igualmente importantes e recomendados por vários autores são os programas de rastreamento de câncer anal, principalmente em HIV positivos, com critérios de avaliação uniformes e bem definidos.

Conclusão

A alta prevalência das lesões anais mediadas pelo HPV na população em estudo destaca a necessidade do diagnóstico precoce neste grupo, através da anuscopia sob visão colposcópia, citologia anal e biópsia anal, sendo estes importantes recursos na prevenção de câncer de ânus. Os fatores relacionados a um comportamento sexual de maior risco representaram possíveis associações com o aparecimento das lesões anais, já o estado clínico atual dos pacientes com HIV/Aids não se mostrou importante na determinação da presença ou ausência das lesões anais, observando-se um grande número de pacientes com lesão anal e um bom estado imunológico, na sua maioria sob uso de TARV.

Referências

1. SANJOSE S, PALEFSKY JM. Cervical and anal HPV infection in HIV positive women and men. **Virus Research**. 2002; 89: 201-211.
2. CHIAO EY, GIORDANO TP, PALEFSKY JM, TYRING S, el SERAG H. Screening HIV-Infected Individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. **Clinical Infections Diseases**. 2006; 43:223-233.
3. BERRY JM, PALEFSKY JM. Anogenital neoplasia and HIV. **HIV InSite Knowledge Base Chapter** [serial on the Internet]. 1998 Nov [cited 2006 maio 13]. Available from: <http://www.hivinsite\Anogenital Neoplasia and HIV.htm>
4. PALEFSKY JM, HOLLY EA. Immunosuppression and co-infection with HIV. J of the Natl Cancer Inst Monogr. 2003; 31.
5. PALEFSKY JM, HOLLY EA, EFIRDC JT, da COSTA M, BERRY JM, DARRAGH TM. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. **AIDS**. 2005; 19: 1407-1414.
6. SOLOMON D, DAVEY D, KURMAN R, MORIARTY A, O'CONNOR D, PREY M, *et al*. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA**. 2002; 287: 2114-2119.
7. MELLO IM. Terminologia Colposcópica. Uma análise crítica [serial on the Internet]. 2004. [cited 2005 Abr 20]. Available from: <http://www.colposcopia.org.br.htm>
8. KREUTER A, BROCKMEYER NH, ROCHDORFER B, WEINSSNBORN SJ, STUCKER M, SWOBODA J, *et al*. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. **J Am Acad Dermatol**. 2005; 52: 603-608.
9. ARAIN S, WALTZ AE, THOMAS P, BOSE S. The anal Pap smear: cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. **Cytojournal**. 2005; 2(4): 1-7.

10. LEIMAN G. Anal screening cytology. **Cytojournal** [serial in the Internet]. 2005 [cited 2005 Jun 12]; 2-5. Available from: <http://www.cytojournal.com/content/2/1/5.htm>
11. FRAZER IH, COX JT, MAYEAUX EJJ, FRANCO EL, MOSCICKI AB, PALEFSKY JM, *et al.* Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. **Pediatr Infect Dis J.** 2006; 25(2): S65-S81.
12. CRANSTON RD, DARRAGH TM, HOLLY EA, JAY N, BERRY JM, da COSTA M, *et al.* Self-collected versus clinician-collected anal cytology specimens to diagnose anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. **J Acquir Immune Defic Syndr.** 2004; 36: 915-920.
13. PALEFSKY JM. Screening for anal and cervical dysplasia in HIV-infected patients. **The PRN Notebook.** 2001; 6 (3): 24-31.
14. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. Boletim Epidemiológico DST e Aids. Brasília, Brasil. Ano III, nº 01 – 01ª a 26ª semanas epidemiológicas. 2006 Jan a Jun.
15. Ministério da Saúde. DST/Aids. [serial on the Internet]. 2006 Dec. Available from: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS13F4BF21PTBRIE.htm>
<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISD3352823PTBRIE.htm>
16. Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília. 1999.
17. PIKETTY C, DARRAGH TM, HEARD J, Da COSTA M, BRUNEVAL P, KAZATCHKINE MD, *et al.* High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV - infected persons in the absence of anal intercourse. **Ann Intern Med.** 2003. 138(6):453 - 9.

18. SCHIFFMAN M, KJAER SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomaviruses infection and neoplasia. **J Natl Cancer Inst Monogr.** 2003; 31:14-19.
19. DALING JR, WEISS NS, HISLOP TG. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. **N Engl J Med.** 1987; 317: 973-977.
20. PALEFSKY JM, HOLLY EA, JAY N, BERRY JM, CRANSTON R, THATCHER J, *et al.* Anal cancer: in gay and bisexual men. **AIDS Research Institute.** 2000 Jun.
21. WILKIN TJ, PALMER S, BRUDNEY KF, CHIASSON MA, WRIGHT TC. Anal intraepithelial neoplasia in heterosexual and homosexual HIV-positive men with access to antiretroviral therapy. **J Inf Dis.** 2004 Nov 190 (1): 1685-91.
22. SIRENA G, VIDE LA S, PINÖL M, CAÑADAS MP, LLATJOS M, BALLESTEROS AL, *et al.* High prevalence of human papillomavirus infection in the anus, penis and mouth in HIV-positive men. **AIDS.** 2006; 20(8):1201-06.
23. SCHOLEFIELD JH. Anal colposcopy and the diagnosis of anal intraepithelial neoplasia in high-risk gynecologic patients. **Int J Gynecol Cancer.** 1994; 4: 119-126.
24. VARNAI AD. HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis. **Inter J Colorectal Dis.** 2005; 21: 135-142.
25. SNOEK EM, NIESTERS HG, MULDER PG, van DOORNUM GJ, OSTERHAUS AD, van der MEIJDEN WI. Human papillomavirus infection in men who have sex with men participating in a dutch gay-Cohort study. **Sex Transm Dis.** 2003 Aug; 639-644.
26. PALEFSKY JM. Biology of HPV in HIV Infection. **Adv Dent Res.** 2006 Apr; 19: 99-105.

27. JIN F, PRESTAGE GP, KIPPAX SC, PELL CM, DONOVAN B, TEMPLETON DJ, *et al.* Risk factors for genital and anal warts in a prospective cohort of HIV-negative homosexual men: The HIM study. **Sex Transm Dis.** 2006. Dec; 33(12): 1-6.
28. NADAL SR, CALORE EE, MANZIONE CR, ASSAKAWA MA, FELIX LM, HORTA S HC. Incidência de neoplasias intra-epiteliais anais em doentes HIV-positivos portadores de condilomas acuminados, comparando período anterior e posterior aos inibidores da protease. **Rev Bras Coloproct.** 2005; 25 (3):217-222.
29. PALEFSKY JM, HOLLY EA, RALSTAN ML, da COSTA M, BONNER H, JAY N, *et al.* Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal human papillomavirus infection. **Clinical Science.** 2001 Dec; 28(5): 422-428.

Lista de Legendas de Tabelas e Fluxograma

Tabela 1: Distribuição dos 60 indivíduos estudados de acordo com as características demográficas, hábitos de vida.

Tabela 2: Distribuição dos 60 indivíduos estudados de acordo com o estado clínico da infecção pelo HIV e comportamento sexual.

Tabela 3: Distribuição das lesões anais diagnosticadas pela biópsia de acordo com a idade, opção sexual, prática de relação anal e número de parceiros sexuais.

Tabela 4: Distribuição das lesões anais diagnosticadas pela biópsia de acordo com o uso de TARV, CD_4^+ e carga viral

Fluxograma 1: Frequência das lesões anais de acordo com a anoscopia sob visão colposcópica, citologia oncológica anal e biópsia anal

.

Tabela 1: Distribuição dos 60 indivíduos estudados de acordo com as características demográficas e hábitos de vida

Características	n	%	Média
Idade (anos)			
28 - 39	22	36,7	41,9
40 - 49	27	45,0	
50 - 59	9	15,0	
60 - 69	2	3,3	
Escolaridade (anos de estudo)			
0 - 7	24	40,0	
8 - 11	24	40,0	
> 12	12	20,0	
Renda			
≤ 1 SM	30	50,0	
2 SM	11	18,3	
3 SM	8	13,4	
> 4 SM	11	18,3	
Tabagista			
Sim	12	20,0	
Não	48	80,0	
Ex-tabagista			
Sim	21	35,0	
Não	39	65,0	
Uso de drogas injetáveis			
Sim	0	0	
Não	60	100,0	

SM – Salário Mínimo vigente.

Tabela 2: Distribuição dos 60 indivíduos estudados de acordo com o estado clínico da infecção pelo HIV e comportamento sexual

Características	n	%	Média
Tempo de diagnóstico do HIV (anos)			
0 - 5	23	38,3	6,8
6 - 10	26	43,4	
11 - 18	11	18,3	
Uso de anti-retroviral			
Sim	53	88,3	6,5
Não	7	11,7	
Tempo de uso de anti-retroviral (anos)			
0 - 4	14	35,0	6,5
5 - 9	31	51,7	
≥ 10	8	13,3	
CD₄⁺ (células/mm³)			
< 200	5	8,3	
200 – 500	29	48,3	
> 500	26	43,4	
Carga viral (cópias de RNA/ml)			
< 5.000	45	75,0	
5.000 – 30.000	6	10,0	
> 30.000	9	15,0	
Opção sexual			
Homossexual	26	43,3	
Bissexual	9	15,0	
Heterossexual	25	41,7	
Relação anal			
Sim	38	63,3	16,6
Não	22	36,7	
Idade da 1ª relação anal			
7 - 10	5	13,2	16,6
11 - 19	24	63,1	
20 – 41	9	23,7	
Número de parceiros sexuais do mesmo sexo			
Nenhum	22	36,7	
1 – 5	11	18,3	
6 – 10	6	10,0	
Mais de 10	21	35,0	

Fluxograma 1: Frequência das lesões anais de acordo com a anuscopia sob visão colposcópica, citologia oncótica anal e biópsia anal

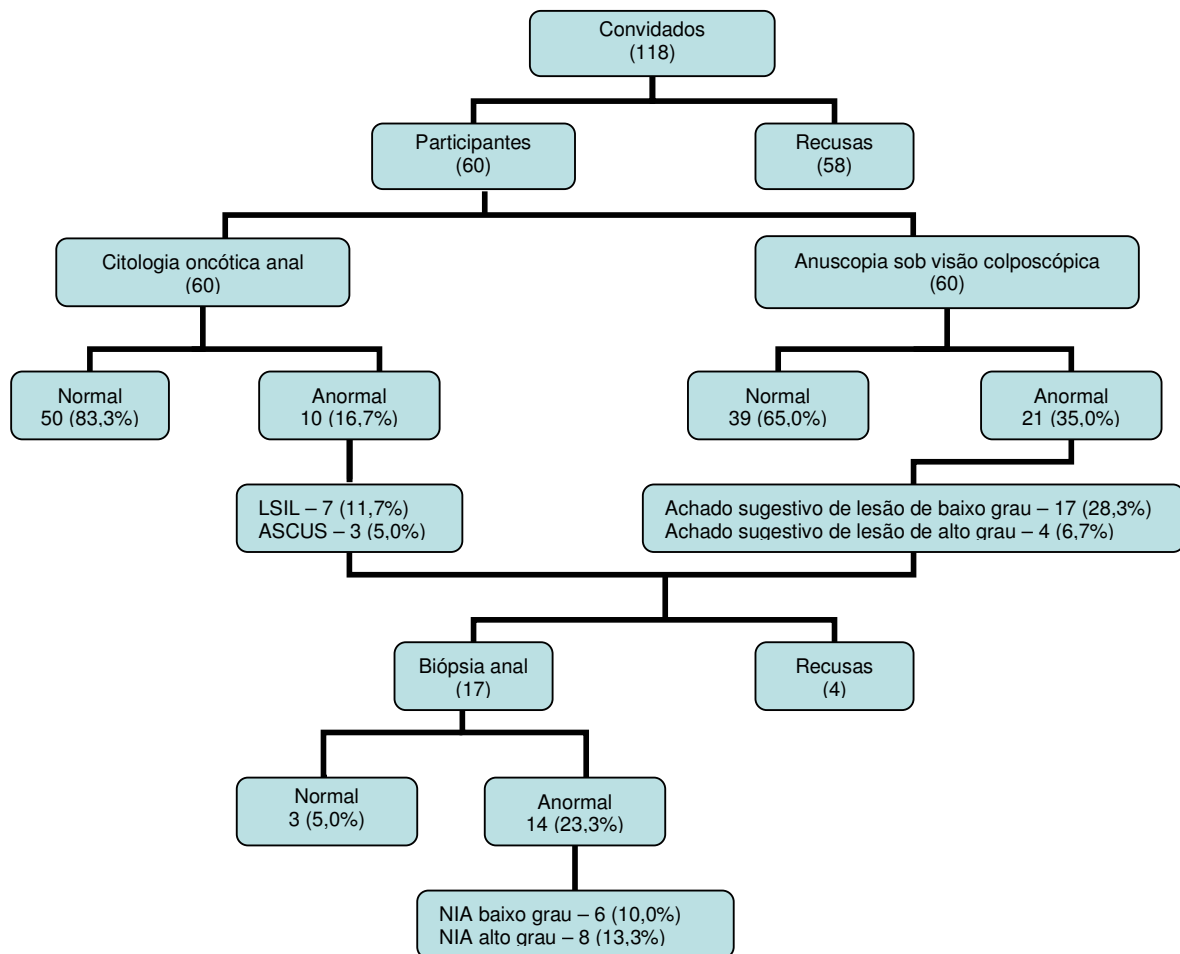


Tabela 3: Distribuição das lesões anais diagnosticadas pela biópsia de acordo com a idade, opção sexual, prática de relação anal e número de parceiros sexuais

	Lesão anal				Total		p
	Presente		Ausente				
Idade (anos)	n	%	n	%	n	%	0,05⁽¹⁾
28 - 49	14	100,0	35	76,1	49	81,7	
50 - 69	0	0,0	11	23,9	11	18,3	
Total	14	100,0	46	100,0	60	100,0	
Opção sexual							0,02⁽¹⁾
Homo / bissexual	12	85,7	23	50,0	35	58,3	
Heterossexual	2	14,3	23	50,0	25	41,7	
Total	14	100,0	46	100,0	60	100,0	
Relação anal							0,06⁽¹⁾
Sim	12	85,7	26	56,5	38	63,3	
Não	2	14,3	20	43,5	22	36,7	
Total	14	100,0	46	100,0	60	100,0	
Nº de parceiros							0,001⁽¹⁾
< 10	3	21,4	34	73,9	37	61,7	
≥ 10	11	78,6	12	26,1	23	38,3	
Total	14	100,0	46	100,0	60	100,0	

⁽¹⁾ Teste Exato de Fisher

Tabela 4: Distribuição das lesões anais diagnosticadas pela biópsia de acordo com o uso de TARV, CD₄⁺ e carga viral

	Lesão anal				Total		p
	Presente		Ausente				
TARV	n	%	n	%	n	%	1 ⁽¹⁾
Sim	13	92,9	40	87,0	53	88,3	
Não	1	7,1	6	13,0	7	11,7	
Total	14	100,0	46	100,0	60	100,0	
CD ₄ ⁺ (células/mm ³)							
< 500	6	42,9	28	60,9	34	56,7	0,3 ⁽¹⁾
> 500	8	57,1	18	39,1	26	43,3	
Total	14	100,0	46	100,0	60	100,0	
Carga viral (cópias/ml)							
< 5.000	10	71,4	35	76,1	45	75,0	0,7 ⁽¹⁾
> 5.000	4	28,6	11	23,9	15	25,0	
Total	14	100,0	46	100,0	60	100,0	

⁽¹⁾ Teste Exato de Fisher

ARTIGO II

Título

Achados da anuscopia sob visão colposcópica, citologia e histologia de lesões anais mediadas pelo HPV em indivíduos masculinos com HIV/Aids atendidos no HC-UFPE.

Autores

Araiz Cajueiro Carneiro Pereira

Mestrado de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco.

Av. Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

Email: araiz@uol.com.br

Heloísa Ramos Lacerda.

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco.

Av. Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

Email: helramos@terra.com.br

Romualda Castro do Rêgo Barros.

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco.

Av. Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

Email: romycastrol@hotmail.com

Resumo

O presente estudo analisou as anormalidades dos exames de anuscopia sob visão colposcópica, citologia oncótica anal e biópsia anal de 21 homens com diagnóstico de HIV/Aids atendidos no ambulatório de DIP/HC-UFPE que apresentaram alterações na anuscopia sob visão colposcópica de um total de 60 pacientes examinados. Os pacientes apresentaram média de idade de 38,4 anos, tempo médio de diagnóstico de HIV de 8,3 anos e 95,2% faziam uso de terapia com anti-retrovirais potentes (TARV) por tempo médio de 6,6 anos. A dosagem média de linfócitos CD_4^+ foi 482,2 células/mm³ e 80,9% do grupo apresentou carga viral < 5.000 cópias/ml. Os homossexuais representaram 52,4%; os bissexuais, 28,6%; os heterossexuais, 19,0%. A maioria dos pacientes (81,0%) praticava relação anal receptiva e 61,9% referiram mais de 10 parceiros sexuais. Dos 21 pacientes, somente um era sintomático. Das 21 anuscopias anormais, 17 (81,0%) apresentaram aspectos sugestivos de lesão de baixo grau e quatro (19,0%) achados sugestivos de lesão de alto grau. Os resultados citológicos foram normais em 11 (52,4%) pacientes, LSIL em sete (33,3%) pacientes e ASCUS em três (14,3%). Os indivíduos com alterações à anuscopia foram submetidos à biópsia anal que revelou: normal em três (17,6%) pacientes, infecção pelo HPV em um (5,9%) paciente, condiloma em três (17,6%) pacientes, NIA 1 em dois (11,8%), NIA 2 em quatro (23,6%), NIA 3 em três (17,6%) e neoplasia intra-epitelial peri-anal (NIPA) 2 em um (5,9%) paciente. Destaca-se a importância da anuscopia sob visão colposcópica para o diagnóstico das lesões anais e orientação para a realização da biópsia anal. Um papel menos expressivo foi observado em relação à citologia anal que subestimou o diagnóstico destas lesões.

Palavras chave: HIV/Aids, NIA, anuscopia, citologia anal, biópsia anal.

Abstract

The study analyzed the abnormalities found on anoscopy under colposcopic vision, anal cytology and anal biopsy of 21 men with HIV/Aids undergoing treatment at the Infectious Diseases Outpatient Clinic of the Hospital of the Federal University of Pernambuco/Brazil, from a total of 60 patients submitted to anal examination. Patients presented a mean age of 38.4 years and a mean duration of positivity for HIV of 8.3 years, and 95.2% had been using antiretrovirals over a mean period of 6.6 years. Mean CD₄⁺ cell count was 482.2 cells/mm³ and 80.9% presented a HIV viral load < 5,000 copies/ml. Homosexuals comprised 52.4% of the population, while bisexuals and heterosexuals represented 28.6% and 19.0%, respectively. 81% practiced receptive anal intercourse and 61.9% had had more than ten sexual partners in their lifetime. Among the 21 patients examined, the results of the anoscopy under colposcopic vision revealed 17 (81.0%) suggestive of a low-grade lesion and/or condylomata or micropapillae and four (19.0%) suggestive of a high-grade lesion with or without condylomata. Of the 21 anal cytology examinations, seven (33.3%) revealed low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL); three (14.3%) presented atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and 11 (52.4%) results were normal. 17 patients with anoscopy abnormal were submitted to anal biopsy that revealed the following: normal epithelium in three (17.6%) patients; infection by HPV in one (5.9%); condylomata in three (17.6%); anal intraepithelial neoplasia (AIN) 1 in two (11.8%); AIN 2 in four (23.6%); AIN 3 in three (17.6%); and perianal intraepithelial neoplasia (PAIN) 2 in one (5.9%). The anoscopy under colposcopic vision was important to the anal lesions diagnostic and orientation to the anal biopsy. A role less expressive was observed with the anal cytology that under-estimated the lesions diagnostic.

Keyword: HIV/Aids, HPV, anoscopy, anal cytology, anal biopsy.

Introdução

Nos indivíduos HIV positivos, é alto o risco de infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV), bem como a incidência de neoplasia intra-epitelial anal (NIA) e câncer anal mediados pelo HPV ¹. Ainda não está claramente entendida a potencialização do efeito do HPV pelo HIV ². Estas mudanças podem decorrer da deficiência da resposta do sistema imune induzida pelo HIV, assim como resultar da ação direta da interação entre o HIV e HPV ^{2, 3, 4}.

Há alguns anos, tem sido evidenciada uma forte participação do HPV na patogênese do câncer anogenital. Os HPVs de alto risco são encontrados em mais de 99,7% dos cânceres escamosos do colo uterino. Em relação ao câncer anal, esta taxa de detecção situa-se entre 70 e 100%, dependendo da origem, localização, orientação sexual e positividade para o HIV ⁵.

O câncer anal apresenta propriedades biológicas similares às do câncer cervical. À semelhança do colo uterino, o canal anal tem uma zona de transformação (ZT) em que o epitélio colunar do reto se junta ao epitélio escamoso do ânus. Assim como a ZT cervical, a junção anorretal é um sítio freqüente para infecção pelo HPV e desenvolvimento das NIAs, potenciais precursoras do câncer anal. As neoplasias intra-epiteliais anais e cervicais apresentam os mesmos padrões histológicos, estão associadas aos mesmos tipos de HPVs e têm a história natural semelhantes ^{6, 7}.

A porta de entrada para a infecção é o tecido epitelial cutâneo-mucoso, através de soluções de continuidade que ocasionalmente ocorrem durante o ato sexual, ou as camadas epiteliais delgadas, como as ZTs da cérvix uterina e do ânus. O vírus estabiliza-se na camada basal indiferenciada do epitélio, região requerida pelo HPV para que se inicie a infecção. O ciclo de vida do HPV depende da replicação contínua da célula hospedeira,

assim, o vírus utiliza a maquinaria da célula infectada para replicação de seu material genético e expressão de suas oncoproteínas ⁵.

Em vista da semelhança biológica e epidemiológica entre os cânceres escamosos cervicais e anais e a significativa redução da incidência do câncer cervical após a implementação da citologia oncológica há algumas décadas ^{1, 8}, os estudos recomendam a realização deste exame anal em grupos de maior risco, entre eles os indivíduos HIV positivos ^{1, 8 - 11}. Sugere-se que a detecção das lesões anais deve ser realizada pela citologia oncológica anal, anuscopia sob visão colposcópica, importante para localizar as lesões e direcionar a biópsia, e o exame histológico para confirmação diagnóstica.

A técnica da anuscopia sob visão colposcópica é similar a da colposcopia cervical¹². As áreas suspeitas de lesões apresentam-se acetobrancas após a colocação de ácido acético, podendo haver alterações vasculares como pontilhados e mosaicos. Após colocação de lugol (solução de iodo iodetado), o epitélio anormal não se cora de marrom escuro como observado no epitélio escamoso normal ¹. A anuscopia sob visão colposcópica é extremamente valiosa na definição da extensão e características das lesões intra-epiteliais anal e peri-anal ¹³.

Este estudo descreve detalhes técnicos dos exames para a detecção das lesões anais mediadas pelo HPV (anuscopia sob visão colposcópica, citologia anal e biópsia anal) e as características dessas lesões num grupo de homens com HIV/Aids.

Pacientes e Métodos

O presente estudo constituiu uma série de casos realizada no Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) e no Setor de Colposcopia e Trato Genital Inferior (SCTGI) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), durante o período de julho a novembro de 2006. A população estudada foi constituída por 21 pacientes masculinos com HIV/Aids que apresentavam lesão anal pela anuscopia sob visão colposcópica, associada ou não a anormalidades da citologia anal ou da biópsia anal. Este grupo proveio de uma população de 60 indivíduos anteriormente envolvidos em um estudo de prevalência de lesão anal mediada pelo HPV. Após convite e esclarecimento sobre a importância do estudo, os pacientes aceitaram participar e assinaram o termo de consentimento informado.

Os participantes responderam um questionário e os prontuários dos pacientes foram consultados para obtenção da dosagem mais recente de linfócitos T CD_4^+ e carga viral. A dosagem dos linfócitos T CD_4^+ foi medida em número de células/mm³, pelo método de citometria de fluxo. A carga viral representada por partícula de ácido ribonucleico do HIV (RNA-HIV) livre na circulação foi quantificada pelo método de amplificação sequencial de ácidos nucleicos (*nucleic acid sequence-based amplification* – NASBA).

Os participantes foram submetidos à coleta da citologia oncológica anal, anuscopia sob visão colposcópica de regiões peri-anal e endo-anal e biópsia anal guiada pela anuscopia, a menos que houvesse alguma contra-indicação para a realização deste procedimento no ambulatório.

A citologia anal foi realizada com o auxílio de escova citológica umedecida com soro fisiológico introduzida 3 a 5 cm no interior do orifício anal e realizada rotação de 360°, em torno de seu eixo, sendo retirada do canal em movimento de espiral. O material aderido à

escova era rolado em lâmina seca, transparente e identificada para cada paciente, sendo acondicionada em recipiente cilíndrico contendo álcool etílico a 95° como solução fixadora. As lâminas foram coradas pelo método de Papanicolaou (com corantes de hematoxilina – eosina) e examinada sob microscopia óptica por único citopatologista. Os achados citológicos foram classificados de acordo com o Sistema Bethesda, 2001 – para a classificação das lesões pré-invasoras cervicais e anais ¹⁴. As lesões intra-epiteliais anais foram deste modo classificadas em: lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS).

Após a coleta da citologia foi realizada a anuscopia sob visão colposcópica com paciente em decúbito lateral direito e pernas fletidas sobre coxas. Procedia-se à introdução do anuscópio devidamente lubrificado com gel aquoso, e após a retirada do êmbolo, realizada a aplicação de ácido acético a 3% e visualização sob aumento com o colposcópio para identificar a presença de modificações no epitélio caracterizada por: epitélio acetobranco (EAB) plano ou denso, associado ou não a pontilhado fino ou grosseiro ou mosaico fino ou grosseiro. Após, realizou-se o teste de Schiler (aplicação de solução de lugol – iodo-iodetado) para complementar o exame. Os aspectos anuscópicos foram avaliados utilizando a Terminologia Colposcópica de Barcelona, 2002 ¹⁵.

Os achados anormais à anuscopia foram biopsiados. Este procedimento foi realizado guiado pelo colposcópio, com auxílio de pinça de Gaylor-Medina sob anestesia local, com lidocaína gel a 2% sem vasoconstrictor. Para as lesões extensas, visíveis macroscopicamente, e de margem anal a biópsia foi realizada em bloco cirúrgico sob anestesia raquidiana. A análise histológica foi realizada por único patologista e classificada em: normal, atipias relacionadas à infecção pelo HPV, condiloma acuminado, neoplasia

intra-epitelial anal (NIA) grau I, II, III ¹⁶. A terminologia do Sistema de Bethesda (2001) é aplicada também à nomenclatura histológico, que combina alterações condilomatosas/HPV e NIA 1 como lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau e NIA 2 e 3 como lesão intra-epitelial escamosa de alto grau ¹³. Na presença de lesões com diferentes graus de diagnóstico, foi considerado, na classificação histológica da lesão anal, a de maior grau. A biópsia anal foi usada como a medida dos resultados para as lesões anais e peri-anais neste estudo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE. Número do protocolo: 109/2006 – CEP/CCS.

Resultados

As características dos participantes em relação à idade, ao estado clínico da infecção pelo HIV e ao comportamento sexual encontram-se na tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de 38,4 anos. Quanto ao estado clínico da infecção pelo HIV, o tempo médio de diagnóstico foi de 8,3 anos; o uso da TARV foi referido por 95,2% com tempo médio de 6,6 anos. A média da contagem de linfócito T CD₄⁺ foi de 482,2 células/mm³. A carga viral < 5.000 cópias/ml foi identificada em 80,9% do grupo. Em relação ao comportamento sexual, 11 (52,4%) referiam-se como homossexuais, seis (28,6%) como bissexuais e quatro (19,0%) como heterossexuais. Destaca-se que 81,0% informaram prática de relação anal receptiva e 61,9% deles referiram mais de 10 parceiros sexuais do mesmo sexo durante a vida.

Resultado da anuscopia sob visão colposcópica

Dos 21 pacientes com alterações anuscópicas, os achados sugestivos de lesões de baixo grau foram identificados em dez (47,6%), representados por áreas de EAB plano, iodo negativas ou com captação parcial em junção escamo-colunar (JEC) anal, associadas ou não a mosaico fino, pontilhado fino, micropapilas e condiloma acuminado endo-anal ou peri-anal concomitantes. Apenas um paciente (4,8%) apresentou micropapilas em JEC anal sem acetobranqueamento. Seis pacientes (28,6%) apresentaram apenas lesão condilomatosa (Fig. 1), sendo uma delas um condiloma gigante (Fig. 3 A e B) (Tabela 2).

Dos quatro pacientes (19,0%) com achados sugestivos de lesão de alto grau, três apresentaram área de EAB denso associada a mosaico grosseiro. Um paciente apresentou achados de lesão de alto grau concomitante a condiloma endo e peri-anal (Tabela 2).

Citologia oncótica anal

Dos 21 pacientes com achados colposcópicos anormais, 11 (52,4%) apresentaram resultados citológicos normais, sete (33,3%) apresentaram LSIL e três (14,3%) ASCUS (Fig. 4 - 7) (Tabela 3).

Biópsia anal

Dos 21 pacientes com indicação para biópsia por apresentarem alterações anuscópicas, quatro a recusaram. Das 17 biópsias realizadas, três (14,3%) resultaram normais; seis (28,6%) apresentaram lesões de baixo grau representadas por infecção pelo HPV, condilomas (Fig. 2 A e B) e NIA 1; oito (38,1%) apresentaram lesões de alto grau, representadas por NIA 2, NIA 3 e NIPA 2 (Fig. 8 - 10 A e B) (Tabela 3).

Correspondência entre os exames de anuscopia sob visão colposcópica, citologia anal e biópsia anal

A correspondência entre os resultados da anuscopia sob visão colposcópica, citologia anal e biópsia anal encontram-se nas tabelas 3. Dos 10 (47,6%) pacientes com anuscopia que sugeria lesão de baixo grau, apenas quatro (19,0%) apresentaram diagnóstico citológico de LSIL. Nove destes pacientes foram submetidos à biópsia, que identificou dois (9,5%) resultados de lesão de baixo grau e quatro (19,0%) lesões de alto grau à histologia.

Dos seis (28,6%) pacientes que apresentaram lesão condilomatosa isolada, a citologia apresentou-se anormal em dois (9,5%) casos. Os achados histológicos apresentaram lesão de baixo grau em três (14,3%) e lesão de alto grau em um (4,8%). Em um indivíduo com achado anuscópico de micropapilas em JEC anal, o resultado citologia foi normal e a biópsia revelou atipias por infecção pelo HPV.

Quatro (19,0%) pacientes apresentaram achados anuscópicos sugestivos de lesão de alto grau. O resultado citológico identificou dois (9,5%) diagnóstico de LSIL e dois (9,5%) ASCUS. Três (14,3%) destes pacientes realizaram biópsia, apresentando todos lesão de alto grau. Os indivíduos que recusaram a biópsia apresentaram resultado citológico normal e ASCUS.

Discussão

Neste estudo foram descritos dados de 21 pacientes masculinos com diagnóstico de HIV/Aids atendidos no ambulatório de DIP/HC-UFPE que apresentaram alterações na anuscopia sob visão colposcópica de um total de 60 pacientes examinados. Foi observado que das 21 anuscopias anormais, 17 (81,0%) apresentaram aspectos sugestivos de lesão de baixo grau e quatro (19,0%) achados sugestivos de lesão de alto grau. Os resultados citológicos foram normais em 11 (52,4%) pacientes, LSIL em sete (33,3%) pacientes e ASCUS em três (14,3%). Os indivíduos com alterações à anuscopia foram submetidos à biópsia anal e eram assintomáticos com exceção apenas de um. Os resultados histológicos foram: normal em três (17,6%) pacientes, infecção pelo HPV em um (5,9%) paciente, condiloma em três (17,6%) pacientes, NIA 1 em dois (11,8%), NIA 2 em quatro (23,6%), NIA 3 em três (17,6%) e NIPA 2 um (5,9%) paciente. Estes dados demonstram a importância do exame anal, nos indivíduos com HIV/Aids, para a detecção de lesões pré-malignas e destacam a maior importância da anuscopia sob visão colposcópica e histologia em relação à citologia anal no diagnóstico destas lesões.

No estudo encontrou-se média de idade dos pacientes de 38,4 anos, semelhante ao encontrado por Wilkin *et al.* e Varnai, que observaram o aparecimento de lesões anais mediadas pelo HPV em indivíduos jovens: uma média de idade de 42,2 anos em homens com diagnóstico histológico de lesão anal ²² e uma idade menor ou igual a 40 anos como fator de risco para citologia e biópsia anais anormais ²³.

Em relação ao estado clínico da infecção pelo HIV, observou-se que os pacientes, em geral, apresentavam um bom estado imunológico, com contagem média de CD₄⁺ de 482,2 células/mm³, 80,9% apresentavam carga viral < 5.000 cópias/ml e 95,2% faziam uso de TARV por seis anos ou mais. Este perfil imunológico é, portanto, reflexo do tratamento,

que contribuiu não só para a diminuição da mortalidade destes pacientes, mas também para um aumento da incidência de câncer anal associado ao HPV em decorrência do aumento da sobrevida, fato já citado por outros autores ^{11, 23 - 25}. Além disso, a utilização da TARV parece não modificar a história natural da co-infecção HIV-HPV ^{4, 25, 26}.

Observou-se que 52,4% dos examinados informaram ser homossexuais, 28,6% bissexuais e 19,0% heterossexuais. A maioria dos pacientes (61,9%) referiu mais de 10 parceiros sexuais do mesmo sexo. O comportamento sexual pode ter exercido um importante papel na determinação das lesões anais mediadas pelo HPV no presente estudo, uma vez que coincidem com os principais fatores de risco para a aquisição da co-infecção: a relação anal receptiva representa uma das principais vias de transmissão do HPV e HIV ^{3, 27, 28} e um importante fator de risco para a NIA ^{3, 4, 29 - 31} bem como o número elevado de parceiros sexuais ^{11, 22, 27, 28, 33, 34}.

Foi também demonstrado que a infecção por HPV e NIA podem ser adquiridas mesmo na ausência de relação anal receptiva em indivíduos HIV positivos ^{27, 32}. Entre os heterossexuais que negam história de relação anal, a instabilidade imunológica determinada pela presença da infecção pelo HIV é um importante fator de risco para a infecção anal pelo HPV e NIA ^{9, 21, 27, 32}.

Quanto à detecção das lesões, a anuscopia sob visão colposcópica revelou-se de fundamental importância na identificação das lesões anais e auxiliou na realização das biópsias. Vários autores valorizam o papel da anuscopia, reconhecendo a sua contribuição para elucidação dos achados anormais da citologia ^{1, 10, 18}. E também indicam que toda anormalidade anuscópica seja biopsiada. No presente estudo utilizou-se a mesma técnica da colposcopia cervical. O exame anuscópico avaliou o epitélio glandular do reto, a junção escamo-colunar (JEC), sede da maioria das lesões encontradas, e o epitélio escamoso anal.

Foi realizada também a inspeção da região peri-anal. A principal dificuldade deste exame é em relação ao manejo dos equipamentos utilizados. A mucosa reto-anal é avaliada centímetro a centímetro, através da retirada lenta do anuscópio, ajuste do foco do colposcópio passo a passo, à medida que é colocado ácido acético na mucosa em cada segmento. Isto requer muita atenção do examinador e cooperação do paciente.

Recomenda-se a colocação do anuscópio, introdução de gaze embebida com ácido acético, seguida da retirada deste aparelho e, após três minutos, retirar a gaze e reintroduzir o anuscópio ¹⁹. Neste estudo, foi observado que esta técnica além de ser mais incômoda pela introdução do anuscópio em dois momentos, há o destacamento do epitélio reto-anal pela ação prolongada do ácido acético, prejudicando muito a avaliação e distorcendo os limites entre estes epitélios.

Embora muitos estudos cite a citologia anal como exame de triagem para grupos de alto risco para NIA e câncer anal, sua efetividade não é bem conhecida ^{17, 18}. Os estudos mostram sensibilidade entre 69 e 93% e especificidade entre 32 e 59% ^{17 - 20}. Isto pode estar relacionado aos meios utilizados na coleta dos espécimes anais, à técnica de citologia utilizada e à variação inter e intra-observador do patologista ^{10, 18, 21}. Concordando com estas restrições, os resultados das citologias anais no presente estudo evidenciaram anormalidades em apenas 47,6% dos indivíduos com lesão à anuscopia, e diferente da histologia, não foi observado nenhum resultado de HSIL. Os estudos mostram prevalências variáveis de citologia anormal. Enquanto Moscicki *et al.* e Wilkin *et al.* concordam com o presente estudo mostrando prevalências de 41,16% ⁹ e 48% ²³ em homens HIV positivos, Sirena *et al.* determinaram prevalência de citologia anormal de 75% ³¹.

Comparando os achados anuscópicos com os resultados das biópsias, observou-se boa concordância, pois todos os pacientes com achados anuscópicos sugestivos de lesão de

alto grau que realizaram a biópsia, tiveram confirmação deste diagnóstico à histologia. Os principais achados sugestivos de lesão de alto grau no presente estudo foram epitélio acetobranco denso associado a pontilhado ou mosaico grosseiro. Tais achados concordam com a literatura que descreve que alterações vasculares como pontilhado e mosaico estão mais associadas à NIA de alto grau, enquanto as micropapilas e os condilomas estão mais associadas à NIA de baixo grau, sendo incomum a presença de mosaico nas lesões de baixo grau ¹².

Um estudo envolvendo 186 biópsias anais de pacientes HIV positivos evidenciou que dos 103 pacientes com impressão anuscópica de lesão de baixo grau, corresponderam na verdade a NIA 2 ou 3. Dos 83 achados anuscópicos sugestivos de lesão de alto grau, todos concordaram com NIA de alto grau ³⁵. Dos achados sugestivos de lesão de alto grau, este autor encontrou à biópsia: 49% NIA de alto grau e 43% NIA de baixo grau ¹².

Outro resultado importante neste estudo esteve relacionado às lesões condilomatosas, pois estiveram associadas tanto a lesões de alto quanto às de baixo grau à histologia, mostrando ser fundamental não subestimar qualquer achado anuscópico anormal. Um estudo demonstrou que dos achados anuscópicos sugestivos de condilomas, 91% eram realmente lesão de baixo grau à biópsia e 8% NIA de alto grau ¹². Tais achados reforçam a afirmação de que não se deve dar menos importância aos condilomas, pois eles podem ocultar mais profundamente uma lesão de maior grau ^{10, 12}.

Avaliando a correspondência entre o resultado da citologia e o diagnóstico histológico, o presente estudo mostrou uma modesta correspondência entre estes exames, com a citologia mostrando alterações de menor intensidade do que as observadas na biópsia. Outros autores também evidenciaram discordância entre os resultados da citologia e da biópsia ^{4 8}. Arain *et al.* encontraram concordância de 90% entre o diagnóstico de HSIL

e NIAs de alto grau, contudo o diagnóstico citológico de ASCUS e LSIL relacionou-se com 46 a 56% de chances de ser NIA de alto grau pela biópsia ⁸. Sanjose *et al.* referiram que o diagnóstico citológico de ASCUS associa-se mais frequentemente a detecção de NIA à biópsia e a anormalidades anuscópicas ⁴. Esta discordância é considerada alta quando comparada com a citologia cervical em que ASCUS e LSIL estão associados a 5 - 17% de chance de haver NIA de alto grau na biópsia ^{36, 37}.

Lacey *et al.* demonstraram que a sensibilidade de citologia anal de HSIL para determinar NIA de alto grau pode ser de 78%, havendo uma tendência da citologia anal de subestimar o grau das lesões ³⁸. Entretanto, Palefsky *et al.* já demonstraram aumento da sensibilidade da citologia quando realizada periodicamente em pacientes HIV positivos ¹⁹. Ao mesmo tempo em que Chin-Hong & Palefsky mostraram que a sensibilidade da citologia anal é maior em homens HIV positivos quando comparado aos HIV negativos, provavelmente porque as doenças anais mediadas pelo HPV são mais extensas neste grupo de indivíduos ¹.

Conclusão

Observou-se discordância significativa entre os resultados dos três exames utilizados no diagnóstico de lesão anal mediada pelo HPV, particularmente em relação à citologia que subestimou a frequência e o grau de atipia encontrada nas lesões. Os dados ressaltam a importância da anuscopia sob visão colposcópica na detecção da lesão e orientação para o local da biópsia.

Considerando que a sintomatologia destes pacientes foi escassa, estes métodos diagnósticos são bastante pertinentes para prevenção de câncer escamoso de ânus mediado pelo HPV nos indivíduos com HIV/Aids, apesar das suas limitações, e precisam ser aprimorados.

Referências

1. CHIN-HONG PV, PALEFSKY JM. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. **Dermatologic Therapy**. 2005; 18: 67 – 76.
2. PALEFSKY JM, HOLLY EA. Immunosuppression and co-infection with HIV. **J Natl Cancer Inst Monogr**. 2003; 3: 41-6.
3. BERRY JM, PALEFSKY JM. Anogenital neoplasia and HIV. **HIV InSite Knowledge Base Chapter** [serial on the Internet]. 1998 Nov [cited 2006 maio 13]. Available from: <http://www.hivinsite\Anogenital Neoplasia and HIV.htm>
4. de SANJOSE S, PALEFSKY J. Cervical and anal HPV infection in HIV positive women and men. **Virus Res**. 2002; 89: 201-211.
5. STEENBERGEN RD, de WILDE J, WILTING SM, BRINK AA, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. **J Clin Virol**. 2005; 32S: S25-S33.
6. PALEFSKY JM, HOLLY EA, GONZALES J, BERLINE J, AHN DK, GREENSPAN JS. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. **Cancer Res**. 1991; 51: 1014 – 1019.
7. ZAKI SR, JUDD R, COFFIELD LM, GREER P, ROLSTON F, EVATT BL. Human papillomavirus infection and anal carcinoma. Retrospective analysis by *in situ* hybridization and the polymerase chain reaction. **Am J Pathol**. 1992; 140: 1345 – 1355.
8. ARAIN S, WALTZ AE, THOMAS P, BOSE S. The anal Pap smear: cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. **Cytojournal**. 2005; 2(4): 1-7.
9. MOSCICKI AB, DURAKO SJ, HOUSER J, MAYMURPHY DA, DARRAGH TM, FARHAT S, WILSON CM. Human papillomavirus infection and abnormal cytology of the anus in HIV-infected and uninfected adolescents. **AIDS**. 2003; 17: 311-320.

10. LEIMAN G. Anal screening cytology. **Cytojournal** [serial in the Internet]. 2005 [cited 2005 Jun 12]; 2-5. Available from: <http://www.cytojournal.com/content/2/1/5.htm>
11. PALEFSKY JM. Biology of HPV in HIV Infection. **Adv Dent Res.** 2006 Apr; 19: 99-105.
12. JAY N. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. **Dis Colon Rectum.** 1997; 40: 919-928.
13. SINGER A, MONAGHAN JM. **Colposcopia – Patologia e Tratamento do Trato Genital Inferior.** 2nd ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p. 73-102.
14. SOLOMON D, DAVEY D, KURMAN R, MORIARTY A, O'CONNOR D, PREY M, *et al.* The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA.** 2002; 287: 2114-2119.
15. MELLO IM. Terminologia Colposcópica. Uma análise crítica [serial on the Internet]. 2004. [cited 2005 Abr 20]. Available from: <http://www.colposcopia.org.br.htm>
16. KREUTER A, BROCKMEYER NH, ROCHDORFER B, WEINSSNBORN SJ, STUCKER M, SWOBODA J, *et al.* Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. **J Am Acad Dermatol.** 2005; 52: 603-608.
17. FOX PA, SEET JE, STEBBING J, FRANCIS N, BARTON SE, STRAUSS S, ALLEN-MERSH TG, GAZZARD BG, BOWER M. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anosopic clinic. **Sex Transm Infect.** 2005; 81: 142-146.
18. CHIAO EY, GIORDANO TP, PALEFSKY JM, TYRING S, el SERAG H. Screening HIV-Infected Individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. **Clin Infect Dis.** 2006; 43:223-233.

19. PALEFSKY JM, HOLLY EA, HOGEBOM CJ, BERRY JM, JAY N, DARRAGH TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.** 1997; 14(5): 415-22.
20. NADAL SR, MANZIONE CR. Papilomavírus humano e o câncer anal. **Rev Bras Coloproct.** 2006; 26(2): 204-207.
21. FOX PA. Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. **Curr Opin Infect Dis.** 2006; 19: 62-66.
22. VARNAI AD. HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis. **Inter J Colorectal Dis.** 2005; 21: 135-142.
23. WILKIN TJ, PALMER S, BRUDNEY KF, CHIASSEON MA, WRIGHT TC. Anal intraepithelial neoplasia in heterosexual and homosexual HIV-positive men with access to antiretroviral therapy. **J Inf Dis.** 2004; 190 : 1685-91.
24. NADAL SR, CALORE EE, MANZIONE CR, ASSAKAWA MA, FELIX LM, HORTA SHC. Incidência de neoplasias intra-epiteliais anais em doentes HIV-positivos portadores de condilomas acuminados, comparando período anterior e posterior aos inibidores da protease. **Rev Bras Coloproct.** 2005; 25 (3):217-222.
25. PALEFSKY JM, HOLLY EA, EFIRDC JT, da COSTA M, BERRY JM, DARRAGH TM. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. **AIDS.** 2005; 19: 1407-1414.
26. PALEFSKY JM, HOLLY EA, RALSTAN ML, Da COSTA M, BONNER H, JAY N, *et al.* Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal human papillomavirus infection. **Acquir Immune Defic Syndr.** 2001 Dec; 28(5): 422-428.

27. PIKETTY C, DARRAGH TM, HEARD J, Da COSTA M, BRUNEVAL P, KAZATCHKINE MD, *et al.* High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV - infected persons in the absence of anal intercourse. **Ann Intern Med.** 2003. 138(6):453 - 9.
28. SCHIFFMAN M, KJAER SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomaviruses infection and neoplasia. **J Natl Cancer Inst Monogr.** 2003; 31:14-19.
29. DALING JR, WEISS NS, HISLOP TG. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. **N Engl J Med.** 1987; 317: 973-977.
30. PALEFSKY JM, HOLLY EA, JAY N, BERRY JM, CRANSTON R, THATCHER J, *et al.* Anal cancer: in gay and bisexual men. **AIDS Res Instit.** 2000 Jun.
31. SIRENA G, VIDELA S, PINÖL M, CAÑADAS MP, LLATJOS M, BALLESTEROS AL, *et al.* High prevalence of human papillomavirus infection in the anus, penis and mouth in HIV-positive men. **AIDS.** 2006; 20(8):1201-06.
32. FRAZER IH, COX JT, MAYEAUX EJJ, FRANCO EL, MOSCICKI AB, PALEFSKY JM, *et al.* Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. **Pediatr Infect Dis J.** 2006; 25(2): S65-S81.
33. SNOEK EM, NIESTERS HG, MULDER PG, van DOORNUM GJ, OSTERHAUS AD, van der MEIJDEN WI. Human papillomavirus infection in men who have sex with men participating in a dutch gay-Cohort study. **Sex Transm Dis.** 2003 Aug; 639-644.
34. JIN F, PRESTAGE GP, KIPPAX SC, PELL CM, DONOVAN B, TEMPLETON DJ, *et al.* Risk factors for genital and anal warts in a prospective cohort of HIV-negative homosexual men: The HIM study. **Sex Transm Dis.** 2006. Dec; 33(12): 1-6.
35. MATHEWS WC, SITAPATI A, CAPERNA JC, BARBER RE, TUGEND A, GO U. Measurement characteristics of anal cytology, histopathology, and high-resolution

anoscopic visual impression in an anal dysplasia screening program. **J Acquir Immune Defic Syndr.** 2004; 37: 1610-1615.

36. WRIGHT TC JR, COX JT, MASSAD LS, TWIGGS LB, WILKINSON EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. **Jama.** 2002; 287: 2120-2129.

37. The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group: A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. **Am J Obstet Gynecol.** 2003; 188: 1393-1400.

38. LACEY HB, WILSON GE, TILSTON P, WILKINS EG, BAILEY AS, CORBITT G, GREEN PM. A study of anal intraepithelial neoplasia in HIV positive homosexual men. **Sex Transm Inf.** 1999; 75: 172-177.

Lista de Legendas de Figuras e Tabelas

Figura 1: Condiloma endo-anal (seta).

Figura 2: A: Zona de transição contendo lesão papilomatosa rica em coilócitos (HE, 100x).

B: Epitélio escamoso hiperplásico com numerosos coilócitos (HE, 400X).

Figura 3 A e B: Condiloma gigante peri-anal.

Figuras 4: Esfregaço citológico anal indicativo de atipia escamosa de significado indeterminado - ASCUS.

Figuras 5: Esfregaço citológico anal indicativo de atipia escamosa de significado indeterminado ASCUS.

Figura 6: Esfregaço citológico anal indicativo de lesão intra-epitelial anal de baixo grau – LSIL.

Figura 7: Esfregaço citológico anal indicativo de lesão intra-epitelial anal de baixo grau – LSIL.

Figura 8: Atipia neoplásica em mais de metade do epitélio malpighiano com alguns coilócitos (NIA 2) (HE, 400X).

Figura 9: Atipia neoplásica em toda espessura do epitélio malpighiano (NIA 3) (HE, 400x).

Figura 10: A e B: Mitoses atípicas em epitélio neoplásico (HE, 1000x).

Tabela 1: Distribuição dos indivíduos estudados de acordo com idade, estado clínico do HIV, comportamento sexual.

Tabela 2: Distribuição dos resultados das anuscopias sob visão colposcópica.

Tabela 3: Correspondência entre os exames de anuscopia sob visão colposcópica, citologia anal e biópsia anal.

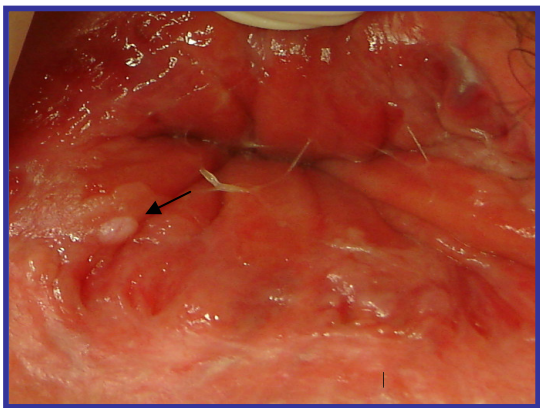


Fig. 1: Condiloma endo-anal (seta)

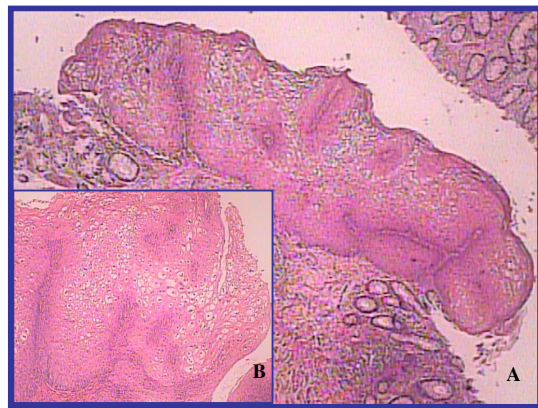


Fig. 2 A: Zona de transição contendo lesão papilomatosa rica em coilócitos (HE, 100x).
B: Epitélio escamoso hiperplásico com numerosos coilócitos (HE, 400X).



Fig 3 A e B: Condiloma gigante peri-anal

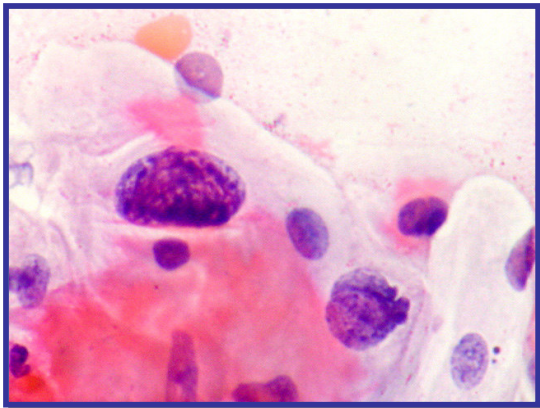


Fig. 4: Esfregaço citológico anal indicativo de atipia escamosa de significado indeterminado - ASCUS.

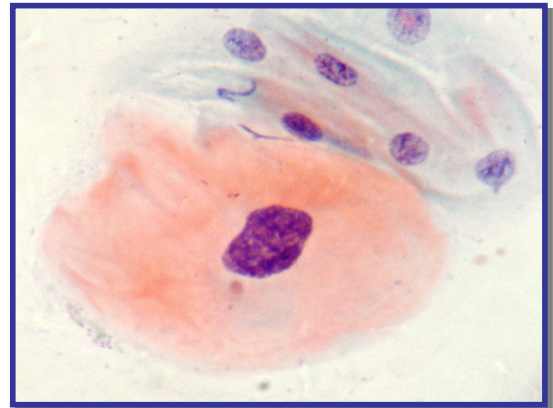


Fig. 5: Esfregaço citológico anal indicativo de de atipia escamosa de significado indeterminado ASCUS.

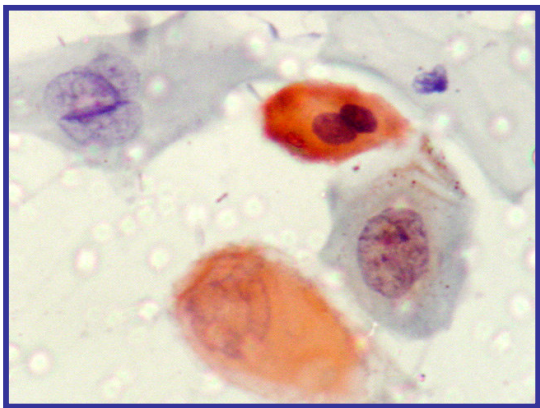


Fig. 6: Esfregaço citológico anal indicativo de lesão intra-epitelial anal de baixo grau – LSIL.

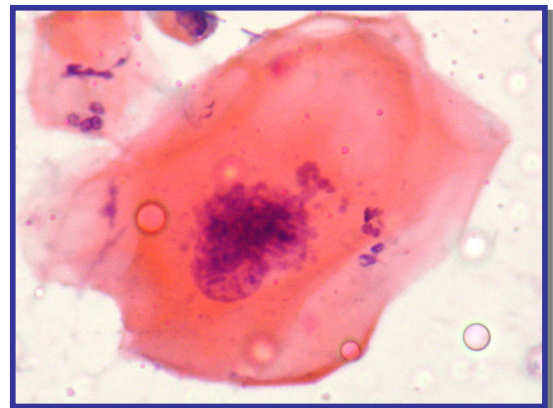


Fig. 7: Esfregaço citológico anal indicativo de lesão intra-epitelial anal de baixo grau – LSIL.

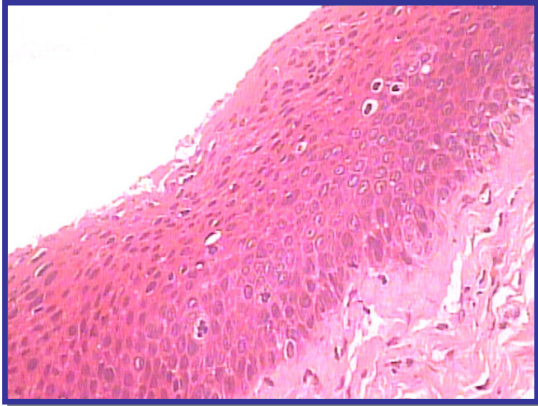


Fig. 8: Atipia neoplásica em mais de metade do epitélio malpighiano com alguns coilócitos (NIA 2) (HE, 400X).

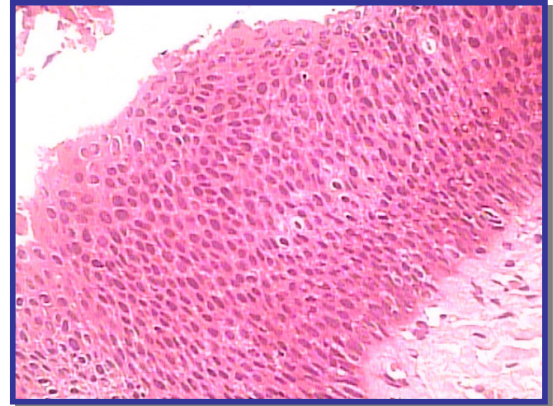


Fig. 9: Atipia neoplásica em toda espessura do epitélio malpighiano (NIA 3) (HE, 400x).

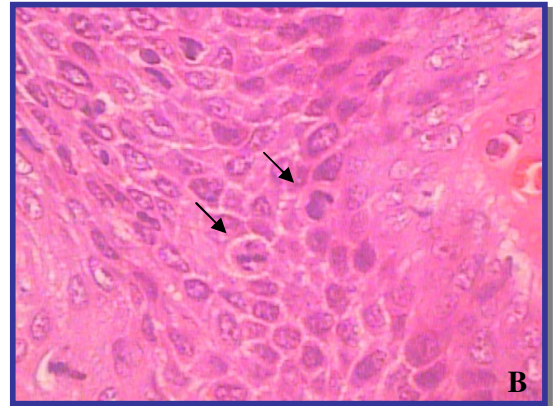
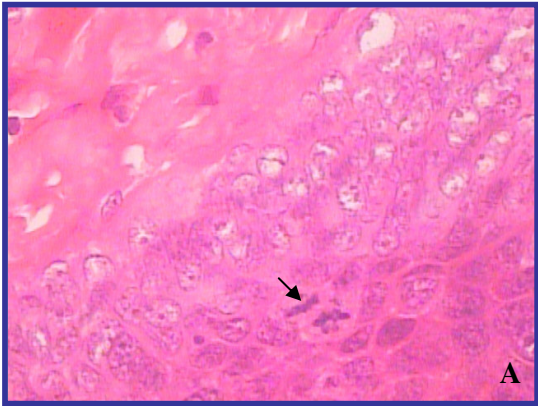


Fig. 10 A e B: Mitoses atípicas em epitélio neoplásico (HE, 1000x).

Tabela 1: Distribuição dos indivíduos estudados de acordo com idade, estado clínico do HIV, comportamento sexual

Características	n	%	Média
Idade (anos)			
28 - 40	12	57,1	38,4
41 - 51	9	42,9	
Tempo de diagnóstico do HIV (anos)			
0 - 5	6	28,6	8,3
6 - 10	9	42,8	
11 - 18	6	28,6	
Uso de anti-retroviral			
Sim	20	95,2	
Não	1	4,8	
Tempo de uso de anti-retroviral (anos)			
1 - 5	6	30,0	6,6
6 - 9	10	50,0	
≥ 10	4	20,0	
CD₄⁺ (células/mm³)			
< 200	1	4,8	482,2
200 - 500	8	39,1	
> 500	12	57,1	
Carga viral (cópias de RNA/ml)			
< 5.000	17	80,9	
5.000 - 30.000	3	14,3	
> 30.000	1	4,8	
Opção sexual			
Homossexual	11	52,4	
Bissexual	6	28,6	
Heterossexual	4	19,0	
Relação anal receptiva			
Sim	17	81,0	
Não	4	19,0	
Número de parceiros sexuais do mesmo sexo (durante a vida)			
Nenhum	4	19,0	
1 - 5	3	14,3	
6 - 10	1	4,8	
Mais de 10	13	61,9	

Tabela 2: Distribuição dos resultados das anuscopias sob visão colposcópica

Resultado	n	%
Achados sugestivos de lesão de baixo grau	10	47,6
EAB* plano	2	
EAB* plano com mosaico fino	2	
EAB* plano com micropapilas	1	
EAB* plano + condiloma endo-anal	2	
EAB* plano + condiloma endo e peri-anal	1	
EAB* plano com pontilhado fino + cond. endo e peri-anal	1	
EAB* plano com pontilhado fino + cond. endo-anal	1	
Achados sugestivos de lesão de alto grau	4	19,0
EAB* denso com mosaico grosseiro	3	
EAB* denso com mosaico grosseiro + condiloma endo e peri-anal	1	
Condiloma acuminado	6	28,6
Endo-anal	2	
Peri-anal	1	
Endo e peri-anal	3	
Micropapilas	1	4,8
Total	21	100,0

*EAB – Epitélio acetobranco

Tabela 3: Correspondência entre os exames de anuscopia sob visão colposcópica, citologia anal e biópsia anal

Achados Anuscópicos	Citologia anal						Biópsia anal								Total	
	Normal		LSIL		ASCUS		Recusa		Normal		BG		AG			
	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Sugestivo de baixo grau	6	28,6	4	19,0	-	-	1	4,8	3	14,3	2	9,5	4	19,0	10	47,6
Sugestivo de alto grau	-	-	2	9,5	2	9,5	1	4,8	-	-	-	-	3	14,3	4	19,0
Condilomas	4	19,0	1	4,8	1	4,8	2	9,5	-	-	3	14,3	1	4,8	6	28,6
Micropapilas	1	4,8	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4,8	-	-	1	4,8
Total	11	52,4	7	33,3	3	14,3	4	19,0	3	14,3	6	28,6	8	38,1	21	100,0

BG = Baixo grau (Atipias por infecção pelo HPV, condiloma e NIA 1).

AG = Alto grau (NIA 2, NIPA 2 e NIA 3).

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES GERAIS

Conclusões Gerais

- ✓ A prevalência das lesões anais mediadas pelo HPV na população em estudo foi elevada, havendo possível associação entre a sua presença e o comportamento sexual.
- ✓ O estado imunológico atual, representado por uma média de linfócitos T CD₄⁺ elevada e baixa carga viral, não foi capaz de proteger os pacientes contra as lesões pré-malignas anais.
- ✓ A citologia subestimou a frequência e o grau de atipia encontrada nas lesões. De outro lado ressaltou a importância da anuscopia sob visão colposcópica na detecção da lesão e orientação para o local da biópsia.
- ✓ Apesar da discordância entre os três exames utilizados para o diagnóstico das lesões anais, estes métodos mostraram-se úteis no diagnóstico destas lesões de escassa sintomatologia.

Recomendações Gerais

Diante dos resultados obtidos neste estudo, é fundamental a implantação de programas de triagem para o diagnóstico precoce das lesões anais mediadas pelo HPV nos indivíduos com HIV/Aids, constituindo uma oportunidade para tratamento destas lesões anais pré-malignas. É fundamental que haja incentivo para o treinamento adequado de colposcopistas e patologistas, bem como o estímulo para que os profissionais da DIP considerem a investigação do canal anal nestes pacientes, tendo em vista que o câncer escamoso de ânus mediado pelo HPV é uma das poucas malignidades preveníveis nos indivíduos com HIV/Aids.

Os fatores de risco associados a estas lesões precisam ser confirmados em nossa região, isto pode ser conseguido através de investigações com uma população mais numerosa e, portanto mais representativa, bem como através de estudos analíticos.

Referências

1. JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS) and WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Aids epidemic update: special report on HIV/AIDS. 2006 Dec.
2. Ministério da Saúde. DST/Aids. [serial on the Internet]. 2006 Dec. Available from:
<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS13F4BF21PTBRIE.htm>
<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISD3352823PTBRIE.htm>
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. Boletim Epidemiológico DST e Aids. Brasília, Brasil. Ano III, nº 01 – 01ª a 26ª semanas epidemiológicas. 2006 Jan a Jun.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Report of the Consultation on Human Papillomavirus Vaccines. **World Health Organization**. Geneva. 2005 April.
5. CHIN-HONG PV, PALEFSKY JM. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. **Dermatologic Therapy**. 2005; 18: 67 – 76.
6. BERRY JM, PALEFSKY JM. Anogenital neoplasia and HIV. **HIV InSite Knowledge Base Chapter** [serial on the Internet]. 1998 Nov [cited 2006 maio 13]. Available from:
<http://www.hivinsite\Anogenital Neoplasia and HIV.htm>
7. STEENBERGEN RD, de WILDE J, WILTING SM, BRINK AA, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. **J Clin Virol**. 2005; 32S: S25-S33.
8. PALEFSKY JM. Human Papillomavirus Infection and Anogenital Neoplasia in Human Immunodeficiency Virus-Positive Men and Women. **J Natl Cancer Inst**. 1998; 23: 15-20.

9. CHIAO EY, GIORDANO TP, PALEFSKY JM, TYRING S, el SERAG H. Screening HIV-Infected Individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. **Clin Infect Dis.** 2006; 43:223-233.
10. VARNAI AD. HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis. **Inter J Colorectal Dis.** 2005; 21: 135-142.
11. DALING JR, WEISS NS, HISLOP TG. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. **N Engl J Med.** 1987; 317: 973-977.
12. PALEFSKY JM. Screening for anal and cervical dysplasia in HIV-infected patients. **The PRN Notebook.** 2001; 6 (3): 24-31.
13. WELTON ML, SHARKEY FE, KAHLENBERG MS. The etiology and epidemiology of anal cancer. **Surg Oncol Clin N Am.** 2004; 13: 263-275.
14. PALEFSKY JM, HOLLY EA, RALSTON ML, JAY N, BERRY JM, DARRAGH TM. High incidence of anal high - grade squamous intraepithelial lesions among HIV - positive and HIV - negative homosexual and bisexual men. **AIDS.** 1998; Mar 26; 12(5): 495-503.
15. CRITCHLOW CW, HAWES SE, KUYPERS JM, GOLDBAUM GM, HOLMES KK, SURAWICZ CM, *et al.* Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. **AIDS.** 1998; 12: 1177-1184.
16. SANJOSÉ S, PALEFSKY JM. Cervical and anal HPV infection in HIV positive women and men. **Virus Research.** 2002; 89: 201-211.
17. PALEFSKY JM, HOLLY EA, RALSTAN ML, Da COSTA M, BONNER H, JAY N, *et al.* Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal human papillomavirus infection. **Acquir Immune Defic Syndr.** 2001 Dec; 28(5): 422-428.

2. A estrutura dos elementos textuais desta dissertação seguiu as normas estabelecidas pelo Grupo de Vancouver. Origem: Carlos Alberto Guimarães. Normas para manuscritos submetidos às revistas biomédicas: escrita e edição da publicação biomédica (tradução integral do texto). Normas de Vancouver. 2006 Set/Out; 33 (5).

1. O formato das referências bibliográficas desta dissertação seguiu as normas estabelecidas pelo Grupo de Vancouver. Origem: Carlos Alberto Guimarães. Normas para manuscritos submetidos às revistas biomédicas: escrita e edição da publicação biomédica (tradução integral do texto). Normas de Vancouver. 2006 Set/Out; 33 (5).

APÊNDICES

Termo de Consentimento Informado:

Título da pesquisa: Prevalência das Lesões Intra-epiteliais anais em homens HIV positivo

Pesquisadora: Dr^a. Araiz Cajueiro Carneiro Pereira, Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco.

Certifico que me foi explicado que o vírus HPV pode ser capaz de causar câncer no ânus e no pênis. Entretanto, antes que ele cause esta doença, existem modificações nesses locais que podem ser identificadas e tratadas. Para descobrir estas modificações, faz-se um exame de citologia anal, através da coleta de secreção de dentro do ânus com uma escovinha citológica, e a anuscopia sob visão colposcópica, em que a parte interna do ânus será examinada com lentes de aumento, introduzindo-se um aparelho, chamado anuscópio, dentro do canal anal. Isto pode causar um pequeno incômodo. Se estes dois exames apresentarem resultados de suspeita da doença, será realizada uma biópsia, que é a retirada de pequeno pedaço do local comprometido do ânus, a fim de melhor esclarecer o diagnóstico. Isto será feito com anestesia local, no próprio ambulatório, ou no bloco cirúrgico sob raqui-anestesia, através de uma pequena cirurgia. Eventualmente pode acontecer uma leve reação dolorosa que cederá com uso da medicação prescrita pela Dr^a. Araiz Pereira. Se ocorrer um pequeno sangramento, que pode surgir imediatamente após a realização da biópsia, a pesquisadora adotará medidas que promoverão a hemostasia, ou parada do sangramento, com o uso de substância com ação anticoagulante.

Caso seja identificada a doença em estudo, terei meu tratamento e acompanhamento garantidos gratuitamente pelo Hospital das Clínicas da UFPE. Apesar destes exames poderem causar riscos para minha saúde, como incômodo, desconforto, será bom para mim, pois se eu tiver a doença, ela vai ser diagnosticada precocemente e eu terei meu tratamento feito. Caso eu não tenha a doença, ajudarei a saber qual é o grupo de pacientes que têm maior risco de ter esta doença. Isto é bom porque ajuda a prevenir o câncer de ânus.

Os materiais que serão utilizados para a realização destes exames são descartáveis, sem riscos de contaminação e os exames serão feitos em salas privativas. Nenhuma pessoa terá conhecimento dos resultados dos meus exames a não ser eu mesmo e a pesquisadora, Dr^a. Araiz Pereira, que manterá os resultados guardados em um arquivo, sob sua responsabilidade. Sei que, se eu não quiser participar do estudo, não haverá nenhum

prejuízo sobre meu futuro atendimento médico no Hospital das Clínicas. Minha participação no estudo é totalmente voluntária e, se aceito participar, irei responder a um questionário com perguntas sobre meus hábitos de vida, condição sócio-econômica e sobre minha vida sexual. Porém, fui esclarecido que, a qualquer momento, tenho a liberdade de me recusar a participar ou retirar o consentimento que agora presto, sem penalidades ou qualquer prejuízo em meu tratamento.

Dr^a Araiz Cajueiro Carneiro Pereira, a pesquisadora, esclareceu essas informações para mim com linguagem clara e simples, respondendo todas as minhas dúvidas.

Consentimento: Declaro que estou satisfeito com as informações recebidas e concordo em participar desta pesquisa, após ter tido minhas dúvidas esclarecidas.

Assinatura do paciente:

Data: ____/____/____

Assinatura da pesquisadora:

Testemunhas:

Questionário: _____

Nome: _____ Rg: _____

End: _____

Fone: _____

1. Idade: _____

2. Cor:

Branca ☐

Negra ☐

Parda ☐

Morena ☐

3. Escolaridade:

Analfabeto ☐

1º grau menor: 1ª 2ª 3ª 4ª séries

1º grau maior: 5ª 6ª 7ª 8ª séries

2ª grau: 1º 2º 3º ano

3º grau incompleto ☐

3º grau completo ☐

4. Renda:

Sem renda ☐

< 1 SM ☐

1 SM ☐

2 SM ☐

3 SM ☐

> 4 SM ☐

5. Fuma:

Sim ☐

Não ☐

Há quanto tempo: _____

Quantos cigarros/dia: _____ cigarros/dia

Ex-fumante:

Sim ☐

Não ☐

Tempo de fumo: _____

Quantos cigarros/dia: _____ cigarros/dia

Há quanto tempo parou: _____

6. Você já usou ou usa drogas injetáveis:

Sim ☐

Não ☐

7. Há quanto tempo você tem o diagnóstico de HIV:_____

Faz uso de terapia antirretroviral:

Sim ☐

Não ☐

Há quanto tempo:_____

8. Já teve alguma DST:

Sim ☐

Não ☐

Qual a DST:

Gonorréia ☐

Sífilis ☐

Crista de galo/ HPV ☐

Cancróide ☐

Granuloma inguinal ☐

Herpes ☐

9. Qual sua opção sexual:

Homossexual/bissexual ☐

Heterossexual ☐

10. Já teve ou tem relação anal:

Sim ☐

Não ☐

Idade de 1º coito anal:_____

Nº de parceiros sexuais desde o início:_____

Nº de parceiros sexuais nos últimos 12 meses:_____

Uso de preservativo:

Em todas as relações ☐

Maioria das vezes ☐

Quase nunca ☐

Não usa ☐

Nome: _____ Rg: _____

Número de questionário: _____

Data: _____

Exames:

1. CD4:

Menor que 200/mm³ ☐Entre 200 a 500/mm³ ☐Maior que 500/mm³ ☐

2. Carga viral:

Menor que 5000 cópias/ml ☐Entre 5000 a 30 000 cópias/ml ☐Maior que 30 000 cópias ☐

3. Citologia anal:

Normal ☐ASCUS ☐LSIL ☐HSIL ☐

4. Anuscopia:

Normal ☐

Anormal:

Sugestiva de lesão de baixo grau ☐Sugestiva de lesão de alto grau ☐

Miscelânea:

Condiloma ☐Retite ☐

5. Biópsia:

Normal ☐Condiloma ☐NIA 1 ☐NIA 2 ☐NIA 3 ☐Carcinoma *in situ* ☐



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 109/2006-CEP/CCS

Recife, 26 de julho de 2006.

Registro do SISNEP FR – 72346

CAAE –1393.0.172.000-05

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 283/05

Título: **"Prevalência das lesões intraepiteliais em homens HIV positivos"**

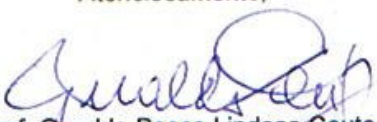
Pesquisador Responsável: Araiz Cajueiro Carneiro Pereira

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 25 de julho de 2006.

Ressaltamos que a pesquisadora responsável deverá apresentar relatório no dia 31 de Março de 2007 .

Atenciosamente,


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

A

Mestranda Araiz Cajueiro Carneiro Pereira
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical – CCS/UFPE

ANEXOS

TERMINOLOGIA COLPOSCÓPICA, BARCELONA 2002:**Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia Classificação Colposcópica.****I. Achados Colposcópicos Normais**

Epitélio Escamoso Original

Epitélio Colunar

Zona de Transformação

II. Achado Colposcópicos Anormais

Epitélio Acetobranco plano

Epitélio Acetobranco denso

Mosaico fino

Pontilhado fino

Pontilhado grosseiro

Epitélio Iodo Positivo Parcial

Epitélio Iodo Negativo

Vasos Atípicos

III. Alterações Colposcópicas Sugestivas de Câncer Invasivo**IV. Colposcopia Insatisfatória**

Junção Escamocolunar não visível

Inflamação severa atrofia severo trauma

Cervice não visível

V. Miscelânea

Condiloma

Queratose

Erosão

Inflamação

Atrofia

Decidua

Pólipo

SISTEMA DE BETHESDA, 2001: CATEGORIAS DE NOTIFICAÇÃO

1. Adequação do espécime:

1.1 Satisfatório para avaliação

1.2. Insatisfação para avaliação

- Espécime rejeitado/ não processado
- Espécime processado e examinado, mas insatisfatório.

2. Categorização geral:

2.1 Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade

2.2 Anormalidade em célula epitelial

2.3 Outra

3. Revisão automatizada

4. Testes auxiliares

5. Interpretação / diagnóstico descritivo

5.1 Não neoplásico

- Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade
 - Organismos:
 - Trichomonas vaginalis
 - Fungos
 - Alteração de microbiota (vaginose)
 - Sugestivo de Actinomyces ssp.
 - Consistente com Herpes simplex virus
 - Outros achados não neoplásicos
 - Alterações reativas associativas a:
 - * Inflamação
 - * Radiação
 - * DIU
 - Células glandulares benignas pós Histerectomia
 - Atrofia

5.2 Outros

- Células endometriais em mulheres com mais de 40 anos

5.3 Anormalidades celulares epiteliais

- Células escamosas
 - Células escamosas atípicas
 - De significado indeterminado (ASCUS)
 - Não se pode excluir HSIL (ASC-H)
 - Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL)
 - Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL)
 - Carcinoma de células escamosas

- Células glandulares
 - Atípicas
 - * Endocervicais
 - * Endometriais
 - * Glandulares
 - Células glandulares/ endometriais, favorecendo neoplasia
 - Adenocarcinoma
 - * Endocervical in situ
 - Adenocarcinoma
 - * Endocervical
 - * Endometrial
 - * Extra-uterino
 - * Não especificado

5.4 Outras neoplasias malignas

6. Notas educacionais e recomendações