

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Centro de Ciências da Saúde

Doutorado em Medicina Tropical

ROMUALDA CASTRO DO RÊGO BARROS

**LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA ANAL
EM MULHERES ATENDIDAS NO SERVIÇO DE
PREVENÇÃO DO CÂNCER CERVICAL DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE**

**Recife
2006**

ROMUALDA CASTRO DO RÊGO BARROS



**LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA ANAL
EM MULHERES ATENDIDAS NO SERVIÇO DE
PREVENÇÃO DO CÂNCER CERVICAL DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE**

Tese apresentada ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte do requisito para obtenção do Título de Doutor.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

ORIENTADORA

Prof. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

CO-ORIENTADORA

Prof. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

**Recife
2006**

Rêgo Barros, Romualda Castro do

Lesão intra-epitelial escamosa anal em mulheres atendidas no Serviço de Prevenção do Câncer Cervical do Hospital das Clínicas da UFPE / Romualda Castro do Rêgo Barros. – Recife: O Autor, 2006.

168 folhas; il., gráf., fig., tab.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2006.

Inclui bibliografia, glossário, anexos e apêndices.

1. Lesão intra-epitelial escamosa anal. 2. Anuscopia – Citologia anal – Biópsia anal. 3. Condiloma acuminado anal. I. Título.

611.35
616.35

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

UFPE
CCS2006-032



RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DA DOUTORANDA

ROMUALDA CASTRO DO RÊGO BARROS

No dia 14 de novembro de 2006, às 08h30, na Sala Murillo La Greca – 3º. and. do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (C.C.S./UFPE), os Professores: **Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (Depto. de Medicina Clínica da UFPE – Membro Interno)**, **Prof. Dr. João Sabino de Lima Pinho Neto (Depto. Materno Infantil da UFPE – Membro Externo)**, **Prof. Dr. Petrus Augusto Dornelas Câmara (Depto. Materno Infantil da UFPE – Membro Externo)**, **Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (Depto. de Medicina Tropical da UFPE – Membro Interno)** e **Prof. Dr. Sálvio Freire (Depto. Materno Infantil da UFPE – Membro Externo)**, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüíram a doutoranda Romualda Castro do Rêgo Barros sobre a sua Tese intitulada “**Lesão intra-epitelial escamosa anal em mulheres atendidas no Serviço de Prevenção do Câncer Cervical do Hospital das Clínicas da UFPE**”. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo	<u>Aprovada</u>
Prof. Dr. João Sabino de Lima Pinho Neto	<u>Aprovada</u>
Prof. Dr. Petrus Augusto Dornelas Câmara	<u>Aprovada</u>
Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes	<u>Aprovada</u>
Prof. Dr. Sálvio Freire	<u>Aprovado</u>

<u>Heloísa Ramos Lacerda de Melo</u>
Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo
<u>João Sabino de Lima Pinho Neto</u>
Prof. Dr. João Sabino de Lima Pinho Neto
<u>Petrus Augusto Dornelas Câmara</u>
Prof. Dr. Petrus Augusto Dornelas Câmara
<u>Ricardo Arraes de Alencar Ximenes</u>
Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
<u>Sálvio Freire</u>
Prof. Dr. Sálvio Freire

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

PROF. AMARO HENRIQUE PESSOA LINS

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PROF. Celso Pinto de Melo

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROF. JOSÉ TADEU PINHEIRO

DIRETOR SUPERINTENDENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS

PROF. HELOÍSA MENDONÇA

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

PROF. HELOÍSA RAMOS LACERDA DE MELO

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

PROF. ROSÂNGELA CUNHA DUARTE COELHO

CORPO DOCENTE

PROF. CÉLIA MARIA MACHADO BARBOSA DE CASTRO

PROF. ELIZABETH MALAGUEÑO DE SANTANA

PROF. HELOÍSA RAMOS LACERDA DE MELO

PROF. GERUSA DREYER VIEIRA

PROF. JOAQUIM ALFREDO ALVES NORÕES

PROF. MARIA AMÉLIA VIEIRA MACIEL

PROF. MARIA DE FÁTIMA PESSOA MILITÃO DE ALBUQUERQUE

PROF. MARIA ROSÂNGELA CUNHA DUARTE COELHO

PROF. RICARDO ARRAES DE ALENCAR XIMENES

PROF. SÍLVIA MARIA DE LEMOS HINRICHSEN

PROF. VERA MAGALHÃES DA SILVEIRA

Aos meus queridos pais, **Bartholomeu** e **Sergina**, pelo exemplo, amor e carinho.

Aos meus amados filhos, **Marcelo**, **Fábio** e **Cláudia**, minhas maiores graças, raios de luz e sentido maior da minha vida.

Aos meus **irmãos**, pelo apoio e estímulo.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por me amparar.

À **Prof. Maria de Fátima Militão de Albuquerque**, minha estimada orientadora, pela paciência, competência e sabedoria com que soube compreender meu momento. Seu empenho foi fundamental na conclusão deste trabalho.

À **Prof. Maria Rosângela C. Duarte Coêlho**, minha estimada co-orientadora, pela compreensão, interesse, e participação ativa em todas as etapas do estudo.

À jovem médica, **Araiz Cajueiro Carneiro Pereira**, pelo imensurável apoio e estímulo nesta difícil caminhada.

Ao **Prof. Ricardo de Alencar Ximenes**, pelos ensinamentos durante o curso e pelas recomendações fundamentais para o aperfeiçoamento deste trabalho.

Ao **Prof. Petrus Augusto Dornelas Câmara**, estimado colega da Disciplina de Ginecologia, pela importante colaboração e ensinamento.

Ao **Prof. João Sabino Pinho Neto**, coordenador da Disciplina de Ginecologia, pelo apoio, carinho e compreensão durante a realização deste estudo.

À **Prof. Heloísa Ramos Lacerda de Melo**, pela compreensão diante dos problemas ocorridos no decorrer deste estudo.

Ao **Prof. Sálvio Freire**, chefe do Departamento Materno Infantil, pelo interesse e incentivo ao nosso trabalho.

Às queridas médicas do Setor de Colposcopia e Trato Genital Inferior da Disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da UFPE, **Dras. Angelina Maia, Isabel Castro, Mariléa Guimarães e Maria de Fátima Pinheiro**, pela acolhida fraterna no ambulatório e presteza no atendimento às minhas dúvidas.

À **Prof. Telma Barreto Campelo**, pela colaboração na realização dos exames histológicos anais.

À **Prof. Ivna Wanderley**, pela receptividade às pacientes encaminhadas ao Serviço de Coloproctologia.

À **Dra. Leticia Katz**, pela colaboração na leitura dos esfregaços citológicos anais.

Às **mulheres** participantes do estudo por possibilitarem a realização deste trabalho. Obrigada pela confiança e desprendimento.

Ao jovem médico **Alexandre Albuquerque** pela colaboração na compilação dos dados.

À jovem médica **Deyse Soares** pela organização dos questionários.

Às **Sras. Eliane Diniz de Almeida e Ivete Costa**, pela gentileza no preparo das fichas e das lâminas citológicas.

Ao **Prof. Edmilson Mazza**, pela competência e presteza na orientação estatística.

Às irmãs **Márcia e Mércia Virgínio**, pela formatação deste trabalho.

Aos funcionários do Departamento Materno Infantil e do Doutorado em Medicina Tropical, **Maria do Socorro Balbino, Graça Frazão, Terezinha Rego, Bartolomeu Santos, Walter Leite e Jupira Ramos**, pelo carinho em todos os momentos.

Aos funcionários do Serviço de Patologia do HC-UFPE, **Ivaldo Nascimento e Sandra Souza**, pela cooperação na entrega dos resultados dos exames cervicais.

À **Organização Panamericana de Saúde**, pela confiança demonstrada com a aprovação deste estudo, dentre os trabalhos selecionados na América Latina, em 2002.

“Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A mágica presença das estrelas!”

(Mário Quintana)

RESUMO

A presente pesquisa consistiu em um estudo de corte transversal, envolvendo 375 mulheres atendidas no Setor de Colposcopia e Trato Genital Inferior da Disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, com o objetivo de estimar a prevalência de lesão intra-epitelial escamosa anal (ASIL) por ocasião do exame colposcópico e citológico cervical, no período de junho de 2004 a setembro de 2005. Foi também objetivo do estudo identificar a presença de associação entre essa lesão com fatores demográficos, sócio-econômicos, tabagismo, estado de imunossupressão, comportamento sexual, perfil reprodutivo, história de condilomas anogenitais e a ocorrência de lesão intra-epitelial escamosa cervical (CSIL). Dentre as mulheres estudadas, 11 eram soropositivas ao vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV), 24 eram portadoras de lupus eritematoso sistêmico (LES) e duas haviam sido submetidas a transplante de órgãos. Todas as mulheres foram submetidas à colposcopia, anoscopia sob visão colposcópica, citologia cervical e anal. A biópsia anal foi feita em 51 mulheres: em 31 pela presença de citologia anal anormal e alterações anuscópicas e em 20, por anormalidades identificadas exclusivamente à anoscopia. A presença de lesão anal foi considerada através da identificação da citologia anal anormal, em virtude do pequeno número de mulheres submetidas à biópsia anal. As citologias cervicais e anais foram consideradas anormais na presença de esfregaços celulares classificados segundo as recomendações do Sistema Bethesda-2001. Os achados anuscópicos foram avaliados de modo a comparar as modificações observadas com os resultados citológicos e histológicos. A classificação das imagens anuscópicas e colposcópicas seguiu as recomendações da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) para a avaliação colposcópica cervical, resguardadas as características anatômicas. Para avaliação dos resultados foram realizadas análises uni e multivariadas e utilizados os testes: qui-quadrado, Fisher e Kappa, considerando-se um $p < 0,05$. O percentual de mulheres com citologia anal anormal no grupo do estudo foi de 9,6% e as que apresentavam imunossupressão representaram 2,4% desse total. A ocorrência concomitante de citologia anal e cervical anormal foi observada em 22,7% das mulheres, e em 6,3% foram identificadas apenas lesões anais. Na análise multivariada da associação da lesão anal com as variáveis estudadas foram identificados, como fatores associados: mulheres sem parceiro fixo (OR 2,15; IC 95% 1,00-4,61); fumantes (OR 2,87; IC 95% 1,18-6,97); história de condilomas anogenitais (OR 3,15; IC 95% 1,35-7,36); citologia cervical anormal (OR 3,25 IC 95%; 1,49-7,10) e relação sexual anal (OR 1,61 IC 95%; 1,01-2,59). Em conclusão, observa-se que as mulheres com citologia cervical anormal, história de condilomas anogenitais ou fumantes apresentaram associação significativa com a lesão intra-epitelial escamosa anal.

Palavras Chave: Lesão intra-epitelial escamosa anal; Anuscopia; Biópsia anal; Citologia anal; Condiloma.

ABSTRACT

This was a cross-sectional study comprising 375 women seen between June 2004 and September 2005 at the Colposcopy and Lower Genital Tract Unit of the Department of Gynecology of the Federal University of Pernambuco Hospital with the aim of estimating the prevalence of the anal squamous intra-epithelial lesion at the time they were submitted to colposcopy and cytological cervical examination. The study was also designed to determine whether this lesion was associated with demographic and socioeconomic factors, smoking, state of immunosuppression, sexual behavior, reproductive profile, history of anogenital condylomas, and the occurrence of the cervical squamous intra-epithelial lesion. Eleven of the women studied were serum positive for HIV, 24 were carriers of systemic lupus erythematosus and two had undergone an organ transplant. All the women underwent colposcopy, anoscopy with magnification and cervical and anal cytology. Anal biopsy was performed on 51 women: this was on account of the presence of abnormal anal cytology and anoscopic changes in 31 of them, while in the other 20 it was because of abnormalities identified solely on anoscopy. The presence of an anal lesion was identified on the basis of abnormal anal cytology by virtue of the small number of women undergoing anal biopsy. Cervical and anal cytology were considered abnormal when cell smears classified in accordance with the Bethesda System - 2001 were present. The anoscopic aspects were analysed in order to compare the modifications to the cytologic and histologic results. The classification of the anoscopic and colposcopic images followed the recommendations of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) for cervical colposcopic evaluation, taking the anatomic features into consideration. For assessment of the results, univariate and multivariate analyses were made and the chi-square, Fisher and Kappa tests were used, considering a $p < 0.05$. The percentage of women with abnormal anal cytology in the study group was 9.6%, and those presenting immunosuppression represented 2.4% of this total. The concurrent occurrence of abnormal anal and cervical cytology was observed in 22.7% of the women, and only anal lesions, with normal cervical cytology in 6.9%. In the multivariate analysis of the association of the anal lesion with the variables studied, the following associated factors were found: women with no fixed partner (OR 2.15; CI 95% 1.00-4.61); smokers (OR 2.87; CI 95% 1.18-6.97); history of anogenital condylomas (OR 3.15; CI 95% 1.35-7.36); abnormal cervical cytology (OR 3.25 CI 95%; 1.49-7.10) and anal sexual intercourse (OR 1.61 CI 95% 1.01-2.59). In conclusion, it is noted that women with abnormal cervical cytology, history of anogenital condylomas or smokers presented a significant association with the anal squamous intra-epithelial lesion.

Keywords: Anal squamous intra-epithelial lesion; Anoscopy; Anal biopsy; Anal Cytology; Condyloma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E GRÁFICOS

Figura 1	Mucosa retal normal.....	67
Figura 2	Teste do ácido acético – EAB sobrelevado.....	67
Figura 3	Epitélio acetobranco – junção escamo-colunar.....	67
Figura 4	JEC após aplicação do lugol.....	67
Figura 5	Aspecto após aplicação do lugol.....	67
Figura 6	Biópsia anal realizada no bloco cirúrgico.....	69
Figura 7	Biópsia anal ambulatorial – pinça de Gaylor-Medina.....	69
Figura 8	Epitélio metaplásico – JEC.....	81
Figura 9	Condilomas intra-anais.....	81
Figura 10	EAB plano.....	81
Figura 11	EAB denso, pontilhado em fundo branco e mosaico.....	81
Figura 12	Esfregaço citológico anal normal.....	83
Figura 13	ASCUS.....	83
Figura 14	LSIL.....	83
Figura 15	HSIL.....	83
Figura 16	Epitélio do canal anal normal.....	86
Figura 17	Condiloma.....	86
Figura 18	Condiloma com coilocitose.....	86
Figura 19	NIA 1.....	89
Figura 20	NIA 2.....	89
Figura 21	NIA 3.....	90
Figura 22	Carcinoma escamoso anal microinvasor.....	90

Gráfico 1	Distribuição das mulheres estudadas segundo os resultados citológicos anais. SCTGI-DG/HC-UFPE/ Recife, 2004-2005.....	84
Gráfico 2	Distribuição das mulheres estudadas segundo os resultados citológicos cervicais. SCTGI-DG/HC-UFPE/Recife, 2004-2005.....	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das mulheres estudadas segundo as características demográficas, sócio-econômicas, tabagismo e estado de imunossupressão. SCTGI-DG/HC-UFPE/Recife, 2004-2005.....	75
Tabela 2	Distribuição das mulheres estudadas segundo as características do comportamento sexual. SCTGI-DG/HC-UFPE /Recife, 2004-2005.....	77
Tabela 3	Distribuição das mulheres estudadas segundo história de condilomas anogenitais e perfil reprodutivo. SCTGI-DG/HC-UFPE/Recife, 2004-2005.....	79
Tabela 4	Distribuição das mulheres estudadas segundo os aspectos anuscópicos anormais. SCTGI-DG/HC-UFPE/ Recife, 2004-2005.....	80
Tabela 5	Descrição dos resultados citológicos e histológicos anais quanto ao número e percentual do grau das anormalidades. SCTGI-DG/HC-UFPE /Recife, 2004-2005.....	88
Tabela 6	Concordância entre os resultados da citologia anal e a anoscopia. SCTGI-DG/HC-UFPE /Recife, 2004-2005.....	91
Tabela 7	Concordância entre os resultados da citologia anal e a anoscopia com a biópsia anal. SCTGI-DG/HC-UFPE/Recife, 2004-2005.....	92
Tabela 8	Distribuição das mulheres estudadas segundo os resultados da colposcopia, citologia e biópsia cervical. SCTGI-DG/HC-UFPE /Recife, 2004-2005.....	94
Tabela 9	Distribuição dos resultados dos exames citológicos cervicais e anais quanto ao grau da anormalidade citológica. SCTGI-DG/HC-UFPE/ Recife, 2004-2005.....	95
Tabela 10	Avaliação da ocorrência da lesão anal sugerida pela anoscopia em relação às características demográficas, sócio-econômicas, tabagismo, estado de imunossupressão, perfil reprodutivo e citologia cervical. SCTGI-DG/HC-UFPE Recife, 2004-2005.....	98

Tabela 11	Avaliação da ocorrência da lesão anal sugerida pela anoscopia em relação às características do comportamento sexual e história de condilomas anogenitais. SCTGI-DG/HC-UFPE Recife, 2004-2005.....	100
Tabela 12	Análise multivariada da associação entre a lesão anal identificada pela anoscopia e as características das mulheres estudadas SCTGI-DG/HC-UFPE Recife, 2004-2005.....	102
Tabela 13	Avaliação da ocorrência da lesão anal identificada pela citologia anal em relação às características demográficas, sócio-econômicas, tabagismo, estado de imunossupressão, perfil reprodutivo e citologia cervical. SCTGI-DG/HC-UFPE Recife, 2004-2005.....	104
Tabela 14	Avaliação da ocorrência da lesão anal identificada pela citologia anal em relação às características do comportamento sexual e história de condilomas anogenitais. SCTGI-DG/HC-UFPE Recife, 2004-2005.....	106
Tabela 15	Análise multivariada da associação entre a lesão anal identificada pela citologia anal e as características das mulheres estudadas. SCTGI-DG/HC-UFPE Recife, 2004-2005.....	108
Tabela 16	Avaliação da ocorrência da lesão anal identificada pela biópsia anal em relação às características demográficas, sócio-econômicas, tabagismo, estado de imunossupressão e perfil reprodutivo. SCTGI-DG/HC-UFPE Recife, 2004-2005	110
Tabela 17	Avaliação da ocorrência da lesão anal identificada pela biópsia anal em relação às características do comportamento sexual e história de condilomas anogenitais. SCTGI-DG/HC-UFPE Recife, 2004-2005.....	112

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	= Síndrome da imunodeficiência adquirida
ASCUS	= Células atípicas de significado indeterminado (<i>atypical squamous cells of undetermined significance</i>)
ASIL	= Lesão intra-epitelial escamosa anal (<i>anal squamous intraepithelial lesion</i>)
CD4+	= Antígeno de superfície marcador de células T helper
cm	= Centímetros
CSIL	= Lesão intra-epitelial escamosa cervical (<i>cervical squamous intraepithelial lesion</i>)
DG	= Disciplina de Ginecologia
DNA	= Ácido desoxirribonucleico (deoxyribonucleic acid)
DST	= Doença sexualmente transmissível
EAB	= Epitélio acetobranco
E1	= Gene do HPV- proteína reguladora da replicação do DNA viral
E2	= Gene do HPV- proteína reguladora da transcrição viral
E5	= Gene do HPV responsável pelo estímulo do crescimento celular
E6	= Gene do HPV responsável pela transformação celular ao degradar o gene de supressão tumoral p53
E7	= Gene do HPV responsável pela transformação celular ao inativar o pRb
FIGO	= Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HC	= Hospital das Clínicas
H&E	= Hematoxilina e eosina
HIV	= Vírus da imunodeficiência adquirida humana
HPV	= Vírus do papiloma humano
HSIL	= Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (<i>high grade squamous intraepithelial lesion</i>)
HSV-2	= Virus do herpes simples tipo 2
IARC	= International Agency for Research on Cancer
IBGE	= Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC	= Intervalo de Confiança
IFCPC	= Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy)
INCA	= Instituto Nacional do Câncer
ICTV	= <i>International Committee on the Taxonomy of Viruses</i>
JEC	= Junção escamo-colunar
L1	= Região do HPV que codifica o capsídeo da proteína secundária
L2	= Região do HPV que codifica para o principal capsídeo da proteína L2
LES	= Lupus Eritematoso Sistêmico
LSIL	= Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (<i>low grade squamous intraepithelial lesion</i>)
mm	= Milímetros
NIA	= Neoplasia intra-epitelial anal (<i>anal intraepithelial neoplasia</i>)
NIC	= Neoplasia intra-epitelial cervical (<i>cervical intraepithelial neoplasia</i>)
OPAS	= Organização Panamericana de Saúde
OR	= Odds ratio
PCR	= Reação em cadeia da polimerase
p53	= Gene de supressão tumoral responsável pela apoptose celular
pRb	= Gene de supressão tumoral do retinoblastoma responsável pelo controle do ciclo celular
RNA	= Ácido ribonucleico (ribonucleic acid)
SAS	= <i>Statistical Analysis System</i>
SBPT	= Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SCTGI	= Setor de Colposcopia e Trato Genital Inferior
SIL	= Lesão intra-epitelial escamosa (<i>squamous intraepithelial lesion</i>)
SPSS	= <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	= Sistema Único de Saúde
UFPE	= Universidade Federal de Pernambuco
WIHS	= <i>Women's Interagency HIV Study</i>
χ^2	= Qui-quadrado
ZT	= Zona de transformação

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E GRÁFICOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1 INTRODUÇÃO.....	20
2 LITERATURA.....	25
2.1 Anatomia.....	26
2.2 Patogênese do HPV.....	27
2.3 Epidemiologia do câncer anal e das lesões intra-epiteliais escamosas anais.....	29
2.4 Classificação das lesões intra-epiteliais escamosas anais.....	32
2.5 Diagnóstico das lesões intra-epiteliais escamosas anais.....	33
3 OBJETIVOS.....	40
3.1 Geral.....	41
3.2 Específicos.....	41
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	42
4.1 Local do estudo.....	43
4.2 População do estudo e amostra.....	43
4.2.1 População alvo.....	43
4.2.2 Desenho do estudo.....	44
4.2.2.1 Critérios de inclusão.....	44
4.2.2.2 Critérios de exclusão.....	44
4.2.3 Definição do tamanho da amostra.....	45
4.3 Fluxograma da coleta de dados.....	45
4.4 Definição das variáveis e categorização dos termos.....	48
4.4.1 Variável dependente.....	48
4.4.1.1 Lesão anal.....	48
4.4.1.1.1 Lesão anal identificada pela citologia anal.....	48
4.4.1.1.2 Lesão anal sugerida pela anoscopia.....	49

4.4.1.1.3 Lesão anal identificada pela biópsia anal.....	51
4.4.2 Variáveis independentes.....	52
4.4.2.1 Características demográficas.....	52
4.4.2.2 Características sócio-econômicas.....	53
4.4.2.3 Características da vida sexual e reprodutiva.....	54
4.4.2.4 Características do exame cervical.....	56
4.4.2.4.1 Lesão cervical.....	56
4.4.2.4.1.1 Lesão cervical identificada pela citologia cervical.....	56
4.4.2.4.1.2 Lesão cervical sugerida pela colposcopia.....	57
4.4.2.4.1.3 Lesão cervical identificada pela biópsia cervical.....	57
4.5 Métodos e Técnicas.....	59
4.5.1 Qualidade dos Instrumentos de Medidas.....	59
4.5.1.1 Colposcopia.....	59
4.5.1.2 Citologia cervical.....	61
4.5.1.3 Citologia anal.....	62
4.5.1.4 Anuscopia.....	62
4.5.1.5 Biópsia cervical e anal.....	62
4.5.2 Padronização das Técnicas.....	62
4.5.2.1 Colposcopia e colheita da citologia cervical.....	62
4.5.2.2 Colheita da citologia anal.....	64
4.5.2.3 Técnica da anuscopia sob visão coloscópica.....	64
4.5.2.4 Biópsia anal.....	68
4.5.2.5 Biópsia cervical.....	69
4.6 Processamento e Análise dos Dados.....	70
4.7 Aspectos Éticos.....	72
4.8 Suporte financeiro.....	72
5 RESULTADOS.....	73
5.1 Caracterização da amostra.....	74
5.1.1 Aspectos sócio-econômicos e demográficos.....	74
5.1.2 Características do comportamento sexual e perfil reprodutivo....	76
5.2 Resultados da anuscopia, citologia anal e biópsia anal.....	80

5.2.1 Anuscopia.....	80
5.2.2 Citologia anal.....	82
5.2.3 Biópsia anal.....	84
5.2.3.1 Biópsia anal realizada por alteração anuscópica exclusiva	84
5.2.3.2 Biópsia anal realizada por citologia anal anormal.....	87
5.3 Concordância entre a anuscopia, citologia anal e biópsia anal.....	91
5.4 Resultados da colposcopia, citologia cervical e biópsia cervical.....	92
5.4.1 Colposcopia e citologia cervical.....	92
5.4.2 Biópsia cervical.....	93
5.5 Associação entre os resultados citológicos e histológicos cervicais e anais.....	95
5.5.1 Citologia cervical e citologia anal.....	95
5.5.2 Biópsia cervical e biópsia anal.....	96
5.6 Características das mulheres estudadas em relação aos resultados da anuscopia.....	96
5.6.1 Análise multivariada da associação entre a identificação da lesão anal pela anuscopia e as características das mulheres estudadas.....	101
5.7 Características das mulheres estudadas com lesões anais identificadas pela citologia anal.....	103
5.7.1 Análise multivariada da associação entre a identificação da lesão anal pela citologia e as características das mulheres estudadas.....	107
5.8 Associação entre os resultados da histologia anal e as características das mulheres estudadas.....	109
6 DISCUSSÃO.....	113
7 CONCLUSÃO.....	131
8 RECOMENDAÇÕES E PERSPECTIVAS.....	133
9 REFERÊNCIAS.....	135
10 GLOSSÁRIO.....	152
11 APÊNDICES.....	154
12 ANEXOS.....	164

INTRODUÇÃO

O carcinoma escamoso anal é uma neoplasia rara com uma incidência anual de 0,5 a 1,0:100.000 em mulheres e de 0,3 a 0,8:100.000 em homens (MARTIN; BOWER, 2001; FRISCH, 2002; CHANG et al., 2002; VARNAL et al., 2006).

À semelhança do câncer cervical, o câncer anal desenvolve-se a partir de lesões escamosas intra-epiteliais anais (ASIL) que apresentam grande similaridade biológica e epidemiológica com as lesões intra-epiteliais cervicais (CSIL) (ABBASAKOOR; BOULOS, 2005).

Existe um consenso entre os autores que a maioria das lesões pré-invasivas e dos cânceres invasivos do trato genital inferior feminino são causados pelo vírus do papiloma humano (HPV) (TILSTON, 1997; ZBAR et al., 2002; BURK, 2002; MATHEWS, 2003; MOSCICKI et al., 2003; HAGENSEE et al., 2004; CHIN-HONG; PALEFSKY, 2005; FOX et al., 2005; CHIAO et al., 2006; FRAZER et al., 2006; VARNAL et al., 2006). Isso se torna preocupante, pois a aquisição da infecção pelo HPV de alto risco ocorre precocemente após o início da atividade sexual, acometendo principalmente adolescentes e adultos jovens (MOSCICKI, 2005; TROTIER; FRANCO, 2006).

Dos cerca de cem tipos de HPV identificados, mais de quarenta infectam a mucosa genital (de VILLIERS et al., 2004). Os tipos deste vírus foram classificados de acordo com a associação com o câncer cervical invasivo, em HPVs de baixo e alto risco (zur HAUSEN, 2002; BOSCH et al., 2002; MUNOZ; BOSCH; SANJOSE, 2003).

Enquanto que os tipos de baixo risco estão comumente associados com doença benigna, os tipos considerados de alto risco são responsáveis pela maioria das lesões de alto grau e por mais de 99,7% dos cânceres cervicais. O HPV 16, isoladamente, está associado a mais da metade dos cânceres cervicais invasivos, enquanto o HPV 18 responde por aproximadamente 14% destes cânceres (WALBOOMERS et al., 1999).

A evidência da relação causal entre o HPV e o câncer cervical é tão forte que a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) reconheceu, em 1995, os tipos de HPV 16 e 18 como carcinógenos humanos e, recentemente, ampliou a relação para incluir 13 tipos de HPV mucosotrópicos (COGLIANO, 2005). Do mesmo modo, os estudos sugerem que a maioria dos cânceres escamosos anais também apresentam forte associação com a infecção pelos HPVs de alto risco (FRISCH, 2001; VARNAL et al., 2006).

As infecções por estes vírus também estão implicadas em outros cânceres anogenitais, além do colo e do ânus, como o câncer da vulva, vagina, região perianal e em locais não genitais, como a cavidade oral, esôfago, cabeça e pescoço (CHIN-HONG; PALEFSKY, 2005; SYRJANEN, 2005).

Considera-se que o câncer cervical apresente todos os fatores de risco de uma doença sexualmente transmissível, incluindo-se além da exposição ao HPV, o comportamento sexual e o tabagismo (GILLISON; SHAH, 2003). Embora o trato genital inferior feminino apresente diferentes áreas que compartilham esses fatores de risco comuns para o desenvolvimento do câncer, a incidência de neoplasia entre estes locais é muito diferente (STEENBERGEN et al., 2005; SCHIFFMAN et al., 2005).

Em estudo recente, foi relatado que a incidência de CSIL é dez vezes mais elevada do que a incidência de lesões displásicas da vagina e da vulva (VINOKUROVA et al., 2005). Essas diferenças sugerem que o risco de progressão da doença pode ser dependente do local, isto é, a transformação dos epitélios vulvares e vaginais ocorre com menos freqüência que a do colo uterino (CHIAO et al., 2006).

Embora o câncer anal seja menos freqüente que o câncer cervical, estas neoplasias apresentam muitas semelhanças biológicas, histológicas e epidemiológicas (WALTS; THOMAS; BOSE, 2005). Essas similaridades podem ser atribuídas à origem embrionária comum para os epitélios cervical e anal, ambos derivados da membrana cloacogênica (SCHOLEFIELD et al., 1989).

Essas regiões são constituídas por um epitélio escamoso na porção inferior e um epitélio cilíndrico acima com uma área de transição entre eles, chamada zona de transformação (ZT). Nesta região, ocorre uma transformação ativa do epitélio colunar para o escamoso, através do processo da metaplasia escamosa, constituindo-se em área de intensa atividade mitótica (MELBYE; FRISCH, 1998; VINOKUROVA et al., 2005; VARNAI et al., 2006).

Mais de 90% dos cânceres cervicais e anais são observados na ZT, e admite-se que o epitélio metaplásico, imaturo e instável, originado na junção dos epitélios escamoso e colunar (JEC) seja particularmente sensível à infecção pelo HPV e ao desenvolvimento subsequente de lesões neoplásicas. Esse processo é acelerado por trauma e por reparação cicatricial, o que se espera acontecer na relação sexual vaginal e anal (DARRAGH; WINKLER, 2004).

As evidências biológicas sugerem que o HPV atinge a camada basal do epitélio através das camadas epiteliais naturalmente finas, como as encontradas nas ZT do colo e do ânus, ou através das microabrasões produzidas no epitélio durante a atividade sexual (SCHIFFMAN; KJAER, 2003).

Há relatos sobre a aquisição da infecção na ausência de intercurso anal, possivelmente devido à inserção de dedos ou objetos contaminados ou através da descamação de outras áreas genitais (PIKETTY et al., 2003). Em relação a este provável modo de transmissão, há alguns anos já se admite que a infecção de uma área do epitélio genital pelo HPV pode ser acompanhada pela infecção das áreas adjacentes, através da transmissão direta do vírus (SCHOLEFIELD et al., 1989).

Os estudos desenvolvidos, a partir dessa data, permitiram constatar que a incidência do câncer anal era maior em mulheres do que em homens, especialmente na presença da CSIL de alto grau (SCHOLEFIELD et al., 1992), de câncer cervical e vulvar (MELBY; SPROGEL, 1991) e da infecção pelo HPV (MOSCICKI et al., 1999).

As evidências apontam para um aumento na incidência do câncer anal, sendo observado, nos últimos 30 anos, um aumento de aproximadamente 96% na incidência em homens e de 39% nas mulheres (RIES et al., 2002; JOHNSON et al., 2004; CHIAO et al., 2005).

A descoberta de uma fase pré-invasiva, citológica e anatomicamente confirmada para os cânceres escamosos cervicais, determinou um grande avanço na prevenção e tratamento do câncer invasivo (SINGER; MONAGHAN, 2002).

O sucesso obtido com a implementação do rastreamento citológico cervical sugere que a avaliação citológica anal poderia beneficiar indivíduos em risco aumentado para o câncer anal (WALTS; THOMAS; BOSE, 2005)

A incidência das ASIL é desconhecida, porém tem sido detectado um aumento da sua freqüência, tanto em homens quanto em mulheres imunodeprimidos, particularmente nos soropositivos para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), usuários de drogas injetáveis e nos pacientes submetidos a transplante de órgãos (HOLLY et al., 2001; CONLEY et al., 2002; ABBASAKOOR; BOULOS, 2005; PATEL; SILVER; NORTHOVER, 2005; DEV et al., 2006). Entretanto, não se conhecem as taxas de prevalência, progressão, recidiva e persistência destas lesões na população geral, e na feminina, em particular.

Uma forte associação entre o câncer anal e os parâmetros de promiscuidade sexual em mulheres e homens foi demonstrada em vários estudos (DALING;

WEISS; HISLOP, 1987; FRISCH et al. 1997). Os fatores de risco mais prevalentes seriam a infecção pelo HPV, história de relação anal receptiva, história de doenças sexualmente transmissíveis (DST), número elevado de parceiros sexuais, infecção pelo HIV, história de câncer cervical, vulvar, vaginal e uso de imunossupressores (MAGAARD; BEANES; KO, 2003).

Os estudos em relação à história natural do câncer anal estão baseados no modelo epidemiológico e no comportamento biológico do câncer cervical. Considerando que existe similaridade biológica e histológica entre os cânceres cervicais e anais, e pela observação na diminuição da incidência do câncer cervical após a implementação dos programas de rastreamento citológico, é coerente pensar que um programa semelhante poderia ser aplicado na prevenção do câncer anal.

O exame sistemático da região anal em mulheres, por ocasião do exame preventivo do câncer cervical, constitui-se em uma oportunidade de identificar a presença de lesões intra-epiteliais escamosas anais ainda assintomáticas e de determinar os fatores de risco para o câncer do ânus.

Foi realizada consulta na literatura através da MEDLINE e LILACS utilizando-se os descritores: lesão intra-epitelial anal, neoplasia intra-epitelial anal e HPV anal, limitando-os a mulheres e ao período entre 1993 e 2006. Alguns estudos anteriores a 1993 foram incluídos por apresentarem relevância científica ou por serem os estudos originais. Seis estudos avaliaram a prevalência da infecção pelo HPV e as lesões intra-epiteliais em coortes de mulheres soropositivas ao HIV (MELBYE et al., 1996; HILLEMANS et al., 1996; PALEFSKY et al., 2001; HOLLY et al., 2001., DURANTE et al., 2003; MATHEWS et al., 2004). Outros estudos relataram a sensibilidade e especificidade do exame citológico anal, comparando com a histologia (PALEFSKY et al., 1997; MATHEWS et al., 2004; PANTHER et al., 2004; FOX et al., 2005; ARAIN et al., 2005; PAPACONSTANTINO et al., 2005).

Os estudos que avaliaram a concomitância entre as lesões intra-epiteliais cervicais e anais são escassos. Em um artigo recente, Hayanga (2006a) comenta que, por existirem provas de uma etiologia comum entre o câncer cervical e o câncer anal, deveria ser adotada uma conduta mais agressiva para a prevenção deste último, através de medidas de rastreamento citológico anal nas mulheres que sejam consideradas de risco para adquirir a doença.

LITERATURA

Na população geral, o câncer anal é mais comum em mulheres. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) informou que a taxa de incidência desse câncer, na cidade do em 2003, foi de 1,9 :100.000 mulheres (INCA, 2003). As estimativas do INCA, para 2006, não contemplam a taxa de incidência para o câncer anal, apenas fazem referência ao câncer colo-retal, com uma estimativa, para a população feminina do estado de Pernambuco, de 9,3 casos por 100.000 (INCA, 2006).

2.1 Anatomia

O ânus tem cerca de quatro centímetros (cm) de comprimento, limitando-se cranialmente com o reto e caudalmente com a margem anal, ou região perianal. Não existe consenso quanto à definição do canal anal e são empregados vários termos na literatura: canal anal anatômico, cirúrgico, oncológico, embrionário e histológico. Clinicamente, é importante que seja estabelecida uma separação entre o canal anal, o reto e a margem do ânus, porque os carcinomas do canal anal comportam-se, e são tratados, de maneira diferente daqueles da margem anal (SERRA; CHETTY, 2006).

O canal anal é a porção terminal do intestino grosso, que se estende da junção anorretal até a superfície do assoalho pélvico, através do anel anorretal, e termina na junção com a pele verdadeira na margem anal (WENDELL-SMITH, 2000). A maior porção deste é recoberta por mucosa escamosa, presente desde a margem anal até a linha pectínea, que representa uma borda visualmente distinguível, situada entre a mucosa escamosa mais distal e a zona de transição entre a mucosa escamosa e a não escamosa (RYAN; COMPTON; MAYER, 2000; WENDELL-SMITH, 2000).

Os tumores que se originam desde a mucosa distal até a linha pectínea são, mais freqüentemente, carcinomas de células escamosas queratinizadas, que correspondem a aproximadamente 65% das neoplasias malignas anais (VARNAL et al., 2006). O câncer que se origina na margem anal é considerado câncer de pele e é tratado com excisão local (SERRA; CHETTY, 2006).

O número de mulheres diagnosticadas com câncer do canal anal, 0,7:100.000 por ano, é duas vezes maior do que o de homens, enquanto os cânceres da margem anal são mais freqüentes no sexo masculino (LICITRA et al., 2002).

A delimitação adjacente não escamosa pode estar constituída por mucosa transicional ou por tecido glandular (RYAN; COMPTON; MAYER, 2000). Assim sendo, a zona de transição corresponde a uma área que se estende da mucosa escamosa do ânus, ao longo da linha pectínea, até a junção escamo-colunar (JEC), onde ocorre metaplasia escamosa. A presença de metaplasia torna essa área mais vulnerável à agressão por agentes patógenos, dentre os quais o HPV tem sido o mais freqüentemente identificado (DARRAGH; WINKLER, 2004).

2.2 Patogênese do HPV

O HPV é considerado o agente responsável por causar a DST mais freqüente no mundo, acometendo principalmente adultos jovens, sexualmente ativos (MOSCICKI, 2005; TROTIER; FRANCO, 2006; VARNAI et al., 2006). Estima-se que, aproximadamente, 75% da população sexualmente ativa, entre os 15 e 49 anos, adquira pelo menos um tipo genital do HPV durante a vida (MARTINS, 2001).

Recentemente, o HPV foi reconhecido, pelo *International Committee on the Taxonomy of Viruses* (ICTV), como um vírus da família *Papillomaviridae* (de VILLIERS et al., 2004). Esse vírus apresenta uma biologia molecular muito complexa, que pode ser resumida da seguinte maneira: apresenta três oncogenes (E5, E6 e E7), que modulam o processo de transformação celular; duas proteínas reguladoras (E1 e E2), que modulam a transcrição e a replicação, e duas proteínas estruturais (L1 e L2), que compõem o capsídeo viral (zur HAUSEN, 2002; de VILLIERS et al., 2004).

O ciclo de vida do HPV é dependente da atividade de replicação e da divisão celular subsequente. Como as camadas mais superiores do epitélio escamoso apresentam diferenciação terminal e não se dividem mais, o HPV penetra na camada basal indiferenciada do epitélio para iniciar um ciclo de infecção produtiva (FRAZER et al., 2006).

Ao infectar a célula, o vírus utiliza o material genético celular para replicar e expressar suas oncoproteínas E6 e E7, que inativam as duas proteínas celulares supressoras de tumor, p53 e RB, através da distorção do ciclo celular, determinando a instabilidade genômica. A quebra dos sistemas de sobrevivência intracelular, devido à expressão de E6 e E7 nas camadas basais, contribui para a manifestação da doença maligna (zur HAUSEN, 2000; GILLISON; SHAH, 2003).

Nas camadas mais superficiais, ocorre uma replicação vegetativa, o que determina a produção de partículas virais completas, que podem ser encontradas no interior das células de lesões benignas sob a forma de epissomas, ou seja, corpúsculos nucleares distribuídos difusamente (FRAZER et al., 2006).

As mudanças citológicas, devidas ao efeito citopático do HPV, consistem na proliferação e hiperplasia das células basais, cariomegalia, colicitose e disqueratose (SOLOMON et al., 2002; BOLLMANN et al., 2005).

Nas células indiferenciadas, o ácido desoxirribonucleico (DNA) do HPV é encontrado incorporado ao genoma celular, dando início a uma lesão intra-epitelial escamosa (SIL) (SCHEURER et al., 2005; MOSCICKI, 2005).

A infecção transitória é mais freqüente e, após um período variável, não é mais possível se detectar o DNA viral. Já a infecção persistente, parece ocorrer mais freqüentemente com os HPV considerados de alto risco e, associados a uma alta carga viral, seriam os principais fatores determinantes do desenvolvimento das lesões pré-invasivas. Estas infecções persistentes, no entanto, são identificadas como uma causa necessária, embora não exclusiva, para o desenvolvimento do carcinoma escamoso cervical (MOSCICKI, 2005).

O intervalo de tempo entre a aquisição da infecção e o aparecimento das lesões causadas por este vírus denota a necessidade de co-fatores para a promoção da carcinogênese (MOSCICKI, 2005).

Entre esses co-fatores, incluem-se o uso de anticoncepcionais orais (MORENO et al., 2002); tabagismo (PHILIPS et al., 2004); dieta (CASTLE; GIULIANO, 2003); outros agentes infecciosos (WATTS et al., 2005) e paridade elevada (SKEGG, 2002; CASTELLSAGUÉ; MUNOZ, 2003). Além desses, outros fatores também foram identificados, como o estado imunológico (WANG; HILDESHEIM, 2003), a idade da primeira relação sexual e o número de parceiros sexuais durante a vida (WINER et al., 2003). Entretanto, ainda não está definido em qual etapa da carcinogênese esses co-fatores estariam envolvidos (MOSCICKI et al., 2006).

2.3 Epidemiologia do câncer anal e das lesões intra-epiteliais escamosas anais

Os estudos sobre a história natural do câncer anal e de suas lesões precursoras têm sido baseados na similaridade epidemiológica e biológica com o câncer cervical. Ambos estão associados à infecção pelo HPV, originam-se em ZT e são precedidos por lesões intra-epiteliais escamosas (ABBASAKOOR; BOULOS, 2005).

A associação etiológica entre o câncer anal e um agente sexualmente transmissível foi sugerida por Cooper et al. (1979), devido à observação do desenvolvimento do câncer anal em quatro homossexuais masculinos. Poucos anos antes, a identificação de partículas do HPV, em pacientes com condiloma anal e transformação maligna, determinou a implicação desse vírus como agente causal do carcinoma anal (ORIEL; WHIMSTER, 1971; KOVI; TILLMAN; LEE, 1974).

Austin (1982) identificou uma associação entre a homossexualidade masculina e o câncer anal, sugerindo a existência de um agente no líquido espermático com capacidade de inibir a defesa local.

O estudo de Daling, Weiss e Hislop (1987) sobre o câncer anal, conduzido entre os anos de 1978 e 1985, antes do aparecimento disseminado da infecção pelo HIV, e da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), concluiu que mulheres com câncer anal tinham mais possibilidade de ter uma história de condilomas genitais ou de infecção pelo vírus herpes tipo 2 (HSV-2) ou por *Chlamydia trachomatis*, do que mulheres com câncer do cólon. Foi também identificado que os homens que apresentavam câncer anal tinham mais probabilidade de terem praticado relação anal receptiva e de relatarem história de verrugas genitais ou gonorréia.

No início dos anos 90, diversos centros de oncologia nos Estados Unidos identificaram um aumento da incidência do câncer anal em jovens do sexo masculino. Posteriormente, essa maior incidência foi atribuída ao comportamento homossexual, principalmente em pacientes soropositivos para o HIV, residentes em áreas urbanas, local onde havia sido registrado o maior número de casos da doença (MAGGARD; BEANES; KO, 2003). Os estudos permitiram identificar que, dentre os homossexuais masculinos, a incidência do câncer anal era aproximadamente igual à do câncer cervical antes da implantação do rastreamento citológico de rotina, alcançando 35:100.000 homens (SOBHANI et al, 2001; MATHEWS, 2003). Os

indivíduos desse grupo que apresentam soropositividade ao HIV têm, atualmente, uma incidência de câncer anal estimada em 70:100.000 (DALING et al.,2004).

Na literatura internacional, os estudos de prevalência das lesões anais têm sido mais freqüentemente realizados em pacientes do sexo masculino, soropositivos ao HIV (PALEFSKY,1998a; PALEFSKY et al.,1998; PALEFSKY; HOLLY; RALSTOM.,1998a; 1998b), usuários de drogas injetáveis e, muito mais raramente, investigado mulheres pertencentes ao grupo de risco para infecção pelo HIV (PALEFSKY,1998b; PALEFSKY et al., 2001). Por conseguinte, os estudos que abordam lesões intra-epiteliais escamosas anais em mulheres são escassos (MOSCICKI et al., 1999; HOLLY et al., 2001; MATHEWS et al., 2004; SCHOLEFIELD; CASTLE; WATSON, 2005).

No entanto, os estudos realizados permitiram constatar que a incidência do câncer anal em mulheres era maior do que em homens, especialmente na presença de lesões cervicais de alto grau (SCHOLEFIELD et al., 1992), de câncer cervical ou vulvar (MELBYE; SPROGGEL, 1991) e da infecção cervical pelo HPV (SCHOLEFIELD et al.,1989; MOSCICKI et al.,1999; SANJOSE; PALEFSKY, 2002).

Dentre os fatores de risco para a infecção anal pelo HPV, têm sido referidos a relação sexual anal, o trauma epitelial e a infecção pelo HIV. Entretanto, essa infecção pelo HPV pode ser adquirida na ausência de intercurso anal, segundo estudos em mulheres homossexuais (MARRAZZO; STINE; KOUTSKY, 2000), possivelmente devido à inserção de dedos infectados ou de descamação de outras áreas anogenitais (PIKETTY et al., 2003).

Em mulheres que nunca tiveram relação sexual anal, os estudos epidemiológicos e clínicos têm demonstrado uma associação entre a neoplasia intra-epitelial anal (NIA) e a neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), sugerindo que o HPV pode ser um agente etiológico comum, desde que uma área do epitélio anogenital tenha sido infectada por esse vírus (SCHOLEFIELD et al.,1992).

Frisch et al. (1997) realizaram um estudo para avaliar se as atividades sexuais estavam associadas com o câncer anal em mulheres e homens heterossexuais. Esses autores identificaram que uma história de relação anal receptiva antes dos trinta anos ou referência a múltiplos parceiros durante a vida foi associada com um risco aumentado para o câncer anal. Entretanto, menos de 10% das mulheres com câncer anal relataram tais fatores de risco. Isso fez os autores concluírem que devem ser considerados diferentes modos de transmissão do HPV na região anal.

A prevalência e os fatores de risco para a citologia anal anormal em mulheres foram avaliados por Moscicki et al. (1999) em participantes de uma coorte para estudo da história natural da infecção cervical pelo HPV. Na análise multivariada, a positividade ao HPV anal permaneceu significativa. A prevalência de alterações citológicas anais foi de aproximadamente 4% e os riscos considerados significantes para essas anormalidades foram a infecção anal pelo HPV e a relação sexual anal.

Holly et al. (2001), ao estudarem mulheres participantes de um estudo multicêntrico, o *Women's Interagency HIV Study* (WIHS), uma coorte sobre a história natural do HIV, encontraram os seguintes fatores de risco para citologia anal anormal em mulheres soropositivas ao HIV: detecção do DNA do HPV; número baixo do antígeno de superfície marcador de células T *helper* (CD4⁺); nível plasmático elevado do ácido ribonucleico (RNA) do HPV; história de relação sexual anal e citologia cervical anormal.

Frisch, Biggar e Goedert (2000) identificaram um risco de câncer anal *in situ* 7,8 vezes maior em mulheres soropositivas para o HIV. Estudos anteriores já mostravam que as alterações citológicas anais foram mais comuns em mulheres soropositivas ao HIV, com a maioria das alterações citológicas diagnosticadas como ASCUS (WILLIAM et al., 1994; MELBYE et al., 1996).

Palefsky et al. (2001), comparando o conhecimento existente entre a infecção cervical pelo HPV e as CSIL, relatam que pouco se sabe sobre as ASIL, tanto nas mulheres soropositivas ao HIV quanto nas mulheres consideradas de risco para a aquisição da infecção pelo HIV. A conclusão desses autores, que também estudaram as mulheres participantes do WIHS, foi que a infecção anal pelo HPV é ainda mal reconhecida nas mulheres e está associada com a detecção de ASIL. Por isso, alertam que, sendo a ASIL de alto grau lesão precursora do câncer anal, sua presença poderia sugerir risco aumentado de doença anal em mulheres.

Os estudos que avaliam a prevalência e incidência de lesões escamosas intra-epiteliais anais em mulheres são raros, principalmente entre as imunocompetentes, soronegativas ao HIV (MOSCICKI et al., 1999; HOLLY et al., 2001; DURANTE et al., 2003).

2.4 Classificação das lesões intra-epiteliais escamosas anais

O Comitê que formulou a revisão em 1991 do Sistema Bethesda (SOLOMON et al., 2002) afirmou que não havia experiência ou dados suficientes para indicar a aplicação desse sistema de classificação para a citologia anal. Porém, a maior parte dos citologistas passou a utilizar, na descrição dos achados dos esfregaços anais, as orientações estabelecidas para a avaliação da citologia cervical (SCHOLEFIELD et al., 1992; 1994; 1998).

No entanto, em 2001, o Comitê de Revisão do Sistema Bethesda, liderado por Solomon, a quem coube publicar as resoluções, introduziu um apêndice referente à citologia anorretal. Nesse apêndice, recomendou-se que a terminologia, os critérios e as normas para a avaliação da citologia anorretal deveriam obedecer às da citologia cervical, adequando-se os termos à localização anatômica (SOLOMON et al., 2002). Como orientação à colheita citológica, foi recomendado que a citologia deveria ser colhida da região mais caudal do canal anal (DARRAGH et al., 2004).

Essas recomendações do Sistema Bethesda-2001 passaram, então, a ser empregadas em estudos comparativos entre citologia e histologia anal (FRIEDLANDER; STEIN; LIN, 2004) e para correlacionar os achados citológicos à evolução das lesões (WALTS; THOMAS; BOSE, 2005).

Nesse sistema, o espectro das anormalidades citológicas, à semelhança das CSIL, compreende células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) (SOLOMON et al., 2002).

Na terminologia histológica, o Sistema Bethesda-2001 utiliza as mesmas denominações empregadas para as lesões intra-epiteliais usadas na citologia e faz uma combinação com outras classificações. Esse sistema englobou as alterações condilomatosas e a NIC de baixo grau (NIC 1) dentro das LSIL. A HSIL corresponde às NIC 2 e 3. O termo lesão, empregado no Sistema Bethesda, substituiu o termo neoplasia, por ter sido considerado que a associação de qualquer um desses graus morfológicos da doença não indicam, necessariamente, um processo neoplásico (SINGER; MONAGHAN, 2002).

O Sistema Bethesda é aplicado, nos Estados Unidos, tanto para a citologia como para a histologia. No entanto, na maioria dos países, a terminologia NIC e NIA

permanecem mais comuns para os relatórios histológicos (SINGER; MONAGHAN, 2002).

Na LSIL histológica anal, que equivale à NIA 1, um terço da camada epitelial encontra-se substituída por células basalóides. O diagnóstico histológico de HSIL corresponde à NIA 2, quando dois terços do epitélio estão comprometidos, e à NIA 3, quando as alterações celulares compreendem toda a extensão epitelial (ABBASAKOOR; BOULOS, 2005; VARNAI et. al., 2006). Essa graduação em NIA foi originalmente proposta por Fenger e Nielsen (1987), empregando, para o ânus, o mesmo sistema usado para a categorização das NIC.

Tanto o câncer anal quanto o câncer cervical são considerados originados da progressão de lesões intra-epiteliais para tumores invasivos, e a NIA é considerada biologicamente similar à NIC (PALEFSKY, 2006). A NIA de alto grau, também referida como HSIL, é considerada a lesão precursora do câncer anal. A NIA 1 e o condiloma, também referidos como LSIL, por outro lado, não são considerados precursores do câncer (GAGNE et al., 2005).

2.5 Diagnóstico das lesões intra-epiteliais escamosas anais

Abbasakoor e Boulos (2005) consideram dois componentes envolvidos no diagnóstico das ASIL. O primeiro é a identificação dos indivíduos com a doença, independente da localização e extensão do processo, que é inicialmente subclínico. O segundo é a determinação precisa da extensão da doença, através da biópsia anal, para a instituição do tratamento adequado.

Ainda segundo esses autores, a citologia pode identificar a existência da NIA, mas não sua localização precisa e a anoscopia pode ser usada para identificar, além da NIA subclínica, a extensão da lesão, sendo de grande auxílio na obtenção das biópsias. Entretanto, segundo esses autores, a anoscopia não é amplamente utilizada porque está associada com uma curva de aprendizado difícil e por causar desconforto para os pacientes.

A colheita do material para o exame citológico anal pode ser realizada com a paciente em posição de litotomia dorsal ou em decúbito lateral (direito ou esquerdo). Uma escova citológica (ou um *swab* de poliéster) umedecida em água à temperatura ambiente ou tépida, é introduzida no canal anal, sem visão direta, à medida que é girada, percorrendo uma espiral até atingir cerca de três a quatro cm no canal anal,

para colheita de material celular das paredes da mucosa até a zona de transição. Não é indicada a colheita de material da região perianal (DARRAGH et al., 2004; VAJDIC et al., 2005).

O Sistema Bethesda-2001 considera adequada a amostra de material anal que contém celularidade mínima, de aproximadamente 2.000 a 3.000 células escamosas nucleadas, o que equivale de três a seis células escamosas nucleadas por campo óptico de 20 milímetros (mm) de diâmetro, ou duas a três células escamosas por campo microscópico de 13 mm de diâmetro, visualizado com aumento de 40 vezes (DARRAGH; WINKLER, 2004; DARRAGH et al., 2004; ARAIN et al., 2005; LEIMAN, 2005).

A certeza de que a zona de transformação foi alcançada se configura pela presença de células metaplásicas ou colunares retais, o que indica, na opinião de alguns autores, qualidade ideal da amostra para fins de diagnóstico de ASIL (LEIMAN, 2005; WALTERS; THOMAS; BOSE, 2005). Esse parâmetro de avaliação, no entanto, não é unânime, uma vez que a introdução da escova em uma profundidade maior, aumenta a possibilidade de contaminação com fezes (SCHOLEFIELD et al., 1998).

Gross e Barrasso (1997) mencionam que a predição citológica da existência de lesão histológica cervical está baseada no tipo e na quantidade de células atípicas detectadas no esfregaço. Os autores enfatizam que a presença de células atípicas, superficiais e intermediárias significa esfoliação de uma lesão, na qual a diferenciação está preservada, o que caracteriza uma lesão de baixo grau, e que a ocorrência de células basais atípicas no esfregaço, é sinal de diferenciação desordenada, compatível com lesão de alto grau. O esfregaço citológico reflete, portanto, a obtenção de células situadas superficialmente, enquanto a biópsia compreende a representação da extensão do epitélio, sendo por isso, considerada o padrão-ouro para o diagnóstico (GROSS ; BARRASSO, 1997).

A mesma característica é observada com a citologia anal, embora, deve-se salientar que os esfregaços anais têm escassa celularidade. As características histológicas da ASIL incluem alterações morfológicas, tais como, hiperplasia dos queratinócitos, pleomorfismo nuclear ou hiper Cromasia e coilocitose, avaliados na extensão do epitélio anal (KREUTER et al., 2005).

De acordo com Palefsky (2001), devido à baixa especificidade da citologia em predizer acuradamente a severidade da displasia no estudo histológico da lesão,

a anoscopia está recomendada em todos os indivíduos com citologia anal anormal, seguida da realização da biópsia anal, opinião compartilhada por outros autores (PANTHER et al., 2004; ARAIN et al., 2005; CHIAO et al., 2006).

A anoscopia é empregada na complementação diagnóstica das ASIL, uma vez que a citologia não determina o local da lesão. O exame anoscópico consiste na visualização do canal anal, acompanhada da aplicação de solução de ácido acético a 3% e de solução de lugol, para identificação das áreas suspeitas e orientação da biópsia. Pode ser realizado sob visão direta ou sob visão com o auxílio do colposcópico, método que tem mostrado ser mais sensível para detectar NIA (FRIEDLANDER; STIER; LIN, 2004).

O primeiro estudo a descrever as características do exame anoscópico, sob visão colposcópica, para a detecção de lesões pré-malignas anais foi realizado por Scholefield et al. (1989). O estudo determinou a prevalência da NIA em homens e mulheres que apresentavam condilomas anogenitais. Das 28 mulheres com infecção anal pelo HPV, dez apresentavam NIC e dessas, cinco tinham NIA concomitante. Nenhuma das mulheres apresentou NIA na ausência de NIC. Entre os homens, a prevalência de NIA foi significativamente mais elevada entre os homossexuais do que entre os heterossexuais (17/28 versus 1/26).

Ainda nessa linha de investigação, Scholefield et al. (1992) realizaram um estudo para determinar se mulheres com NIC de alto grau tinham mais risco de NIA do que mulheres sem história de neoplasia anogenital. Os resultados permitiram a conclusão que 19% (29/152) das mulheres com NIC grau 3 tinham evidência histológica de NIA. Dentre as mulheres que apresentavam mais de um foco de neoplasia intra-epitelial (colo e vulva, e/ou vagina), 57% (21/37) tiveram lesões anais. Essas observações reforçam a hipótese de que a infecção de uma área do epitélio anogenital, pelo HPV, pode ser também acompanhada da infecção em áreas adjacentes através da disseminação direta do agente infectante (SCHOLEFIELD et al., 1989).

Em 1994, Scholefield et al. avaliaram as características anoscópicas do canal anal em mulheres que consideraram de risco para aquisição de infecção anal pelo HPV e NIA, por apresentarem lesões intra-epiteliais cervicais, vulvares ou vaginais, terem sido submetidas a transplante de órgãos ou à vulvectomia. Os autores ressaltaram que as aparências anoscópicas das NIA são similares às aquelas

observadas no colo uterino, podendo estar presentes áreas acetobranças, pontilhado e mosaico, embora este último seja menos comum.

Jay et al. (1997) descreveram os achados anuscópicos das ASIL em homens homossexuais e bissexuais, seguindo os critérios estabelecidos em estudos anteriores para os achados colposcópicos cervicais (REID; STANHOPE; AGRONA 1984; de RUITTER et al., 1994). Os autores concluíram que a aparência anuscópica dos diferentes graus das ASIL foi similar à descrita para o colo do útero e sugeriram que a incorporação da anuscopia ao estudo da doença anal ajudaria na distinção entre LSIL e HSIL.

Segundo Mathews et al. (2004), existe um potencial de discordância entre o diagnóstico citológico e o histopatológico anal, mesmo quando toda a ZT é visualizada por ocasião da realização da biópsia. Diante disso, os autores relatam que, quando o diagnóstico citológico anal é de HSIL e o diagnóstico histopatológico é de menor severidade, o anuscopista prudente consideraria que a lesão de alto grau ou não foi biopsiada ou não foi identificada no exame histológico. Mesmo quando toda a zona de transformação é visualizada, há sempre um potencial de discordância entre o diagnóstico citológico e o histopatológico anal, devido às dificuldades inerentes às características anais, apesar do uso de anuscopia sob visão colposcópica (MATHEWS et al., 2004). Essa discordância pode variar de 17% (MATHEWS et al., 2004) a 73% (de RUITER et al., 1994).

A incidência do câncer escamoso cervical diminuiu acentuadamente após a instituição do rastreamento citológico de rotina, com a detecção precoce e a erradicação de lesões pré-malignas. Holly et al. (2001) relatam que, apesar de não existir um programa de rastreamento citológico para as ASIL, comparável ao existente para as CSIL, a implementação de tal medida poderia ajudar na prevenção do câncer anal. Papaconstantinou et al. (2005) consideram que, provavelmente, o rastreamento citológico anal diminua a incidência do câncer anal e identifique os indivíduos de alto risco para as lesões anais.

Nos homossexuais masculinos, o rastreamento mostrou ter custo-benefício, sendo proposto que o intervalo ideal para a avaliação citológica deveria ser de um ano para os soropositivos ao HIV e de dois anos para os soronegativos (GOLDIE et al., 1999). Os dados em relação ao custo do rastreamento nas mulheres soropositivas ao HIV, e em outros grupos, ainda não estão disponíveis (CHIAO et al., 2006).

Friedlander, Stier e Lin (2004) analisaram o valor da citologia anal, como instrumento de triagem preventiva do câncer anal, e sua correlação com os achados anuscópicos e histológicos, por meio de um estudo retrospectivo de 51 pacientes, de ambos os sexos, considerados de alto risco para o câncer anal. Um aspecto importante deste trabalho foi a descrição detalhada dos achados citológicos e dos erros de interpretação.

Quanto às LSIL, esses autores descreveram as seguintes características: presença de células escamosas maduras, com eosinofilia citoplasmática e núcleo hipercromático, com volume duas a oito vezes maior que o de uma célula da camada intermediária, cromatina granular e membrana nuclear fina e irregular. As lesões HSIL, por sua vez, caracterizaram-se por células escamosas metaplásicas, citoplasma policromatófilo, núcleo hipercromático com contorno irregular e cromatina grosseira, relação núcleo-citoplasma aumentada e nucléolos não identificáveis.

Palefsky (2001a) relatou que, apesar de não existirem dados suficientes para que fossem feitas recomendações oficiais sobre a realização do rastreamento citológico anal em mulheres, esta avaliação poderia ser indicada nas que apresentassem maior risco para o câncer anal. Dentre estas mulheres, seriam incluídas as soropositivas ao HIV e as que apresentassem história de CSIL ou lesão intra-epitelial vulvar de alto grau, câncer cervical ou vulvar.

Palefsky (2001b; 2002) sugere que a orientação para o rastreamento poderia ser estendida, além dos homossexuais masculinos e bissexuais, e das mulheres com lesão cervical ou vulvar, aos seguintes grupos de indivíduos: mulheres soronegativas ao HIV, consideradas de alto risco para esta infecção, como as profissionais do sexo e as usuárias de drogas injetáveis; homens e mulheres com história de condiloma perianal ou NIA, e homens heterossexuais soropositivos ao HIV com história de uso de drogas injetáveis. É destacado pelo autor que as mulheres com história de relação sexual anal poderiam beneficiar-se do rastreamento citológico anal, apesar das controvérsias existentes entre esse comportamento sexual e a aquisição da infecção pelo HPV.

Segundo Mathews (2003), a decisão sobre quem deve ser submetido ao rastreamento citológico anal, depende da probabilidade de encontrar a doença em determinada população. Esse autor afirma que existem evidências suficientes para a implantação desta medida em homossexuais masculinos, independente da soropositividade ao HIV, e em mulheres soropositivas a este vírus.

Uma análise recente sobre o câncer anal mostrou que a taxa de sobrevida foi significativamente melhor nos pacientes que receberam o diagnóstico da doença localizada (78% em cinco anos), comparando-os com os que foram diagnosticados com doença regional (56% em cinco anos) e com aqueles que apresentavam metástases (18% em cinco anos) (JOHNSON et al., 2004).

Após esse estudo, alguns profissionais adotaram a citologia anal como método de investigação inicial em populações de alto risco para o câncer anal, incluindo os homossexuais masculinos e os indivíduos soropositivos ao HIV (CHIAO et al., 2006).

Chin-Hong et al. (2005) relataram que a prevalência da infecção anal pelo HPV em homossexuais masculinos é elevada e não diminuiu com a idade em homens soronegativos ao HIV, que permaneceram sexualmente ativos e com múltiplos parceiros sexuais. Esses autores concluíram que a imunidade para tipos específicos não persiste, de modo que os indivíduos poderiam tornar-se suscetíveis à re-infecção, pelo menos transitoriamente, seguindo a re-exposição. Esta hipótese é considerada pelos autores como a explicação para a ausência de um efeito da idade sobre a prevalência da NIA neste grupo de indivíduos.

Fox (2006) considera que, sendo a NIA conseqüência da infecção crônica do canal anal pelo HPV, o conhecimento da prevalência e incidência da NIA em diferentes populações é a chave para a compreensão da história natural do carcinoma escamoso anal. Os estudos em homossexuais masculinos identificaram que, do mesmo modo que a NIC, a NIA de alto grau tem menos possibilidade de regredir que a de baixo grau (PALEFSKY et al., 2001).

Se a história da doença anal não difere da cervical, parece sensato supor que os protocolos desenvolvidos para o diagnóstico das lesões cervicais poderiam ser aplicados para os indivíduos em risco para o câncer anal.

Da constatação de que os fatores relacionados ao comportamento sexual, como idade precoce da primeira relação sexual, referência a múltiplos parceiros durante a vida e relação sexual anal, estão tornando-se mais prevalentes, é lícito supor que mulheres com esses antecedentes estão mais expostas à infecção pelo HPV e, conseqüentemente, às doenças causadas por este vírus.

O estudo das lesões anais, principalmente em mulheres, é um desafio e ainda existem muitas lacunas no conhecimento. Não existem estudos randomizados quanto aos resultados do tratamento, que foram relatados em séries de casos

pequenas, como também não há uniformização das condutas. A cirurgia para excisão da ZT no colo do útero é eficaz e segura no tratamento das lesões cervicais, mas, no ânus, não é possível, devido à sua característica anatômica, realizar a excisão de toda a ZT (CHIAO et al., 2006). O tratamento tópico, com imiquimod e 5-fluoracil, tem sido utilizado em pequenas lesões (LACEY, 2004; KREUTER et al., 2005). Recentemente, as vacinas contra o HPV também estão sendo avaliadas, como imunomoduladores, para tratar a progressão da lesão escamosa anal (CHIAO et al., 2006).

A história natural da progressão da NIA para o câncer anal em mulheres não é conhecida, como também se desconhecem as taxas de recidiva, persistência ou regressão destas lesões.

Em virtude da inexistência de estudos em nossa região sobre a prevalência das lesões escamosas intra-epiteliais anais, tanto em mulheres como em homens, decidiu-se realizar esta pesquisa, estudando mulheres atendidas em serviço de prevenção do câncer cervical.

Não foram também encontrados estudos que avaliassem, simultaneamente, a região cervical e anal através do estudo citológico, colposcópico, anuscópico e pela biópsia, por ocasião do exame preventivo cervical. O momento deste exame apresenta-se como uma grande oportunidade de oferecer às mulheres o estudo do canal anal, possibilitando a identificação das lesões escamosas intra-epiteliais anais, principalmente nas que apresentem algumas características associadas com o aparecimento destas lesões.

OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- ◆ Verificar a frequência de lesões intra-epiteliais escamosas anais e os possíveis fatores associados em mulheres atendidas no Setor de Colposcopia e Trato Genital Inferior da Disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

3.2 Objetivos específicos

- ◆ Verificar a frequência simultânea de lesões intra-epiteliais escamosas anais e cervicais;
- ◆ Verificar a concordância entre os resultados da citologia anal, anoscopia e biópsia anal;
- ◆ Identificar possíveis associações entre as características sócio-demográficas, hábito do tabagismo, citologia cervical, imunossupressão, comportamento sexual e reprodutivo, com as lesões anais identificadas pela citologia, anoscopia e biópsia.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Local do estudo

O presente estudo foi realizado no Setor de Colposcopia e Trato Genital Inferior (SCTGI) da Disciplina de Ginecologia (DG) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), unidade de atendimento terciário participante do Sistema Único de Saúde (SUS).

O SCTGI compreende ambulatórios especializados da Disciplina de Ginecologia do curso de Medicina da UFPE responsáveis pelo diagnóstico e tratamento das lesões precursoras e invasivas do câncer do colo do útero. Este setor realiza os exames considerados preventivos no diagnóstico do câncer cervical, colposcopia e citologia oncológica, e biópsia das lesões suspeitas, quando indicadas; oferece ainda ambulatórios especializados no estudo da patologia vulvar, cervical e do parceiro masculino.

4.2 População de estudo e amostra

4.2.1 População alvo

O SCTGI-DG/HC-UFPE funciona de 2ª à 6ª feira nos turnos da manhã e da tarde. Foram realizados 2.804 atendimentos neste setor, no período de junho de 2004 a setembro de 2005. A população de estudo foi constituída pelas pacientes apazadas para realização do exame de prevenção do câncer do colo do útero (colposcopia e citologia oncológica), nos ambulatórios das segundas e terças feiras, no turno da tarde. Neste período, foram realizados 567 atendimentos. Dentre as perdas do estudo, foram consideradas 33 mulheres que não foram contatadas pela pesquisadora, 47 que se recusaram a participar, dez que referiram relação sexual no dia anterior ao exame e outras dez que apresentaram citologia anal insatisfatória. Atendendo aos critérios de exclusão, 30 mulheres foram excluídas do estudo por estarem gestantes, 32 por antecedente de histerectomia e 20 por amputação do colo do útero.

4.2.2 Desenho do estudo

A presente pesquisa consistiu em um estudo de corte transversal, para estimar a prevalência de lesão intra-epitelial anal em mulheres que procuraram o SCTGI-DG/HC-UFPE para realização do exame preventivo do câncer do colo do útero.

A lesão anal foi considerada na presença das seguintes características: citologia anal anormal diagnosticada como LSIL, HSIL ou ASCUS, segundo os critérios do Sistema Bethesda-2001 (SOLOMON et al., 2002); alterações anuscópicas sugestivas de condilomas ou de lesões de alto grau, de acordo com as recomendações da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) (MELO, 2004) e alterações epiteliais compatíveis com NIA, evidenciadas na biópsia anal (KREUTER et al., 2005).

4.2.2.1 Critérios de inclusão

- ◆ Mulheres com vida sexual ativa, com idade entre 15 e 50 anos. O limite superior da idade foi assim considerado porque, embora a prevalência da doença cervical causada pelo HPV decline com a idade, o câncer anal apresenta uma maior incidência em pacientes mais velhos. Nos homossexuais masculinos, já está estabelecido que existe uma alta prevalência de ASIL em todos os grupos etários (CHIN-HONG et al., 2005).

4.2.2.2 Critérios de exclusão

- ◆ Mulheres gestantes;
- ◆ Mulheres que se submeteram à histerectomia ou amputação do colo do útero.

4.2.3 Definição do tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho amostral foram considerados:

- 1) a determinação do percentual de mulheres com lesão anal;
- 2) margem de erro de 3,0%;
- 3) confiabilidade de 95,0% de que a margem não seja ultrapassada;
- 4) prevalência esperada de 8,0% de mulheres com lesão intra-epitelial anal (HOLLY et al.,2001)
- 5) fórmula:

A fórmula utilizada para o cálculo do tamanho amostral foi a seguinte:

$$n = \frac{z^2 p_e (1 - p_e)}{e^2}$$

onde:

z = valor da curva normal relativo à confiabilidade (1,96);

p_e = proporção esperada igual a 0,08 (80%);

e = erro de 30% (0,03);

n = tamanho amostral;

O tamanho da amostra calculado é de 315 mulheres.

4.3 Fluxograma da coleta de dados

A cada paciente da demanda espontânea que compareceu ao SCTGI-DG/HC-UFPE, no período do estudo, foram explicados os objetivos da pesquisa e então feito o convite para participar. As pacientes que concordaram, assinaram o Termo de Consentimento livre e esclarecido, pautado nos princípios éticos e de sigilo de identidade (Apêndice 1). Em seguida, responderam a um questionário com perguntas estruturadas sobre as características sócio-econômicas, demográficas, reprodutivas e do comportamento sexual (Apêndice 2). Após o preenchimento do questionário, a mulher era encaminhada para realização do exame colpocitológico.

Respeitando a rotina de atendimentos, todas as pacientes, partícipes ou não deste estudo, foram submetidas ao exame preventivo do câncer do colo do útero, para o qual estavam apazadas.

As pacientes integrantes da pesquisa tiveram a colposcopia e citologia cervical, além da biópsia (quando necessária), realizadas pela médica responsável

pelo atendimento agendado. Os resultados destes exames eram anotados no prontuário da paciente. As amostras para estudo citológico cervical e de biópsia foram encaminhadas ao Serviço de Patologia do HC-UFPE, conforme rotina do SCTGI-DG/HC-UFPE.

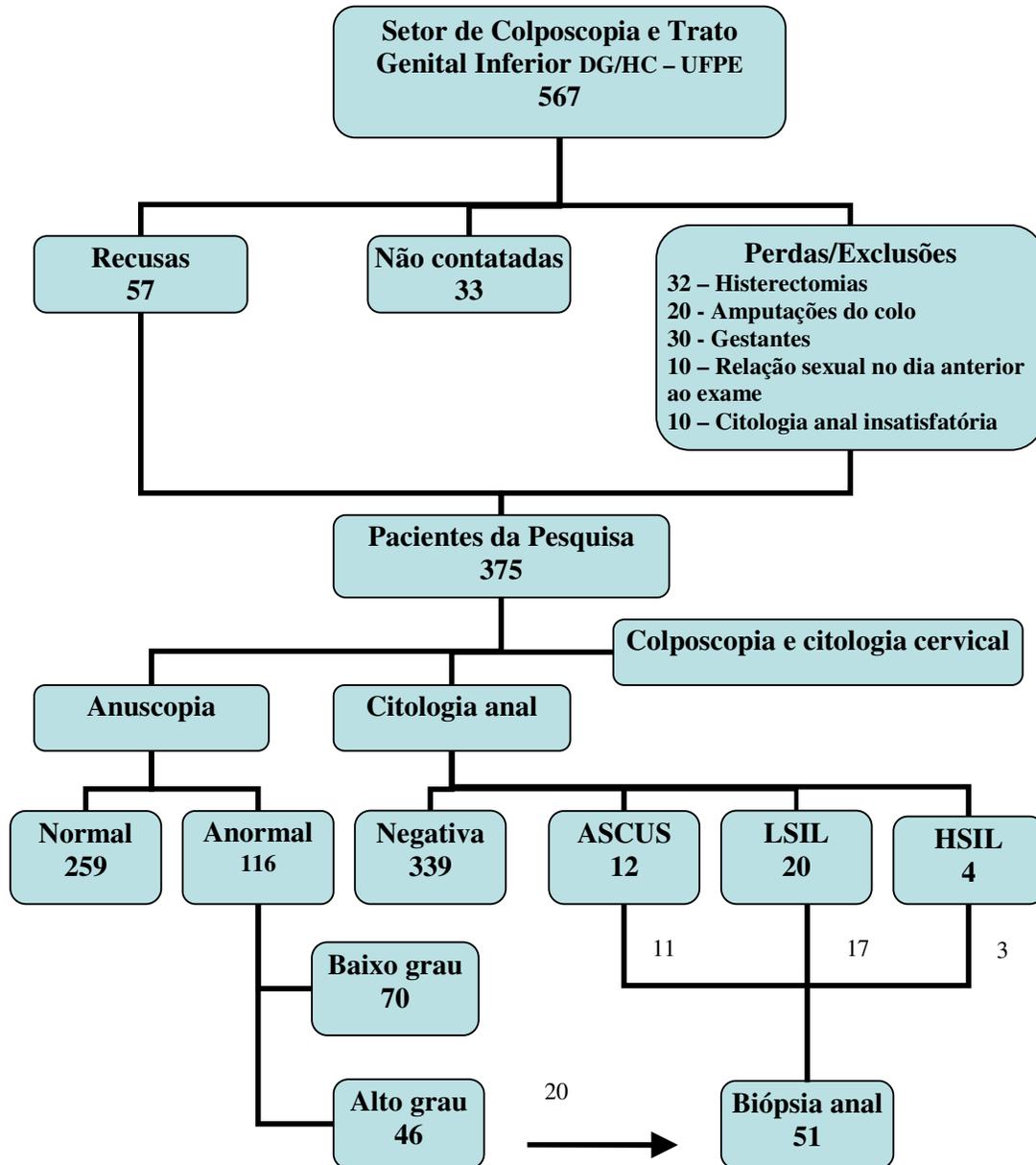
A pesquisadora aguardava o término do exame colpocitológico para entrar no consultório e realizar a colheita da citologia anal e a anoscopia, desconhecendo o resultado da avaliação colposcópica.

Na maioria das vezes, diante de alterações anuscópicas, aguardava-se o resultado da citologia anal para a indicação da biópsia. Em algumas situações, como a presença de lesões condilomatosas ou aspectos anuscópicos sugestivos de lesão anal de alto grau, a biópsia era indicada nesse primeiro exame. Caso houvesse essa indicação, e, se a mulher tivesse sido submetida à biópsia cervical no exame anterior, apenas nessa ocasião, a pesquisadora era informada do resultado do exame colposcópico. A biópsia anal era então agendada com um intervalo mínimo de 40 dias.

As amostras contendo os esfregaços anais foram enviadas para processamento, após identificação com as iniciais da paciente e data da colheita, uma vez que não fazem parte dos procedimentos diagnósticos do SCTGI-DG/HC-UFPE. A análise citológica foi realizada por uma citologista de um serviço privado, que desconhecia quaisquer informações sobre os achados anuscópicos. Quando o resultado citológico anal apresentava anormalidade, a pesquisadora, através de telefonema ou telegrama, comunicava à mulher a necessidade de retornar ao serviço. Era então realizada outra anoscopia para delimitação das áreas suspeitas a serem biopsiadas.

Os fragmentos das biópsias anais foram encaminhados a uma patologista de um serviço privado, que não recebeu informações sobre os resultados citológicos. Os resultados das biópsias foram enviados diretamente à pesquisadora, que era responsável por chamar as pacientes e encaminhá-las para o tratamento. Os resultados dos exames anais eram anotados em uma ficha clínica (Apêndice 3) e não no prontuário da mulher. Após esse procedimento, a pesquisadora anotava, nessa ficha clínica, os resultados dos exames cervicais oriundos do prontuário.

FLUXOGRAMA



4.4 Definição das variáveis e categorização dos termos

As variáveis do estudo estão definidas e categorizadas, para fins de coleta dos dados e análise estatística, a seguir:

4.4.1 Variável dependente

4.4.1.1 Lesão anal

Considerada quando da identificação de citologia anal anormal, ou na presença de alterações do epitélio anal observadas à anoscopia, ou através da biópsia anal anormal.

4.4.1.1.1 **Lesão anal identificada pela citologia anal** - variável relacionada à avaliação através da microscopia ótica do esfregaço citológico da mucosa anal. Observa-se o grau de maturidade celular através da avaliação dos seguintes aspectos: aumento do tamanho nuclear, hiper Cromasia, quantidade do citoplasma, grau de orangeofilia e coilocitose (zur HAUSEN, 2002).

Categorizada de acordo com as especificações do Sistema Bethesda-2001 (SOLOMON et al., 2002).

A lesão anal identificada pela citologia anal foi categorizada em:

- ◆ **Ausente**- quando negativa para lesão intra-epitelial ou malignidade.
- ◆ **Presente** - quando da identificação destas anormalidades citológicas:
 - *LSIL* – alteração celular sugerindo lesão intra-epitelial de baixo grau: alteração em células superficiais e intermediárias, bi ou multinucleação, paraqueratose e coilócitos (SINGER; MONAGHAN, 2002);
 - *HSIL* – alteração celular sugerindo lesão intra-epitelial de alto grau: células intermediárias, parabasais, com muitas atipias queratóticas, números variados de bi e multinucleação, e coilócitos, estes menos freqüentes (SINGER; MONAGHAN, 2002);
 - *ASCUS* – existem atipias em células escamosas, mas em grau insuficiente para permitir um diagnóstico de lesão intra-epitelial (SINGER; MONAGHAN, 2002);

- *Carcinoma de células escamosas* – os caracteres gerais da célula maligna são encontrados em todos os carcinomas malpighianos invasivos e consistem na modificação do tamanho e da forma celulares, mais graves ou análogos àqueles descritos para as HSIL. As células são geralmente menores, redondas, ovaladas, alongadas ou até aberrantes. Os núcleos revelam anomalias acentuadas de forma e de tamanho. Habitualmente, a cromatina é densa e distribuída em blocos irregulares que, por vezes, aderem à face interna da membrana nuclear. Frequentemente estão presentes nucléolos volumosos (GOMPEL; KOSS,1997).

4.4.1.1.2 ***Lesão anal sugerida pela anoscopia*** – variável definida como o aspecto da mucosa anal sob exame anuscópico, com visão ampliada através do uso do colposcópico. Compreende o aspecto e as modificações da mucosa anal antes e após aplicação do ácido acético a 3% e da aplicação do lugol. A IFPCPC aprovou uma terminologia colposcópica básica no 11º Congresso Mundial em Barcelona, em 2002, e recomenda que este formato seja usado para diagnóstico clínico, tratamento e pesquisa (MELO, 2004). Essas recomendações para a avaliação do exame cervical foram empregadas na avaliação da região anal, respeitadas as características do local.

A lesão anal pela anoscopia foi categorizada em:

- ◆ **Ausente** – aspecto da mucosa anal normal. O epitélio não se torna esbranquiçado após a aplicação do ácido acético e cora-se em marrom depois da aplicação do lugol.
- ◆ **Presente** – quando da ocorrência das seguintes alterações:
 - *Epitélio acetobranco (EAB)* – é o epitélio que se torna esbranquiçado após a aplicação da solução de ácido acético, devido à alta densidade nuclear que apresenta. Embora isso possa acontecer em casos de metaplasia imatura, geralmente quanto mais denso é o acetobranqueamento, tanto mais rápido a alteração acontece e, quanto maior o tempo de duração, mais severa a lesão deve ser. Apresenta-se como epitélio acetobranco plano, denso, fino ou grosseiro (SINGER; MONAGHAN, 2002);

- *Mosaico* – alteração colposcópica focal, na qual a neoformação vascular tem um padrão formando linhas e divisões ao redor de blocos de epitélio acetobranco, produzindo o aspecto de mosaico. Quanto mais fino e regular for o mosaico, mais provável que a lesão seja de baixo grau ou metaplasia. Quanto mais grosseiro ele for e quanto maior a distância intercapilar, mais provável que a lesão seja de alto grau (CARTIER, 1986);
- *Pontilhado* – aspecto colposcópico focal, no qual os capilares são observados por transparência na disposição vertical, entre blocos de epitélio espessado e geralmente acetobranco, num desenho vascular de pontilhado. Quanto mais fino e regular for a aparência do pontilhado, apresentando distância intercapilar pequena, mais provável que a lesão seja de baixo grau ou metaplasia. Quanto mais grosseiro for o pontilhado e quanto maior for a distância entre os pontos vermelhos (capilares), maior será sua importância e, quanto mais irregular for o aspecto, mais se relacionará à lesão de alto grau (SINGER; MONAGHAN, 2002);
- *Condiloma* – indica infecção pelo HPV. A colposcopia mostra um agrupamento de pequenas papilas de base única, nas quais o epitélio superficial recobre alças vasculares. A aplicação do ácido acético produz acetobranqueamento e, ao iodo, cora-se parcial e irregularmente (CARTIER, 1986);
- *Erosão* – representa uma área de epitélio desnudo. Pode ser causada por trauma e pode indicar que o epitélio da superfície é vulnerável e possivelmente anormal (CARTIER, 1986);
- *Vasos atípicos* – aspecto colposcópico focal ou difuso, no qual os vasos perdem o padrão arboriforme normal e se apresentam como vasos irregulares, com um curso que pode interromper-se abruptamente, mudando bruscamente de calibre e de direção, com distância intercapilar grande e irregular. Podem ter aparência de vírgulas, vasos espiralados, grampos ou outras formas bizarras. A presença de vasos atípicos é uma alteração maior e altamente significativa de lesão de alto grau ou invasiva (CARTIER, 1986).

4.4.1.1.3 **Lesão anal identificada pela biópsia anal** – variável relacionada à avaliação microscópica dos fragmentos retirados da mucosa anal, através da observação da organização epitelial e do aspecto celular (KREUTER et al., 2005).

A lesão anal foi categorizada segundo o resultado da biópsia anal em:

- ◆ **Ausente** – quando a biópsia era considerada **normal** através da identificação de epitélio escamoso maduro com maturação gradual ascendente, vacuolização das células intermediárias e camada de células basais com núcleos perpendiculares, orientando a lâmina basal (ROSAI, 1996). A biópsia anal foi considerada como **processo inflamatório** ou **inflamação** na presença de um grau variado de acúmulo submucoso de linfócitos e células plasmáticas (ROSAI, 1996). Devido à ausência de suspeita de NIA, as biópsias classificadas como normais ou como processo inflamatório foram consideradas, na análise estatística, como lesão anal ausente.
- ◆ **Presente** – quando as anormalidades histológicas estavam presentes em um dos graus ou características descritos abaixo.
 - *NIA 1 (correspondendo a LSIL)* – somente as células das camadas profundas (terço inferior do epitélio) são indiferenciadas. Os núcleos são densos, freqüentemente retraídos. As células binucleadas são numerosas (KREUTER et al., 2005). A terminologia histológica do Sistema Bethesda engloba as alterações condilomatosas e a NIC1 dentro das LSIL (SOLOMON et al., 2002), o que também será considerado neste estudo para as NIA1 e os condilomas;
 - *NIA 2 (correspondendo a HSIL)* – os dois terços profundos do epitélio têm células indiferenciadas. As anomalias nucleares são mais acentuadas. Os núcleos são mais volumosos ou hipercromáticos, freqüentemente alongados perpendicularmente à superfície. Somente as camadas superficiais são submetidas a um esboço de maturação e têm células achatadas (KREUTER et al., 2005);
 - *NIA 3 (correspondendo a HSIL)* – toda a espessura do epitélio tem células indiferenciadas. As anomalias nucleares são numerosas e anormais, situadas em todos os níveis do epitélio (KREUTER et al., 2005);

- *Microinvasor* – quando as anormalidades celulares no terço inferior da HSIL ultrapassam a membrana basal do epitélio (KREUTER et al., 2005);
- *Condiloma* – caracterizado por paraqueratose, hiperqueratose, coilocitose, alongamento do plexo de cristas, acantose acentuada, atividade mitótica aumentada, grau variado de infiltrado inflamatório estromal e hiperplasia de células escamosas. Há uma rede vascular convergindo em direção à base da lesão (KREUTER et al., 2005).

4.4.2 Variáveis independentes

4.4.2.1 Características demográficas

Idade – número de anos decorridos entre o nascimento da paciente e o momento da pesquisa. Analisada como variável contínua e posteriormente categorizada, em anos, segundo os intervalos:

- ◆ 15-20;
- ◆ 21-30;
- ◆ 31-40;
- ◆ 41-50.

Escolaridade – último estágio da educação formal, cumprida à época da pesquisa, categorizada em:

- ◆ analfabeta;
- ◆ fundamental;
- ◆ médio;
- ◆ superior incompleto;
- ◆ superior completo.

Tabagismo – referente ao hábito atual de fumar ou não cigarro. Categorizado de acordo com o Manual sobre Tabagismo da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT, 2004):

- ◆ fumante: considerou-se fumante a consumidora de, pelo menos, um cigarro diário por período não inferior a um mês ou aquela que cessou o hábito de fumar há menos de doze meses;
- ◆ nunca fumou: definido como aquelas que nunca fumaram;
- ◆ ex-fumante: situação em que o indivíduo se encontra há, pelo menos, doze meses sem fumar.

Estado civil – definida como estado conjugal da mulher. Categorizado segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Censo demográfico, 2000):

- ◆ casada / unida (civil e/ou religioso/ união consensual);
- ◆ solteira (sem parceiro fixo);
- ◆ viúva ou separada.

Imunossupressão – variável definida pela referência feita pela mulher sobre o uso de drogas imunossupressoras (por lúpus ou transplante de órgãos) ou imunossupressão por doença (soropositividade ao HIV). Categorizada em:

- ◆ sim;
- ◆ não.

4.4.2.2 Características sócio-econômicas

Renda pessoal – rendimento mensal auferido pela paciente em relação ao salário mínimo vigente à época da pesquisa. Categorizado segundo o IBGE (Censo demográfico, 2000), em:

- ◆ não trabalha;
- ◆ menos de um;
- ◆ um;
- ◆ mais de um a três;
- ◆ mais de três.

4.4.2.3 Características da vida sexual e reprodutiva

Idade de início da vida sexual - idade, em anos, à época da primeira relação sexual vaginal. Categorizada em:

- ◆ 10 a 14;
- ◆ 15 a 19;
- ◆ 20 ou mais.

Relação sexual anal – variável definida como a prática dessa atividade sexual. Categorizada em:

- ◆ sim;
- ◆ não.

Idade de início da relação sexual anal – idade, em anos, à época da primeira relação anal. Categorizada em:

- ◆ não lembra;
- ◆ 12 a 19;
- ◆ 20 a 29;
- ◆ 30 ou mais.

Parceiros sexuais nos últimos doze meses – variável definida pelo número de parceiros do sexo oposto nas relações sexuais, nesse período de tempo. Categorizado em:

- ◆ nenhum;
- ◆ um;
- ◆ dois ou mais.

Parceiros sexuais durante a vida – variável referente ao número de parceiros do sexo oposto nas relações sexuais, desde o início da atividade sexual. Categorizado em:

- ◆ um;
- ◆ dois;
- ◆ três;
- ◆ quatro;
- ◆ cinco ou mais.

História de condilomas anogenitais – variável relacionada à informação sobre a ocorrência de lesões vegetantes, condilomatosas, nos genitais externos e na região perianal. Categorizada em:

- ◆ sim;
- ◆ não.

Uso do preservativo na relação vaginal – variável definida como o hábito de usar o preservativo masculino durante a relação sexual vaginal. Categorizada em:

- ◆ sim;
- ◆ não.

Uso do preservativo na relação anal – definida como o hábito de usar o preservativo masculino durante a relação sexual anal. Categorizada em:

- ◆ sim;
- ◆ não.

Métodos anticoncepcionais – variável definida pela referência feita pela paciente sobre a utilização de métodos para impedir a concepção. Categorizados em:

- ◆ sim;
- ◆ não.

Tipo do método anticoncepcional atual – variável definida como o tipo do método empregado pela paciente, com o objetivo de evitar a gravidez. Categorizado em:

- ◆ preservativo;
- ◆ pílula;
- ◆ injetável;
- ◆ DIU;
- ◆ diafragma;
- ◆ ligadura tubária;
- ◆ outros.

Número de gestações – variável definida pela informação da mulher sobre o número de vezes que engravidou. Categorizado em:

- ◆ nenhuma;
- ◆ uma;
- ◆ duas;
- ◆ três;
- ◆ mais de três.

4.4.2.4 Características do exame cervical

4.4.2.4.1 Lesão Cervical

Considerada quando da identificação de citologia cervical anormal, ou na presença de alterações do epitélio cervical observadas à colposcopia e através de biópsia cervical.

4.4.2.4.1.1 ***Lesão cervical identificada pela citologia cervical*** – relacionada à avaliação microscópica do esfregaço citológico da mucosa cervical e vaginal. Observa-se o grau de maturidade celular através da avaliação dos seguintes aspectos: aumento de tamanho nuclear, hiper cromasia, quantidade do citoplasma, grau de orangeofilia e coilocitose (zur HAUSEN, 2002). Categorizadas de acordo com as especificações do Sistema Bethesda-2001 (SOLOMON et al., 2002).

A lesão cervical identificada pela citologia cervical foi categorizada em:

- ◆ **Ausente** – quando negativa para lesão intra-epitelial ou malignidade.
- ◆ **Presente** – quando da identificação destas anormalidades citológicas:
 - *LSIL* – alteração celular sugerindo lesão intra-epitelial de baixo grau: alteração em células superficiais e intermediárias, bi ou multinucleação, paraqueratose e coilócitos (SINGER; MONAGHAN, 2002);
 - *HSIL* – alteração celular sugerindo lesão intra-epitelial de alto grau: células intermediárias, parabasais, com muitas atipias queratóticas, números variados de bi e multinucleação, e coilócitos, estes menos freqüentes (SINGER; MONAGHAN, 2002);

- *ASCUS* – existem atipias em células escamosas, mas em grau insuficiente para permitir um diagnóstico de lesão intra-epitelial. (SINGER; MONAGHAN, 2002);
- *Carcinoma de células escamosas* – os caracteres gerais da célula maligna são encontrados em todos os carcinomas malpighianos invasivos e consistem na modificação do tamanho e da forma celulares, mais graves ou análogos àqueles descritos para as HSIL. As células são geralmente menores, redondas, ovaladas, alongadas ou até aberrantes. Os núcleos revelam anomalias acentuadas de forma e de tamanho. Habitualmente, a cromatina é densa e distribuída em blocos irregulares que, por vezes, aderem à face interna da membrana nuclear. Frequentemente estão presentes nucléolos volumosos (GOMPEL; KOSS, 1997).

4.4.2.4.1.2 **Lesão cervical sugerida pela colposcopia** – O diagnóstico dos achados observados à colposcopia cervical seguiu as orientações da IFPCP (MELO, 2004).

A lesão cervical pela colposcopia foi categorizada em:

- ◆ **Ausente** – aspecto da mucosa cervical normal. O epitélio não se torna esbranquiçado após a aplicação do ácido acético e cora-se em marrom depois da aplicação do lugol.
- ◆ **Presente** – quando da ocorrência das alterações descritas por ocasião da categorização da anoscopia anormal.

4.4.2.4.1.3 **Lesão cervical identificada pela biópsia cervical** – variável relacionada à avaliação microscópica dos fragmentos retirados do colo uterino, através da observação da organização epitelial e do aspecto celular.

A lesão cervical foi categorizada, segundo o resultado da biópsia em:

- ◆ **Ausente** - quando a biópsia era considerada **normal** através da identificação de epitélio escamoso maduro com maturação gradual ascendente, vacuolização das células intermediárias e camada de células basais com núcleos perpendiculares, orientando a lâmina basal (ROSAI, 1996). A biópsia cervical foi considerada como **processo inflamatório** ou **inflamação** na presença de um grau

variado de acúmulo submucoso de linfócitos e células plasmáticas (ROSAI, 1996). Devido à ausência de suspeita de NIC, as biópsias classificadas como normais ou como processo inflamatório foram consideradas, na análise estatística, como lesão cervical ausente.

- ♦ **Presente** – quando as anormalidades histológicas estavam presentes em um dos graus ou características descritos abaixo:
 - *NIC 1 (correspondendo a LSIL)* – somente as células das camadas profundas (terço inferior do epitélio) são indiferenciadas. Os núcleos são densos, freqüentemente retraídos. As células binucleadas são numerosas (CARTIER, 1986). A terminologia histológica do Sistema Bethesda engloba as alterações condilomatosas e a NIC1 dentro das LSIL (SOLOMON et al., 2002), o que também será considerado neste estudo;
 - *NIC 2 (correspondendo a HSIL)* – os dois terços profundos do epitélio têm células indiferenciadas. As anomalias nucleares são mais acentuadas. Os núcleos são mais volumosos ou hipercromáticos, freqüentemente alongados perpendicularmente à superfície. Somente as camadas superficiais são submetidas a um esboço de maturação e têm células achatadas (CARTIER, 1986);
 - *NIC 3 (correspondendo a HSIL)* – toda a espessura do epitélio tem células indiferenciadas. As anomalias nucleares são numerosas e anormais, situadas em todos os níveis do epitélio (CARTIER, 1986);
 - *Microinvasor* - quando as anormalidades celulares no terço inferior da HSIL ultrapassam a membrana basal do epitélio. Invasão medida do estroma não maior do que 3mm de profundidade, nem mais ampla do que 7mm, segundo classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (SINGER; MONAGHAN, 2002)
 - *Condiloma* – caracterizado por paraqueratose, hiperqueratose, coilocitose, alongamento do plexo de cristas, acantose acentuada, atividade mitótica aumentada, grau variado de infiltrado inflamatório estromal e hiperplasia de células escamosas. Há uma

rede vascular convergindo em direção à base da lesão (KREUTER et al., 2005).

4.5 Métodos e Técnicas

4.5.1 Qualidade dos instrumentos de medidas

A colposcopia e citologia cervical são métodos diagnósticos estabelecidos e padronizados internacionalmente, tanto quanto à técnica de colheita e fixação do material, quanto à avaliação das alterações citológicas e das imagens colposcópicas.

4.5.1.1. Colposcopia

O diagnóstico dos achados observados à colposcopia cervical seguiu as orientações da IFPCP (MELO, 2004) descritas a seguir:

- ◆ Achados colposcópicos normais:
 - Epitélio escamoso original;
 - Epitélio colunar;
 - Zona de transformação.
- ◆ Achados colposcópicos anormais:
 - Epitélio acetobranco plano;
 - Epitélio acetobranco denso*;
 - Mosaico fino*;
 - Mosaico grosseiro*;
 - Pontilhado fino;
 - Pontilhado grosseiro*;
 - Epitélio iodo positivo parcial;
 - Epitélio iodo negativo*;
 - Vasos atípicos.
- ◆ Alterações colposcópicas sugestivas de câncer invasivo.
- ◆ Colposcopia insatisfatória:
 - Junção escamocolunar não visível;
 - Inflamação severa, atrofia severa, trauma;
 - Cérvice não visível.

- ◆ Miscelânea:
 - Condiloma;
 - Queratose;
 - Erosão;
 - Inflamação;
 - Atrofia;
 - Deciduose;
 - Pólipo;
 - *Alterações maiores.
- ◆ Características colposcópicas sugestivas de alterações metaplásicas:
 - Superfície lisa com vasos de calibre uniforme;
 - Alterações acetobranças;
 - Iodo negativo ou parcialmente positivo.
- ◆ Características colposcópicas sugestivas de alterações de baixo grau (alterações menores):
 - Superfície lisa com uma borda externa irregular;
 - Alteração acetobrança leve, que aparece tardiamente e desaparece rapidamente;
 - Iodo negatividade moderada, freqüentemente iodo malhado com positividade parcial;
 - Pontilhado fino e mosaico irregular.
- ◆ Características colposcópicas sugestivas de alterações de alto grau (alterações maiores):
 - Superfície geralmente lisa com borda externa aguda e bem marcada;
 - Alteração acetobrança densa, que aparece precocemente e desaparece lentamente, podendo apresentar um branco nacarado que lembra o de ostra;
 - Negatividade ao iodo, coloração amarelo-mostarda em epitélio densamente branco previamente existente;
 - Pontilhado grosseiro e mosaico de campos irregulares e de tamanhos discrepantes;
 - Acetobranqueamento denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular.

- ◆ Características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo:
 - Superfície irregular, erosão, ou ulceração;
 - Acetobranqueamento denso;
 - Pontilhado irregular extenso e mosaico grosseiro;
 - Vasos atípicos.

4.5.1.2 Citologia cervical

O diagnóstico citológico segue as normas do Sistema Bethesda - 2001 (SOLOMON et al., 2002), apresentadas resumidamente a seguir:

- ◆ Adequação do espécime:
 - Satisfatório para avaliação;
 - Insatisfatório para avaliação:
 - Espécime rejeitado/ não processado;
 - Espécime processado e examinado, mas insatisfatório.
- ◆ Categorização geral:
 - Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade;
 - Anormalidade em célula epitelial;
 - Outra.
 - Interpretação / diagnóstico descritivo
 - Não neoplásico;
 - Outros;
 - 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)
 - compreendendo: displasia leve / HPV / NIC 1
 - Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL)
 - compreendendo: displasia moderada e acentuada / NIC 2 e NIC 3 / carcinoma *in situ* com aspectos suspeitos de invasão
 - Carcinoma de células escamosas

4.5.1.3 Citologia anal

A avaliação citológica anal foi incluída na Revisão do Sistema Bethesda-2001 e, por isso, os critérios de adequação e classificação dos esfregaços anais são os mesmos empregados para a citologia cervical (SOLOMON et al., 2002)

4.5.1.4 Anuscopia

Do mesmo modo, estende-se à avaliação das imagens anuscópicas, sob visão ampliada pelo colposcópio, o mesmo padrão das modificações evidenciadas no exame do colo de útero de acordo com as recomendações da IFPCP (MELO, 2004), resguardadas as características específicas da região anal.

4.5.1.5 Biópsia cervical e anal

As alterações morfológicas consideradas para a identificação das lesões histológicas cervicais e anais compreenderam: diminuição ou ausência de diferenciação celular, anomalias nucleares (aumento do tamanho do núcleo, com aumento da relação núcleo-citoplasma, anisocariose, hiper cromasia), coilocitose e uma variação no tamanho das células na extensão dos epitélios (KREUTER et al., 2005).

A classificação é baseada nas alterações histológicas consideradas para o epitélio cervical e inclui além das SIL, os condilomas e os processos inflamatórios anteriormente descritos.

4.5.2 Padronização das técnicas

4.5.2.1 Colposcopia e colheita da citologia cervical

A avaliação do colo uterino é realizada rotineiramente no SCTGI-DG/HC-UFPE, por profissionais habilitados e experientes.

A colposcopia foi realizada utilizando-se um colposcópio de marca INAMI, com distância focal entre 20 e 30 cm, filtros verdes, oculares fixas, aumento fixo de

20 vezes, suporte conectado à mesa e sob rodas, acoplado à máquina fotográfica de marca Minolta. A técnica empregada foi a seguinte:

- colocação de espéculo vaginal sem lubrificação e sem traumatizar o colo, seguida de inspeção macroscópica;
- colheita da citologia, com espátula de Ayre, da superfície externa do colo e da parede lateral da vagina, e com escova citológica, do canal endocervical. Após a colheita, o material foi colocado em uma lâmina e imediatamente introduzido em um recipiente de vidro, contendo álcool absoluto a 95°sendo encaminhado ao laboratório para coloração pelo método de Papanicolaou e leitura citológica. Este método emprega a hematoxilina de Harris para corar o núcleo e a eosina amarelada para corar o citoplasma (GOMPEL; KOSS, 1997);
- focalização colposcópica, com aumento de 20 vezes, com o feixe central de luz dirigido sobre o colo e mantida a máxima iluminação por movimentos do espéculo com a mão esquerda, ao passo que a mão direita manipulava a distância e altura do cabeçote do colposcópico;
- inspeção colposcópica pela parte média do lábio anterior cervical, por ser o local em que ocorrem modificações com maior freqüência;
- eliminação da presença do muco cervical através da limpeza com soro fisiológico;
- inspeção dos vasos através de filtro verde;
- aplicação da solução de ácido acético na concentração de 3%, através de um chumaço de algodão na superfície do colo uterino, para detecção de áreas com maior teor protéico, localização da JEC e da última glândula. O ácido acético causa aos tecidos um aspecto edematoso, especialmente aos epitélios colunar e anormal. O epitélio anormal (atípico) adota uma aparência branca ou opaca, que é fácil de distinguir do epitélio normal, que apresenta uma coloração rosa. Parece atuar causando a coagulação das citoqueratinas epitelial e estromal (SINGER; MONAGHAN, 2002);
- inspeção endocervical;
- realização do teste de Schiller - é a aplicação do lugol, que consiste em uma solução de iodo a 1%, com 2g de iodo, 4g de iodeto de potássio e 200ml de água destilada. O princípio do teste está na interação entre o

iodo e o glicogênio. Quando o epitélio escamoso está normal, contém glicogênio e cora-se fortemente com o iodo, adotando uma coloração marrom, caracterizando o teste iodo-positivo. Ao contrário, o epitélio anormal (atípico), ou que contém uma quantidade excessiva de queratina, não contém glicogênio e reage mal com a solução iodada, adotando assim uma coloração amarelo-mostarda, característica do teste iodo-negativo (SINGER; MONAGHAN, 2002).

4.5.2.2 Colheita da citologia anal

Após a realização do exame colpocitológico, as pacientes que aceitaram participar da pesquisa eram solicitadas a adotar o decúbito lateral direito, com as pernas fletidas sobre as coxas e estas fletidas sobre o abdome, para o início do exame da região anal, realizado pela pesquisadora. Em seguida, era inserida uma escova citológica umedecida em água, no canal anal, a aproximadamente 3 a 4 cm de profundidade, e realizadas cerca de cinco a sete rotações de 360°, através de uma leve pressão, à medida que era retirada, lentamente, em movimentos em espiral. Esse material era imediatamente colocado em uma lâmina, identificada com as iniciais da paciente e o número do prontuário e, em seguida, depositada em um tubo de vidro contendo álcool absoluto a 95° para estudo microscópico (GOMPEL; KOSS, 1997).

O material era encaminhado para coloração pelo método de Papanicolaou (GOMPEL; KOSS, 1997) e avaliação citológica. Quando os resultados do exame citológico anal eram classificados como anormais, a paciente era comunicada pela pesquisadora, através de telefonema ou telegrama, sobre a necessidade de retornar ao Serviço para complementação diagnóstica. Após a colheita citológica, procedia-se à anoscopia.

4.5.2.3 Técnica da anoscopia sob visão colposcópica

Precedendo a anoscopia, era feito um toque retal realizado com luva de látex descartável, para avaliação do canal anal e identificação de quaisquer alterações, como tumorações, estreitamentos, ou áreas endurecidas.

Após esse procedimento, era introduzido no canal anal um anuscópio descartável, transparente, lubrificado em gel aquoso. O êmbolo era então retirado e realizava-se a aproximação do colposcópio, para a focalização com aumento de 20 vezes, com o feixe central de luz orientado para o canal anal e mantida a máxima iluminação por movimentos do anuscópio com a mão esquerda, ao passo que a mão direita manipulava a distância e altura do cabeçote do colposcópio. O terço inferior da mucosa retal era então evidenciado, apresentando uma coloração rósea intensa, aspecto enrugado e brilhante (Figura 1).

A seguir, visualizava-se o canal anal, com aspecto liso e de coloração rosa claro, através de um leve movimento em bscula. Nesse momento, procedia-se à identificao do limite do epitélio glandular retal e escamoso anal; em algumas situaes, esse limite era bem definido. A linha pectínea é de fácil visualizao e as criptas anais mostram-se bem delineadas. Com o auxílio de uma pina de Cheron, introduziu-se um chumao de algodo embebido em ácido acético a 3% (Figura 2), aguardando-se aproximadamente um minuto.

A aplicao do ácido acético na mucosa normal não determina alteraes, enquanto no tecido colunar e no epitélio anormal produz uma modificao epitelial conhecida como acetobranqueamento.

O epitélio anormal aparece como uma área bem delineada, de colorao branca ou opaca, fácil de distinguir do epitélio normal, que apresenta uma colorao rosa. As alteraes esbranquiadas apresentam variaes na intensidade do branqueamento, do contorno e do aspecto da superfcie modificada. O aparecimento do acetobranqueamento é mais lento em leses consideradas de baixo grau. Nas leses de alto grau, a resposta é quase instantânea e o branqueamento aparecerá marcante. As representaes desses aspectos seguem as orientaes descritas na colposcopia, incluindo pontilhado, vasos atípicos, mosaico e condiloma, segundo as alteraes observadas.

Após a observao do ácido acético, realizava-se a aplicao do lugol, que destaca o tecido anormal. Este pode adotar uma cor amarelada ou amarelo mostarda (Figuras 3 e 4), ao contrário do tecido normal, que fica marrom escuro (Figura 5). O epitélio metaplásico pode adquirir colorao esbranquiada após a aplicao do ácido acético e, parcialmente marrom, após o lugol.

Deve ser dada ateno à presena do muco, que pode coagular após a aplicao do ácido acético e ser confundido com epitélio acetobranco.

Após a avaliação dos aspectos da mucosa anal, o anuscópio era então removido lentamente, milímetro por milímetro, permitindo a exploração do canal anal. O instrumento é geralmente girado para permitir um exame de todas as dobras da mucosa à medida que é retirado (GROSS; BARRASSO, 1997).

Após a anoscopia, era feita uma inspeção da região perianal para identificação de quaisquer anormalidades e, em seguida, procedia-se a um borrifamento nesta região com ácido acético a 3%. A pele perianal é fortemente queratinizada e, por este motivo, a aplicação do ácido acético requer a espera de alguns minutos para avaliação (SCHOLEFIELD et al., 1994).

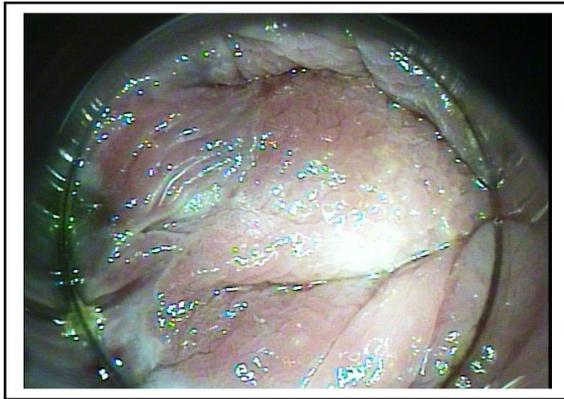


Figura 1. Mucosa retal normal

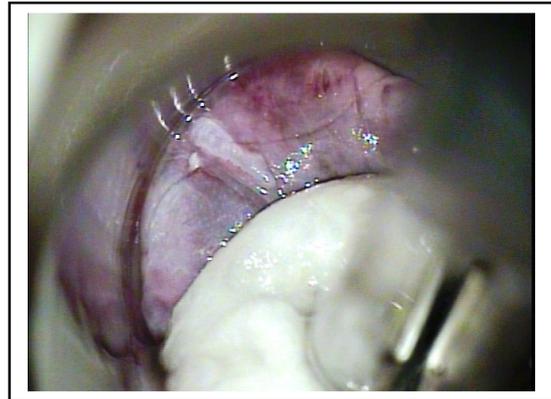


Figura 2. Teste do ácido acético – EAB sobrelevado

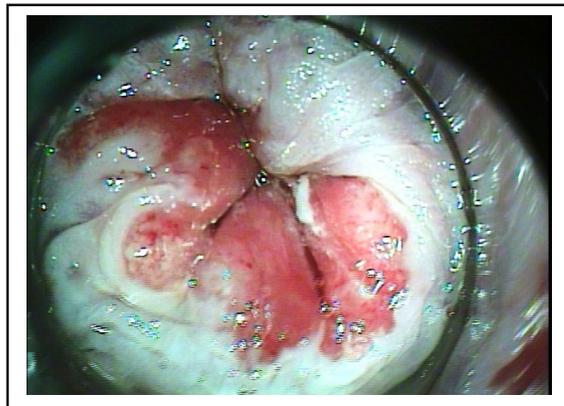


Figura 3. Epitélio aceto-branco - Junção escamo-colunar

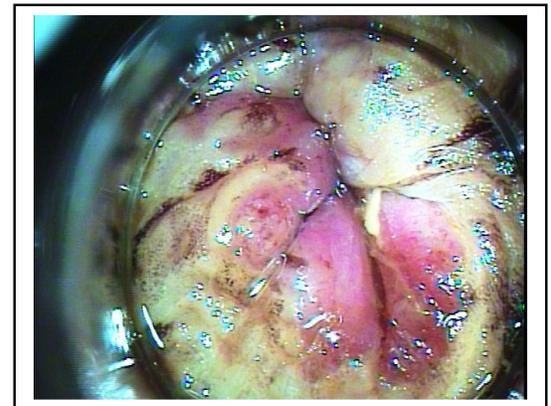


Figura 4. Após aplicação do Lugol

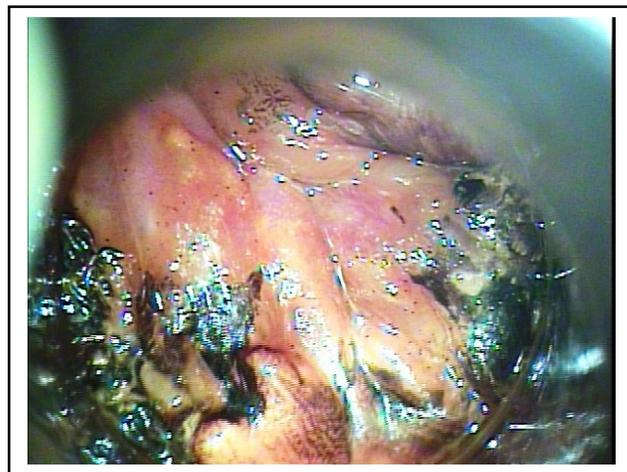


Figura 5. Após aplicação do Lugol

4.5.2.4 Biópsia anal

Durante a anoscopia, na presença de lesões condilomatosas ou se as modificações ocorridas após a aplicação do ácido acético fossem consideradas sugestivas de lesões anais, procedia-se à aplicação do lugol para demarcar as áreas anormais a serem biopsiadas.

Dependendo da localização no canal anal, a biópsia era feita no ambulatório ou agendada para o Serviço de Coloproctologia, principalmente na vigência de lesões abaixo da linha pectínea, para realização do procedimento em bloco cirúrgico (Figura 6). Nesse último caso, a paciente era submetida à raquianestesia, sendo posicionada em decúbito ventral, e realizado afastamento dos glúteos, através de contenção com esparadrapo, o que permitia visualização do canal anal. A seguir, realizava-se aplicação de ácido acético a 3% para delimitação das áreas suspeitas, que eram apreendidas com pinças hemostáticas ou de dissecação, e, posteriormente seccionadas com bisturi. A hemostasia, se necessário, era realizada com o bisturi elétrico. Seis pacientes foram submetidas a esse tipo de intervenção, acompanhadas pela pesquisadora.

Para a realização da biópsia no ambulatório era feita infiltração da área comprometida com anestésico local (Xilocaína a 2%) e utilizada a pinça de Gaylor-Medina (Figura 7) para a apreensão, rotação e retirada de, no mínimo, dois fragmentos. Para hemostasia, quando necessário, era feita aplicação, por alguns minutos, de solução de Monsell (percloroeto férrico) (SINGER; MONAGHAN, 2002).

Os fragmentos retirados eram colocados em recipientes contendo solução de formol a 10%, identificados pelo local de retirada no canal anal e encaminhados ao laboratório para o processamento histotécnico de rotina. No laboratório, era feita imersão dos fragmentos em solução de parafina e, após preparação, eram levados ao micrótomo para obtenção de cortes com a espessura de quatro micras. Cada lâmina continha um corte que foi corado pela Hematoxilina-Eosina (HE). Caso os fragmentos apresentassem graus diferentes de diagnósticos, seria considerado, para a classificação histológica da lesão anal, a de maior grau.

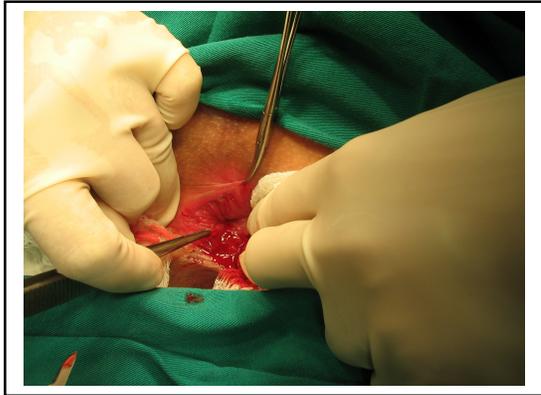


Figura 6. Biópsia anal realizada no bloco cirúrgico

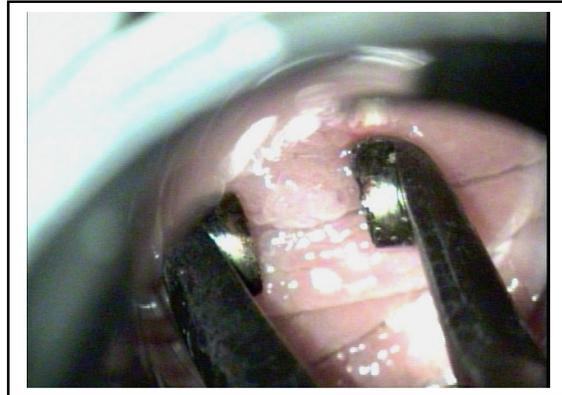


Figura 7. Biópsia anal ambulatorial – Pinça de Gaylor-Medina

4.5.2.5 Biópsia cervical

A biópsia cervical era indicada na vigência da citologia cervical anormal e de alterações colposcópicas. É importante ressaltar que, no estudo da patologia cervical, as alterações citológicas reconhecidas como ASCUS e LSIL não são indicações imperativas para realização da biópsia cervical, a não ser quando associadas a alterações colposcópicas maiores ou quando a citologia faz referência à presença de ASCUS, que não permite a exclusão de lesão de alto grau.

Observava-se as modificações ocorridas no colo uterino após a aplicação do ácido acético e do lugol, por ocasião da colposcopia, a fim de delimitar a área da zona de transformação anormal a ser biopsiada. A seguir, realizava-se a biópsia, utilizando a pinça de Gaylor-Medina, através da apreensão e rotação dos fragmentos. Após a retirada desses, era realizada hemostasia, através da aplicação da solução de Monsell, seguida da colocação de tampão de gaze, quando necessário. O processamento histotécnico seguiu as etapas descritas para a biópsia anal.

4.6 Processamento e Análise dos Dados

O desfecho investigado neste estudo foi a identificação da lesão anal através da citologia anal e da biópsia anal, e sugerida pela anoscopia. Embora a citologia anal e a anoscopia tenham sido realizadas em todas as mulheres, e no mesmo momento, a biópsia anal foi recusada por algumas mulheres. Desse modo, a citologia anal foi usada como a medida dos resultados, em lugar da biópsia anal, com o risco de se estar superestimando o diagnóstico da lesão. Entretanto, a anoscopia foi também analisada com as mesmas variáveis utilizadas para a citologia anal, com o objetivo de identificar o papel desse exame no diagnóstico da lesão anal.

Os fatores de risco associados foram investigados através de análises uni e multivariadas. As variáveis demográficas, sócio-econômicas, tabagismo, do comportamento sexual, perfil reprodutivo e citologia cervical foram agrupadas em duas ou três categorias na análise univariada para possibilitar melhor compreensão dos resultados.

Neste relatório, foram utilizadas técnicas de estatística descritiva e técnicas de estatística inferencial. As técnicas de estatística descritiva envolveram a obtenção de distribuições absolutas e percentuais para as variáveis categóricas, e medidas estatísticas (média, mediana e desvio-padrão) para as variáveis contínuas. As técnicas de estatística inferencial compreenderam o teste Qui-quadrado de independência ou o teste Exato de Fisher, no caso em que as condições para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificadas.

Valores do *Odds ratio* (OR), considerando-se sempre como valor de referência a menor prevalência na primeira ou na última categoria; intervalos de confiança para estes parâmetros foram obtidos no estudo da associação das variáveis independentes com as variáveis dependentes. Para determinar a influência das variáveis independentes sobre a frequência das lesões anais em mulheres com exames anuscópicos e citológicos anais anormais, foi ajustado um modelo de regressão logística, incluindo as variáveis que apresentaram associação significativa com os resultados da citologia anal e da anoscopia, considerando-se o nível de 20,0% ($p < 0,20$) no estudo e para a inclusão e manutenção da variável no modelo.

O modelo foi realizado através do procedimento de seleção das variáveis passo a passo para trás ("Backward"), até um ponto que todas variáveis restantes no

modelo tenham contribuição significativa, ao nível de significância fixado para explicar a probabilidade de a mulher apresentar lesão anal identificada pela citologia anal e sugerida pela anoscopia.

Com o objetivo de verificar o grau de concordância entre a anoscopia, citologia anal e biopsia anal, obtiveram-se os escores de coincidência de *Kappa* e um intervalo para este parâmetro com confiabilidade de 95,0%.

O escore de *Kappa* é uma medida que varia entre -1 e + 1 e, quando igual a unidade, indica perfeita concordância entre os resultados. Um índice igual a zero equivale à classificação aleatória ou independência entre os resultados; quanto mais próximo de 1, mais coincidentes são as avaliações e, quanto mais próximo de -1, menos coincidentes, sendo que este índice é igual a -1,00 se nenhuma avaliação for coincidente.

Uma escala sugerida para se interpretar os escores de *Kappa* (Hennekens e Buring, 1997) é a seguinte:

- < 0,20 fraca;
- 0,21-0,40 sofrível;
- 0,41-0,60 regular
- 0,61-0,80 boa;
- 0,81-0,99 ótima;
- 1,00 perfeita.

Os dados foram digitados na planilha Excel, com dupla entrada, para permitir a confiabilidade dos resultados. Os softwares utilizados para obtenção dos cálculos estatísticos foram o *Statistical Analysis System* (SAS) na versão 8.0 e o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) na versão 12.0.

4.7 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (Anexo 1) e pelo Comitê de Ética da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) (Anexo 2). Todas as mulheres do estudo foram informadas sobre a pesquisa, dos procedimentos a serem realizados e, ao aceitarem participar, assinaram um Termo de Consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1). É importante ressaltar que as mulheres que não aceitaram participar tiveram os seus exames colposcópicos e citológicos cervicais, e o tratamento necessário realizados, sem qualquer prejuízo.

4.8 Suporte financeiro

Este estudo foi aprovado pela OPAS, dentre os trabalhos selecionados na América Latina no segundo semestre de 2002 (Anexo 3), tendo sido contemplado com suporte financeiro.

RESULTADOS

Foram estudadas 375 mulheres entre 15 e 50 anos de idade atendidas no SCTGI-DG/HC-UFPE no período de junho de 2004 a setembro de 2005. Dois aspectos foram considerados: caracterização da amostra e o estudo das lesões intra-epiteliais escamosas anais.

5.1 Caracterização da amostra

5.1.1 Aspectos sócio-econômicos e demográficos

As características das mulheres do estudo segundo os aspectos sócio-econômicos e demográficos encontram-se na tabela 1.

A média de idade das mulheres foi de 31,7 anos e 54,4% delas encontravam-se acima dos 30 anos de idade. Em relação ao grau de instrução, pouco mais da metade (51,6%) das mulheres tinha concluído o ensino fundamental.

Quanto à renda pessoal, verificou-se que 53,9% das mulheres não trabalhavam, enquanto que 23,5% referiram o rendimento de um salário mínimo. Em relação ao estado conjugal, observou-se que a maioria das mulheres era casada ou vivia em união estável com o parceiro. O hábito de fumar foi relatado por 16% das mulheres (61/375) e 17,6% (66/375) declararam-se ex-fumantes, enquanto 66,1% (248/375) referiram que nunca fumaram. O estado de imunossupressão foi referido por 37 mulheres: onze soropositivas ao HIV, 24 portadoras de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e duas submetidas a transplante de órgãos.

Tabela 1. Distribuição das mulheres estudadas segundo as características demográficas, sócio-econômicas, tabagismo e estado de imunossupressão. SCTGI-DG/ HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Características	n	%
• Idade (anos)		
15 a 20	38	10,1
21 a 30	133	35,5
31 a 40	149	39,7
41 a 50	55	14,7
Total	375	100,0
• Escolaridade		
Analfabeta	15	4,0
Fundamental	194	51,7
Médio	154	41,1
Superior incompleto	5	1,3
Superior completo	7	1,9
Total	375	100,0
• Renda pessoal (Em salários mínimos)		
Não trabalha	202	53,9
Menos de um	45	12,0
Um	87	23,2
Mais de um a três	35	9,3
Mais de três	6	1,6
Total	375	100,0
• Estado Conjugal		
Casada/Unida	207	55,2
Solteira/Viúva/Divorciada	168	44,8
Total	375	100,0
• Tabagismo		
Fumante	61	16,3
Ex-fumante	66	17,6
Nunca fumou	248	66,1
Total	375	100,0
• Imunossupressão		
Sim	37	9,9
Não	338	90,1
Total	375	100,0

5.1.2 Características do comportamento sexual e perfil reprodutivo

Na tabela 2, encontra-se a distribuição das mulheres segundo as características do comportamento sexual.

A idade de início da atividade sexual (considerada como relação vaginal), referida por 60,0% das mulheres (225/375), situou-se entre os 15 e os 19 anos de idade. Os limites inferiores e superiores para a idade da primeira relação sexual foram 10 e 40 anos respectivamente, com uma mediana de 17 anos.

A prática da relação anal foi referida por 55,2%, e 83,5% delas não faziam uso do preservativo nessa atividade sexual, praticamente o mesmo percentual de não uso referido na relação vaginal (86,9%). A maioria das mulheres (65,6%) não recordava a idade do início da relação anal. Entre as que recordavam, foi observada uma média de idade de 23,8 anos, com a idade de 12 anos identificada como a menor referida para o início dessa atividade.

A referência em relação ao número de parceiros do sexo oposto, nas relações sexuais durante a vida, evidenciou uma mediana de dois parceiros, com uma variação de 1 a 30. Entretanto, 40,5% das mulheres referiram o contato com apenas um parceiro desde o início da vida sexual. O contato sexual com um parceiro nos últimos doze meses foi referido por 85,6% (321/375) e apenas 4% (15/375) informaram que não tiveram relação sexual no último ano.

Tabela 2. Distribuição das mulheres estudadas segundo as características do comportamento sexual. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Características do comportamento sexual	n	%
• Idade da primeira relação sexual (anos)		
10 a 14	66	17,6
15 a 19	225	60,0
20 ou mais	84	22,4
Total	375	100,0
• Relação sexual anal		
Sim	207	55,2
Não	168	44,8
Total	375	100,0
• Idade da primeira relação sexual anal (anos)		
Não lembra	78	37,7
12- 19	45	21,7
20- 29	55	26,6
30 ou mais	29	14,0
Total	207	100,0
• Uso do preservativo na relação anal		
Sim	34	16,4
Não	173	83,6
Total	207	100,0
• Uso do preservativo na relação vaginal		
Sim	49	13,1
Não	326	86,9
Total	375	100,0
• Número de parceiros nos últimos doze meses		
Nenhum	15	4,0
Um	321	85,6
Dois ou mais	39	10,4
Total	375	100,0
• Número de parceiros durante a vida		
Um	152	40,5
Dois	71	19,0
Três	52	13,9
Quatro	32	8,5
Cinco ou mais	68	18,1
Total	375	100,0

A tabela 3 apresenta a distribuição das mulheres estudadas em relação à história de lesões condilomatosas e às características da vida sexual e reprodutiva.

O antecedente de lesões condilomatosas na vulva ou na região perianal foi referido por 18,1% (68/375) das mulheres. Quanto ao número de gestações, observou-se que 35,7% (134/375) engravidaram três ou mais vezes e 17,9% (67/375) referiram nunca ter engravidado.

O emprego atual de métodos para evitar a gravidez foi informado por 78,1% (293/375) das mulheres. Quanto ao tipo de método utilizado, foi observado que 21,2% (62/293) das mulheres referiram o uso do preservativo pelo parceiro, enquanto 24,6% (72/293) referiram o uso de métodos anticoncepcionais hormonais (pílula e injetável) e 16% (47/293) tinham sido submetidas à ligadura tubária.

Tabela 3. Distribuição das mulheres estudadas segundo história de condilomas anogenitais e perfil reprodutivo. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Características	n	%
• História de condilomas anogenitais		
Sim	68	18,1
Não	307	81,9
Total	375	100,0
• Número de gestações		
Nenhuma	67	17,9
Uma	86	22,9
Duas	88	23,5
Três	68	18,1
Mais de três	66	17,6
Total	375	100,0
• Contracepção		
Sim	293	78,1
Não	82	21,9
Total	375	100,0
• Método contraceptivo atual		
Preservativo masculino	62	21,2
Pílula	56	19,1
Ligadura tubária	47	16,0
Injetável	16	5,5
DIU	8	2,7
Outros	104	35,5
Total	293	100,0

5.2 Resultados da anuscopia, citologia anal e biópsia anal

5.2.1 Anuscopia

Todas as 375 mulheres participantes do estudo foram submetidas à realização do exame anuscópico que, em 259 (69,1%) delas, apresentou aspecto normal. Os resultados anuscópicos foram considerados anormais na presença de lesões condilomatosas ou de modificações do epitélio anal após aplicação do ácido acético e do lugol, em 116 mulheres, e caracterizaram-se por: 70 alterações acetobranças sugestivas de metaplasia (Figura 8); 16 lesões condilomatosas (Figuras 9A e B); 13 EAB com pontilhado fino (Figura 10); sete EAB denso com erosão; seis EAB com pontilhado grosseiro; três EAB micropapilar e um EAB denso com pontilhado grosseiro e mosaico (Figura 11).

A tabela 4 apresenta a distribuição das características anuscópicas anormais.

Tabela 4. Distribuição das mulheres estudadas segundo os aspectos anuscópicos anormais. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Achados anuscópicos anormais	n	%
Alterações acetobranças sugestivas de metaplasia	70	60,3
Condiloma	16	13,8
EAB plano com pontilhado fino	13	11,2
EAB denso com erosão	7	6,0
EAB denso com pontilhado grosseiro	6	5,2
EAB micropapilar	3	2,6
EAB denso com pontilhado grosseiro e mosaico	1	0,9
TOTAL	116	100,0



Figura 8. Epitélio metaplásico - JEC



Figura 9. Condilomas intra-anais



Figura 10. EAB plano

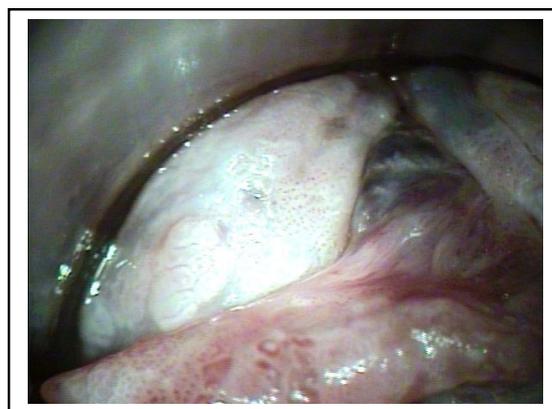


Figura 11. EAB denso, pontilhado em fundo branco e mosaico

5.2.2 Citologia anal

Todas as 375 mulheres foram submetidas à coleta da citologia anal e, em 90,4% (339/375), o resultado foi considerado normal. Os esfregaços citológicos foram classificados como: negativo para malignidade, normais, (Figura 12) e considerados anormais se o resultado era classificado como ASCUS (Figura 13), LSIL (Figura 14), HSIL (Figura 15) ou carcinoma de células escamosas. A citologia anal foi considerada anormal em 9,6% (36/375) das mulheres, sendo que 55,6% (20/36) desses resultados anormais corresponderam a lesões de baixo grau, com uma prevalência no grupo do estudo de 5,3% (20/375). As citologias classificadas como ASCUS (12/36) representaram 33,3% das citologias anormais e 3,2% do grupo estudado. As lesões consideradas como de alto grau representaram 11,1% (4/36) dos esfregaços anormais e 1,1% do total do grupo (Gráfico 1). Dentre estas 36 mulheres que tiveram resultado citológico anormal, todas receberam indicação de realização de biópsia anal, sendo que cinco não aceitaram. Estas apresentavam as seguintes alterações: HSIL (uma), LSIL (três), e ASCUS (uma).

Nas 37 mulheres que apresentavam imunossupressão (por uso de medicação ou por doença), foram diagnosticadas nove destas alterações citológicas anormais já citadas. Detalhando os resultados nesse grupo, observou-se que dentre as 11 mulheres positivas ao HIV, três apresentaram LSIL e uma, HSIL. As duas mulheres transplantadas tiveram resultado citológico de LSIL e HSIL. Dentre as 24 mulheres com LES, apenas três apresentaram citologia anal anormal, todas com diagnóstico de LSIL.

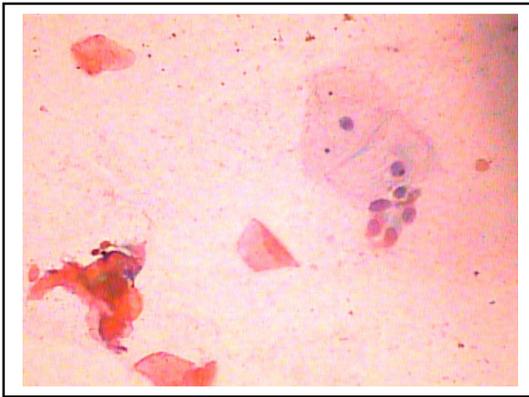


Figura 12. Esfregaço citológico anal normal: células escamosas, glandulares e escamas córneas. Papanicolaou. 10X

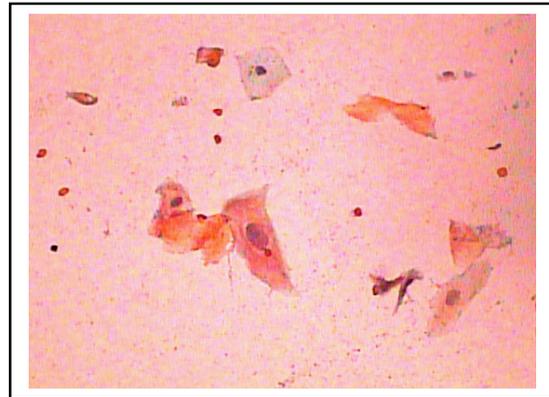


Figura 13. ASCUS: binucleação, cariomegalia, halo perinuclear (sem coilocitose). Papanicolaou. 10X

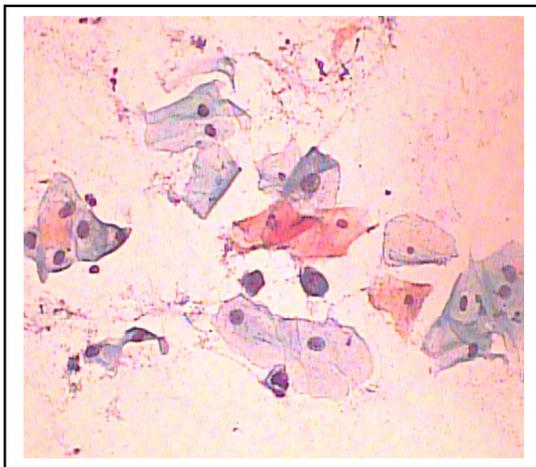


Figura 14. LSIL: binucleação, cariomegalia, cariopicnose, relação núcleo/citoplasma aumentada e coilocitose Papanicolaou. 10X



Figura 15. HSIL: Relação núcleo/citoplasma muito aumentada, cromatina granular com irregularidade do contorno do núcleo. Papanicolaou. 40X

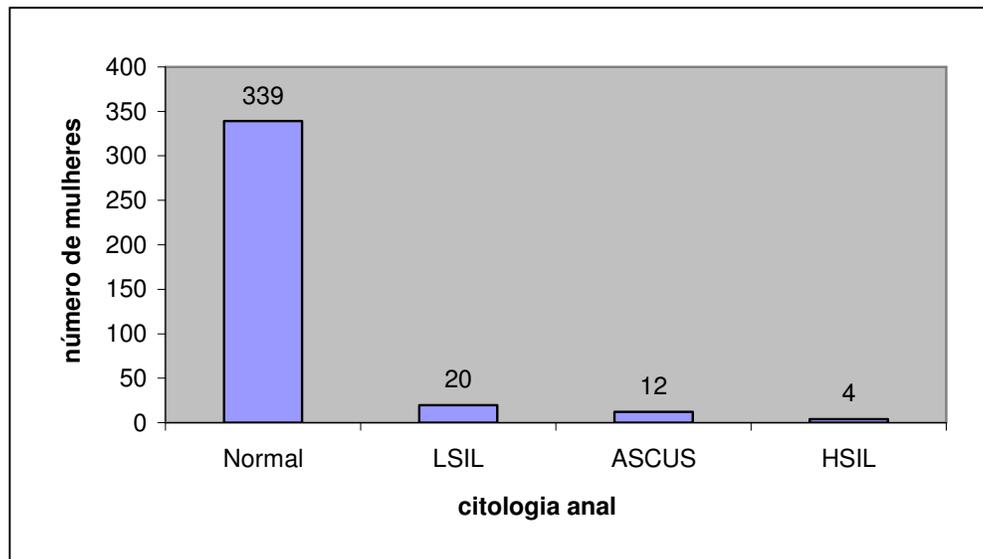


Gráfico 1. Distribuição das mulheres estudadas segundo os resultados citológicos anais. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

5.2.3 Biópsia anal

A biópsia anal foi realizada em 51 mulheres: em 31, por indicação decorrente de alterações citológicas anais, a maioria na presença de lesões anuscópicas e, em 20, por anormalidades observadas exclusivamente à anoscopia. O resultado dos exames histológicos foi considerado anormal em 32 dos espécimes examinados, e em 19, o resultado correspondeu a exame normal ou processo inflamatório.

5.2.3.1 Biópsia anal realizada por alteração anuscópica exclusiva

Foi observado que, em 32 das mulheres que receberam indicação de biópsia anal durante o exame anuscópico, a citologia anal não apresentava anormalidades. Oito mulheres, nessa situação, recusaram a biópsia e quatro não compareceram ao Serviço de Coloproctologia para agendamento no bloco cirúrgico.

Dentre as oito mulheres que recusaram a biópsia, seis apresentavam EAB com pontilhado fino, uma apresentava EAB com pontilhado grosseiro e outra, condilomas intra-anais.

Das 20 mulheres que foram submetidas à biópsia, por apresentarem alterações anuscópicas e citologia anal normal, foram identificados os seguintes resultados histológicos: quatro exames normais (Figuras 16A e B), dez lesões de baixo grau (sete condilomas - Figuras 17 e 18 - e três NIA 1), uma lesão de alto grau (NIA 2) e cinco processos inflamatórios. Dentre elas, apenas três apresentavam imunossupressão. Uma participante com LES apresentou resultado de biópsia anal normal, e duas soropositivas ao HIV apresentaram diagnósticos histológicos de LSIL (um condiloma e uma NIA1).

Os achados anuscópicos de EAB leve, com pontilhado fino, difuso ou um pouco elevado, foram relacionados aos resultados histológicos normais. O aspecto anuscópico de EAB leve, circunscrito, também com aspecto sobrelevado, correspondeu aos cinco resultados histológicos de processo inflamatório. A presença de lesões espiculares e EAB plano, além de lesões vegetantes características de condilomas, apresentaram resultados de NIA 1 (três) e condilomas (sete).

A anosscopia de EAB micropapilar associado à lesão condilomatosa foi relacionada a um diagnóstico histológico de NIA 2 e condiloma.

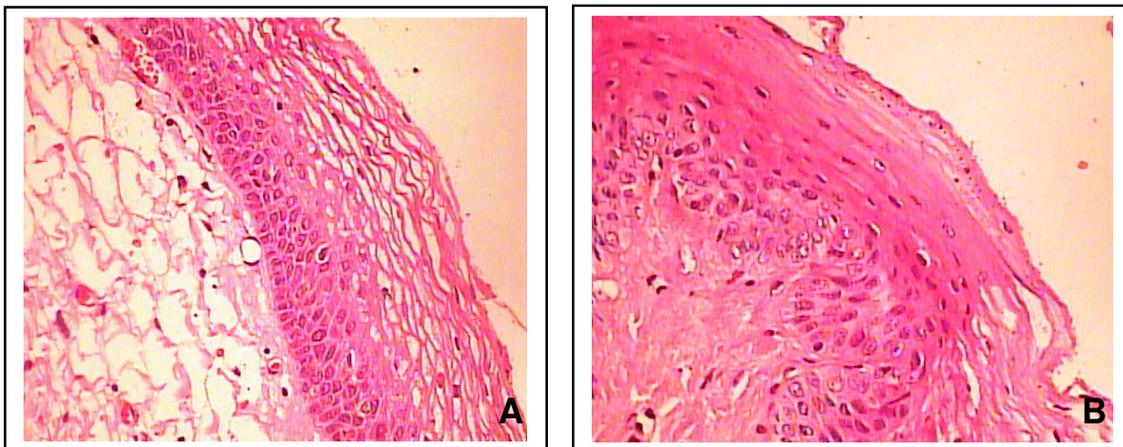


Figura 16. Epitélio do canal anal normal. Polaridade conservada. H-E



Figura 17. Condiloma. H-E

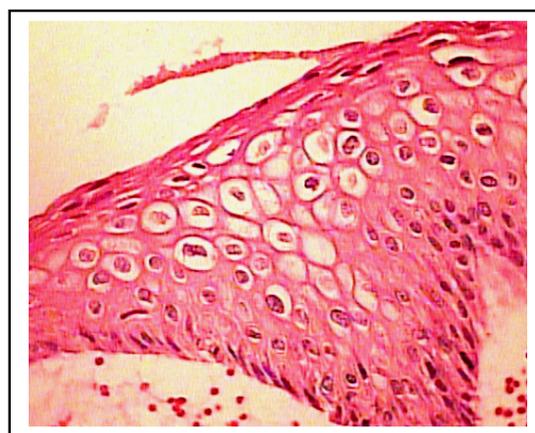


Figura 18. Condiloma com coilocitose. H-E

5.2.3.2 Biópsia anal realizada por citologia anal anormal

A biópsia anal foi realizada em 31 das 36 mulheres que apresentavam citologia anal anormal. Entre estas mulheres, 24 apresentavam concomitantemente alterações à anoscopia, sendo que, em sete, os aspectos anoscópicos observados no primeiro exame foram classificados como normais.

Das 17 mulheres com diagnóstico de LSIL na citologia anal submetidas à biópsia, duas apresentaram resultado normal, dez tiveram diagnóstico histológico de baixo grau (quatro condilomas e seis NIA 1- Figuras 19A e B), quatro foram consideradas histologicamente como alto grau (dois NIA 2 - Figuras 20A e B; dois NIA 3 - Figuras 21A e B) e um foi relacionado a processo inflamatório.

Entre as 12 mulheres com diagnóstico de ASCUS, apenas uma não realizou a biópsia anal. Dentre as mulheres submetidas à biópsia, quatro apresentaram resultado da biópsia normal, duas tiveram diagnóstico de LSIL (um condiloma e um NIA 1); duas apresentaram HSIL (NIA 2) e três, processos inflamatórios.

Dentre as quatro mulheres que apresentaram citologia de HSIL, três fizeram a biópsia anal, duas apresentaram resultado histológico de LSIL (NIA 1) e uma, carcinoma invasor (Figuras 22A e B).

Dentre estas 31 mulheres que fizeram biópsia anal por apresentarem citologia anal anormal, três eram soropositivas ao HIV, cujo diagnóstico citológico de LSIL foi confirmado na biópsia em duas e, em uma, o diagnóstico histológico foi HSIL (NIA 2); das pacientes com LES, três apresentaram LSIL na citologia anal e houve diagnóstico histológico correspondente em duas (NIA 1), enquanto uma apresentou NIA 3 à biópsia; as duas mulheres submetidas a transplante de órgãos tiveram citologia de LSIL e HSIL que apresentou correspondência diagnóstica no exame histológico.

As alterações citológicas identificadas nas sete mulheres que não apresentaram achados anoscópicos sugestivos de lesão anal, apenas discreto acetobranqueamento, compreenderam as seguintes, incluídas entre as 31 apresentadas: quatro LSIL com resultados de biópsia normal (um), processo inflamatório (um) e dois NIA1; três ASCUS que corresponderam a um resultado de processo inflamatório e dois NIA2.

A tabela 5 apresenta os resultados citológicos e histológicos anais quanto ao grau das anormalidades observadas.

Tabela 5. Descrição dos resultados citológicos e histológicos anais quanto ao número e percentual do grau das anormalidades. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Citologia anal	Biópsia anal																			
	Normal		Condiloma		NIA 1		NIA 2		NIA 3		Inflamação		Carcinoma invasor		Recusa		Não realizada		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	4	1,2	7	2,1	3	0,9	1	0,3	-		5	1,5	-		8	2,3	311	91,7	339	100,0
LSIL	2	10,0	4	20,0	6	30,0	2	10,0	2	10,0	1	5,0	-		3	15,0	-		20	100,0
HSIL	-		-		2	50,0	-		-		-		1	25,0	1	25,0	-		4	100,0
ASCUS	4	33,4	1	8,3	1	8,3	2	16,7	-		3	25,0	-		1	8,3	-		12	100,0
TOTAL	10	2,7	12	3,2	12	3,2	5	1,3	2	0,5	9	2,4	1	0,3	13	3,5	311	82,9	375	100,0

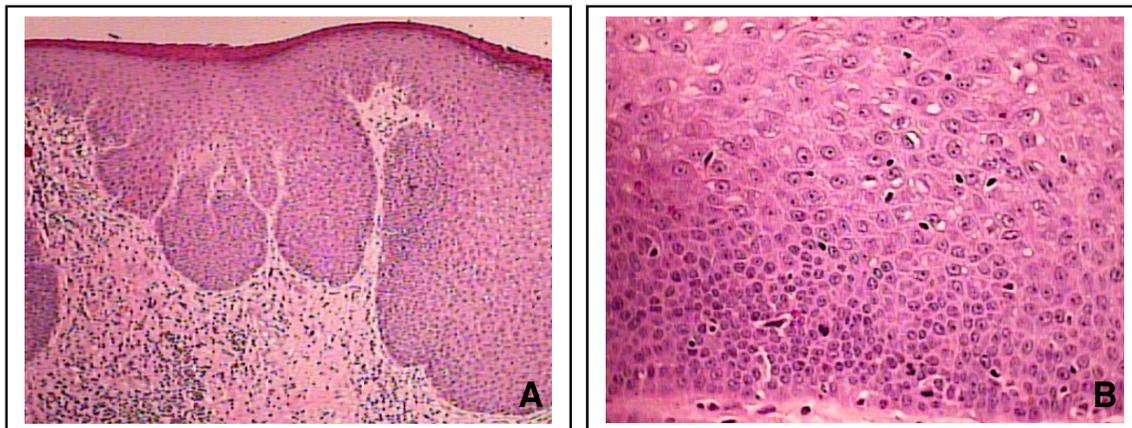


Figura 19. NIA 1: A) Substituição do 1/3 inferior do epitélio por células imaturas; B) Atipia da camada basal; coilocitos. H-E

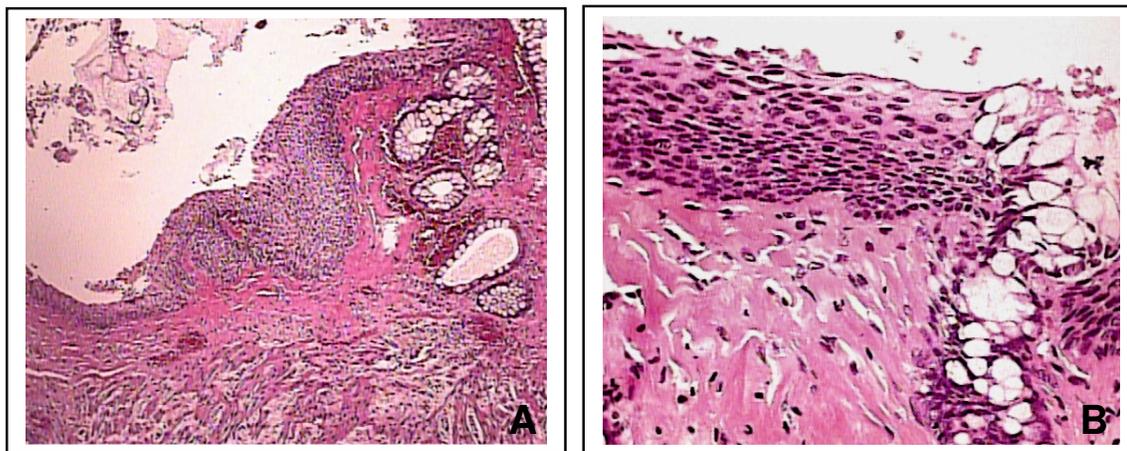


Figura 20. NIA 2: A) Substituição de 2/3 do epitélio por células imaturas; observa-se o limite com epitélio glandular; B) Detalhe da zona de transformação. H-E

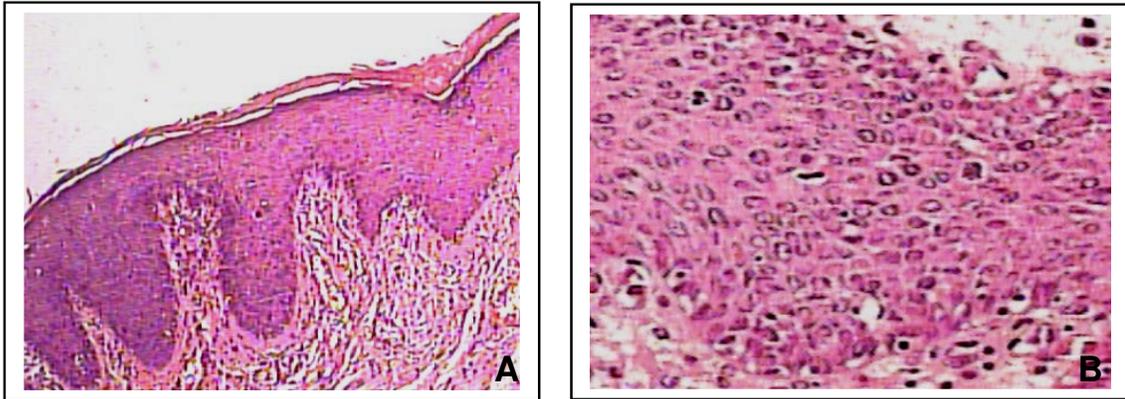


Figura 21. NIA 3: Substituição da maior parte do epitélio por células imaturas com relação núcleo citoplasma muito aumentada. H-E

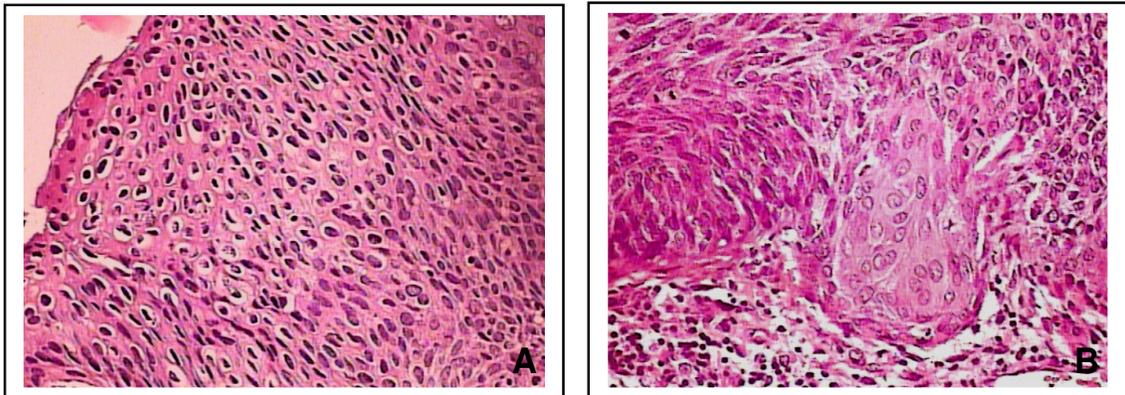


Figura 22. Carcinoma escamoso anal microinvasor: Perda completa da polaridade; disrupção da membrana basal. H-E

5.3 Concordância entre a anuscopia, citologia anal e biópsia anal

Foi identificado que, em 252 mulheres, tanto a anuscopia quanto a citologia anal não apresentaram quaisquer anormalidades. A ocorrência concomitante de alterações citológicas anais e de alterações anuscópicas foi observada em 29 mulheres das 116 com anuscopia anormal. Esta associação apresentou significância estatística com um valor de $p < 0,001$. O índice *Kappa*, calculado para avaliar a concordância destes exames entre si, foi de 0,27, sugerindo uma concordância sofrível.

A tabela 6 apresenta a concordância entre os resultados da anuscopia e da citologia anal.

Tabela 6. Concordância entre os resultados da citologia anal e a anuscopia. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005

	Citologia Anal						Valor de p	Concordância		
	Anormal		Normal		Total			Observada	<i>Kappa</i> (IC 95%)	
	n	%	n	%	n	%				
Anuscopia										
Anormal	29	25,0	87	75,0	116	100,0				
Normal	7	2,7	252	97,3	259	100,0	$p^{(1)} < 0,001$	281	74,9	0,27 (0,18 - 0,37)
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0				

(1) – Através do teste Z para o Kappa

A avaliação dos exames anuscópicos e citológicos anais com os resultados das biópsias anais em uma subamostra de 51 mulheres, encontra-se na tabela 7. Esta tabela mostra que, em 63,6% (24/44) das mulheres com anuscopia anormal, os resultados histológicos também foram anormais. Esta associação não foi significativa e o *Kappa* = 0,04 indica que houve uma concordância pobre.

Quanto às citologias anais anormais, 67,7% (21/31) tiveram resultados correspondentes de biópsias anormais. O *Kappa* obtido, de 0,36, indica uma concordância fraca.

Tabela 7. Concordância entre os resultados da citologia anal e a anoscopia com a biópsia anal. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005

Variável	Biópsia Anal				Total	Valor de p	Concordância			
	Anormal	Normal	n	%			Observada	Kappa (IC 95%)		
	n	%	n	%	n	%	n	%		
•Anuscopia										
Anormal	28	63,6	16	36,4	44	100,0	p = 1,000	31	60,8	0,04 (-0,19 - 0,27)
Normal	4	57,1	3	42,9	7	100,0				
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0				
•Citologia anal										
Anormal	21	67,7	10	32,3	31	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,358	30	58,8	0,13 (-0,14 - 0,40)
Normal	11	55,0	9	45,0	20	100,0				
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0				

(1) – Através do teste Z para o Kappa.

5.4 Resultados da colposcopia, citologia cervical e biópsia cervical

5.4.1 Colposcopia e citologia cervical

Na tabela 8, encontra-se a distribuição das mulheres segundo os resultados da colposcopia, citologia e biópsia cervical.

Todas as 375 mulheres do estudo foram submetidas à colposcopia e coleta da citologia cervical. Os exames colposcópicos anormais foram identificados em 36,5% das mulheres (137/375). O diagnóstico de citologia cervical anormal ocorreu em 20,0% do total das mulheres (75/375). As lesões de baixo grau corresponderam a 38,7% (29/75) desses resultados anormais e a 7,7% (29/375) do grupo do estudo; as lesões de alto grau foram um pouco mais freqüentes (32/75), compreendendo 42,7% das citologias cervicais anormais e 8,5% do grupo do estudo. O diagnóstico de ASCUS foi o menos freqüente (13/75), com um percentual de 17,3% dentre as anormalidades citológicas cervicais e de 3,5% no grupo do estudo (Gráfico 2). Foi identificado um caso de citologia compatível com carcinoma de células escamosas (0,3%).

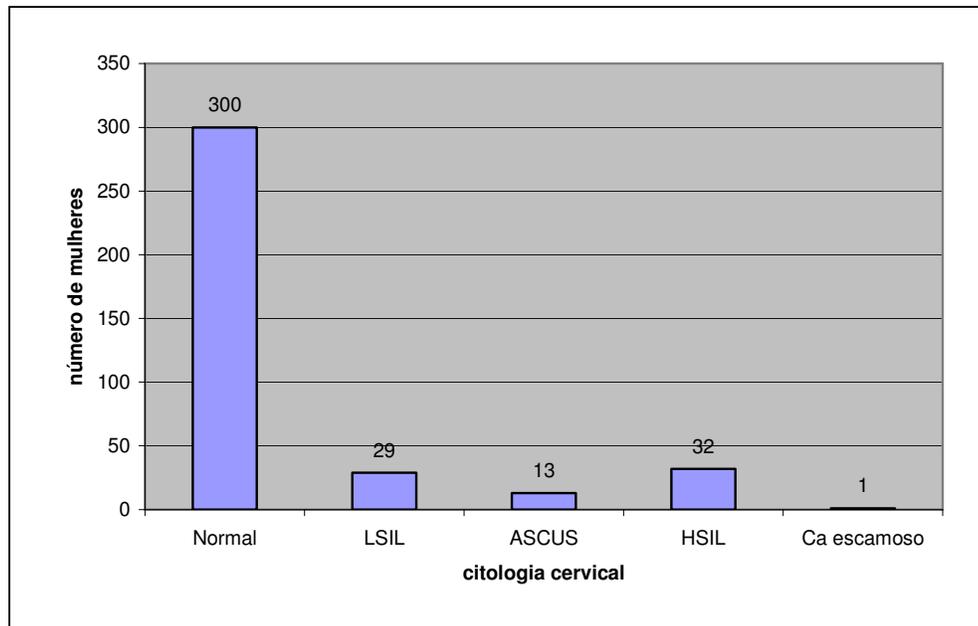


Gráfico 2. Distribuição das mulheres estudadas segundo os resultados citológicos cervicais. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Das 37 mulheres com imunossupressão, dez apresentaram citologia cervical anormal. Detalhando os resultados nesse grupo, foi observado que entre as 11 soropositivas ao HIV, duas apresentaram ASCUS e quatro, LSIL; uma das mulheres submetidas a transplante de órgãos apresentou ASCUS; das 24 mulheres com LES, duas apresentaram HSIL e uma, LSIL.

5.4.2 Biópsia cervical

Foram realizadas 65 biópsias cervicais: 52 por anormalidades citológicas e 13 por colposcopia sugestiva de lesão de alto grau. Dentre as 75 mulheres que apresentaram citologia cervical anormal, 52 foram submetidas à biópsia do colo do útero. Dentre as mulheres com alterações colposcópicas, 13 foram submetidas à biópsia. Seis espécimes foram diagnosticados como normais, quatro como LSIL (NIC 1) e três como HSIL (dois NIC 2 e um NIC 3).

Das 29 mulheres com LSIL, 17 não foram submetidas à biópsia. Entre as 12 que a realizaram, quatro tiveram diagnóstico histológico normal; seis tiveram o

diagnóstico de LSIL confirmado (três condilomas e três NIC 1) e duas receberam diagnóstico de HSIL (dois NIC 2).

Dentre as 13 mulheres com diagnóstico de ASCUS, sete realizaram a biópsia. Os resultados histológicos foram os seguintes: normal em uma mulher, LSIL (NIC 1) em duas e HSIL em outras quatro (três NIC 2 e um NIC 3).

Todas as 32 mulheres que apresentaram citologia cervical de HSIL foram submetidas à biópsia, que apresentou os seguintes resultados: dois espécimes foram diagnosticados como carcinoma cervical escamoso invasivo; em outros dois, LSIL (NIC 1) e, em 28, foi confirmado o diagnóstico de HSIL (15 NIC 2 e 13 NIC 3). O resultado citológico de carcinoma cervical escamoso foi confirmado à biópsia.

Dentre estas mulheres que foram submetidas à biópsia cervical por apresentarem citologia cervical anormal, cinco eram imunodeprimidas. Duas eram soropositivas ao HIV, com diagnóstico citológico de LSIL e ASCUS e resultado histológico de exame normal e NIC 3, respectivamente. Uma das mulheres transplantadas apresentou ASCUS e biópsia cervical de NIC 1. Duas mulheres com LES tinham citologia de HSIL, que foi confirmado à biópsia.

Tabela 8. Distribuição das mulheres estudadas segundo os resultados da colposcopia, citologia e biópsia cervical SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Exame	n	%
• Colposcopia		
Anormal	137	36,5
Normal	238	63,5
Total	375	100,0
• Citologia cervical		
Normal	300	80,0
LSIL	29	7,7
HSIL	32	8,5
ASCUS	13	3,5
Carcinoma de células escamosas	1	0,3
Total	375	100,0
• Biópsia cervical		
Normal	11	16,9
LSIL (condiloma + NIC 1)	14	21,5
HSIL (NIC 2 e NIC 3)	37	57,0
Carcinoma invasor	3	4,6
Total	65	100,0

5.5 Associação entre os resultados citológicos e histológicos cervicais e anais

5.5.1 Citologia Cervical e citologia anal

Os dados relacionados ao grau das anormalidades citológicas cervicais e anais encontram-se na tabela 9.

Todas as 375 mulheres foram submetidas à colheita dos exames citológicos cervicais e anais. Em 74,9% (281/375), os resultados foram concordantes em relação à normalidade citológica. Dentre as mulheres que apresentaram citologia cervical normal, seis tiveram diagnóstico citológico anal de LSIL, três de HSIL e dez de ASCUS. Entre as 29 mulheres com LSIL cervical, apenas cinco apresentaram LSIL anal, enquanto que, nas demais, a citologia anal foi normal. Dentre as 32 mulheres com HSIL cervical, 23 tiveram citologia anal normal, sete apresentaram LSIL anal e duas, ASCUS. A mulher que apresentava carcinoma de células escamosas à citologia, apresentou citologia anal normal.

Das 13 mulheres que apresentaram ASCUS na citologia cervical, 10 tinham citologia anal normal e duas, LSIL. Apenas uma mulher apresentou HSIL anal em presença de ASCUS cervical.

Tabela 9. Distribuição dos resultados dos exames citológicos cervicais e anais quanto ao grau da anormalidade citológica. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Citologia cervical	Citologia anal									
	Normal		LSIL		HSIL		ASCUS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	281	74,9	6	1,6	3	0,8	10	2,7	300	80,0
LSIL	24	6,4	5	1,3	-	-	-	-	29	7,7
HSIL	23	6,1	7	1,9	-	-	2	0,5	32	8,5
ASCUS	10	2,7	2	0,5	1	0,3	-	-	13	3,5
Carcinoma de células escamosas	1	0,3	-	-	-	-	-	-	1	0,3
Total	339	90,4	20	5,3	4	1,1	12	3,2	375	100,0

5.5.2 Biópsia cervical e biópsia anal

A biópsia cervical foi realizada em 65 mulheres, enquanto 51 foram submetidas à biópsia anal. Dentre as que fizeram biópsia cervical, 34 também receberam indicação de biópsia anal (por alteração anuscópica ou resultado citológico anormal). Entretanto, a realização concomitante de biópsia cervical e anal ocorreu apenas em 23 mulheres, uma vez que cinco não aceitaram a biópsia anal e seis não compareceram na data agendada.

Os resultados das biópsias cervicais e anais no grupo destas 23 mulheres foram os seguintes:

- nas três mulheres com biópsia cervical normal, o resultado da biópsia anal também foi normal;
- as seis mulheres com NIC 1 apresentaram: um resultado de biópsia normal, quatro NIA 1 e um NIA 2;
- as oito mulheres com NIC 2 apresentaram: um resultado de biópsia normal, cinco NIA 1 e dois NIA 2;
- as quatro mulheres com NIC 3 apresentaram: um resultado de biópsia normal e três NIA 1;
- duas mulheres com carcinoma escamoso cervical apresentaram à biópsia anal, um resultado normal e um NIA 3.

Foi observado que, em 28 mulheres, ocorreu a realização da biópsia anal na ausência de lesão cervical. Os diagnósticos histológicos foram os seguintes: 12 resultados normais, seis NIA 1, seis condilomas, dois NIA 2, um NIA 3 e um carcinoma invasor.

5.6 Características das mulheres estudadas em relação aos resultados da anuscopia

A lesão anal sugerida pelos achados anuscópicos anormais foi analisada com as variáveis demográficas, sócio-econômicas, tabagismo, imunossupressão, perfil reprodutivo e resultado citológico cervical.

Na tabela 10, observa-se que o percentual de anuscopias anormais, sugerindo a presença de lesão anal, foi um pouco mais elevado nas mulheres entre os 31 e 50 anos (32,8%) do que nas de faixa etária menor (28,7%).

Observa-se também que as mulheres fumantes juntamente com as ex-fumantes apresentaram um percentual de anoscopia sugestiva de lesão anal de 39,3% e 42,4%, respectivamente, comparadas com as não fumantes, mostrando uma associação significativa ($p= 0,01$).

O percentual de mulheres com imunossupressão que apresentou anoscopia sugestiva de lesão anal foi de 62,2%, sendo esse resultado estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

O uso de anticoncepção hormonal foi referido por 72 mulheres. Dentre estas, 20,8% apresentavam lesão anal sugerida pela anoscopia, e 33,3% (101/303) das que não utilizavam esse método anticonceptivo apresentavam aspectos anoscópicos normais. Esta associação foi estatisticamente significativa ($p= 0,039$).

Entre as mulheres que apresentaram citologia cervical anormal, 46,7% apresentavam anoscopias sugestivas de lesão anal, e nas mulheres com citologia cervical normal, esse percentual foi de 27%, mostrando uma associação estatisticamente significativa ($p= 0,001$).

O estado civil, a escolaridade, a faixa etária, a renda pessoal e o número de gestações não apresentaram diferenças estatisticamente significantes quanto à ocorrência de lesões anais sugeridas pela anoscopia.

Tabela 10. Avaliação da ocorrência da lesão anal sugerida pela anoscopia em relação às características demográficas, sócio-econômicas, tabagismo, estado de imunossupressão, perfil reprodutivo e citologia cervical. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Variável	Lesão anal				TOTAL		Valor de p	OR (IC 95,0%)
	Presente		Ausente		n	%		
	n	%	n	%	n	%		
• Faixa Etária								
15 a 30	49	28,7	122	71,3	171	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,382	1,00 1,22 (0,78 - 1,89)
31 a 50	67	32,8	137	67,2	204	100,0		
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		
• Estado Civil								
Casada/Unida	64	30,9	143	69,1	207	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,994	1,00 1,00 (0,64 - 1,56)
Solteira/Viúva/Divorciada	52	31,0	116	69,0	168	100,0		
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		
• Escolaridade								
Até o fundamental	69	33,0	140	67,0	209	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,328	1,25 (0,80 - 1,95) 1,00
Médio ao superior	47	28,3	119	71,7	166	100,0		
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		
• Renda pessoal (salários mínimos)								
Não trabalha	61	30,2	141	69,8	202	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,694	1,00 1,16 (0,72 - 1,85) 0,85 (0,40 - 1,80)
Até um	44	33,3	88	66,7	132	100,0		
Mais de um	11	26,8	30	72,2	41	100,0		
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		
• Tabagismo								
Fumante	24	39,3	37	60,7	61	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,010*	1,86 (1,04 - 3,35) 2,12 (1,20 - 3,73) 1,00
Ex-fumante	28	42,4	38	57,6	66	100,0		
Nunca fumou	64	25,8	184	74,2	248	100,0		
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		
• Imunossupressão								
Sim	23	62,2	14	37,8	37	100,0	p ⁽¹⁾ < 0,001*	4,33 (2,14 - 8,77) 1,00
Não	93	27,5	245	72,5	338	100,0		
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		
• Anticoncepção hormonal								
Sim	15	20,8	57	79,2	72	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,039*	1,00 1,90 (1,02 - 3,52)
Não	101	33,3	202	66,7	303	100,0		
Grupo total	116	100,0	259	69,1	375	100,0		
• Número de gestações								
Uma	47	30,7	106	69,3	153	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,941	1,00 1,02 (0,65 - 1,59)
Duas ou mais	69	31,1	153	68,9	222	100,0		
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		
• Citologia cervical								
Anormal	35	46,7	40	53,3	75	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,001*	2,37 (1,40 - 3,98) 1,00
Normal	81	27,0	219	73,0	300	100,0		
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		

(*) – Associação significante a 5,0%.

(1) – Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

Na tabela 11, verifica-se a ocorrência de lesão anal, sugerida pela anoscopia, em relação às características do comportamento sexual das mulheres e à história de condilomas anogenitais.

As mulheres que iniciaram a relação sexual vaginal entre os 10 e os 14 anos e as que iniciaram a relação anal entre os 12 e os 29 anos apresentaram um percentual mais elevado de anoscopias sugestivas de lesões anais, em comparação com as que iniciaram essas atividades sexuais em idade um pouco superior. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre esses resultados.

Observa-se que as mulheres que referiam a prática da relação sexual anal apresentaram um percentual mais elevado de anoscopias sugestivas de lesões anais 36,2%, comparado ao percentual de 24,4% obtido entre as que não referiam essa atividade sexual. Essa associação foi estatisticamente significativa ($p=0,014$).

Dentre as mulheres que informavam que o parceiro não usava o preservativo na relação anal, 36,4% apresentavam aspectos anuscópicos sugestivos de lesão anal. Essa associação foi estatisticamente significativa ($p=0,048$).

Entre as mulheres que referiram quatro ou mais parceiros sexuais durante a vida, o percentual de anoscopias anormais foi de 40%, e de 25,2% nas que referiram dois a três parceiros. Não foram identificadas associações estatisticamente significantes entre estas características e os achados anuscópicos sugestivos de lesão anal.

Nas mulheres com história de condilomas anogenitais, o percentual de anoscopias anormais foi de 39,7%, enquanto nas que não referiam este antecedente foi de 29,0%. Essa associação não mostrou significância estatística ($p=0,084$).

Tabela 11. Avaliação da ocorrência da lesão anal sugerida pela anoscopia em relação às características do comportamento sexual e história de condilomas anogenitais. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Variável	Lesão anal				TOTAL		Valor de p	OR (IC 95,0%)
	Presente		Ausente					
	n	%	n	%	n	%		
• Idade da primeira relação sexual (em anos)								
10 a 14	23	34,8	43	65,2	66	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,705	1,34 (0,67-2,67)
15 a 19	69	30,7	156	69,3	225	100,0		1,10 (0,64-1,92)
20 ou mais	24	28,6	60	71,4	84	100,0		1,00
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		
• Relação sexual anal								
Sim	75	36,2	132	63,8	207	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,014*	1,76 (1,12-2,77)
Não	41	24,4	127	75,6	168	100,0		1,00
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		
• Idade da primeira relação sexual anal (em anos)								
Não teve relação anal	71	28,9	175	71,1	246	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,232	1,27 (0,52-3,12)
12 a 19	15	33,3	30	66,7	45	100,0		1,57 (0,55-4,55)
20 a 29	23	41,8	32	58,5	55	100,0		2,26 (0,83-6,17)
30 ou mais	7	24,1	22	75,9	29	100,0		1,00
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		
• Uso de preservativo na relação sexual anal								
Não teve relação anal	41	24,4	127	75,6	168	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,048*	0,56 (0,35-0,90)
Usa	12	35,3	22	64,7	34	100,0		0,95 (0,44-2,05)
Não usa	63	36,4	110	69,1	173	100,0		1,00
Grupo Total	116	30,9	259	100,0	375	100,0		
• Número de parceiros durante os últimos 12 meses								
Até um	105	31,3	231	68,8	336	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,697	1,16 (0,56-2,41)
Dois ou mais	11	28,2	28	71,8	39	100,0		1,00
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		
• Número de parceiros durante a vida								
Um	45	29,6	107	70,4	152	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,053	1,00
Dois ou três	31	25,2	92	74,8	123	100,0		0,80 (0,47-1,37)
Quatro ou mais	40	40,0	60	60,0	100	100,0		1,58 (0,93-2,69)
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		
• História de condilomas anogenitais								
Sim	27	39,7	41	60,3	68	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,084	1,61 (0,94-2,78)
Não	89	29,0	218	71,0	307	100,0		1,00
Grupo Total	116	30,9	259	69,1	375	100,0		

(*) – Associação significativa a 5,0%.

(1) – Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

5.6.1 Análise multivariada da associação entre a identificação da lesão anal pela anoscopia e as características das mulheres estudadas

Na tabela 12, analisam-se os resultados da regressão logística para as variáveis que mostraram associação estatisticamente significativa com a presença da lesão anal sugerida pela anoscopia.

Destaca-se que, entre as variáveis para as quais foi realizada uma análise univariada com a anoscopia, foram incluídas no modelo inicial as que apresentaram associação com significância até 20% ($p \leq 0,20$): tabagismo, imunossupressão, anticoncepção hormonal, citologia cervical, relação sexual anal, história de condilomas anogenitais, uso do preservativo na relação anal, número de parceiros durante a vida e idade da primeira relação sexual anal.

Da análise multivariada, destaca-se que: das quatro variáveis mantidas no modelo, número de parceiros durante a vida, história de condilomas anogenitais, tabagismo e relação sexual anal, estas duas últimas foram significantes ao nível de 5,0%. Para as mulheres fumantes, foi observado: OR 1,76 (IC 95% 0,95-3,30); para as ex-fumantes, OR 2,21 (IC 95% 1,22-3,98), e nas que referiam relação anal, OR 1,61 (IC 95% 1,01-2,59).

Tabela 12. Análise multivariada da associação entre a lesão anal identificada pela anoscopia e as características das mulheres estudadas. SCTGI-DG/HC-UFPE/ Recife, 2004-2005.

Variável mantida no modelo	OR e IC de 95,0%		Valor de p
	Observada (Do estudo bivariado)	Ajustada (Da regressão logística)	
Constante			p < 0,001*
• Tabagismo			p = 0,018*
Fumante	1,86 (1,04 - 3,35)	1,76 (0,95 - 3,30)	p = 0,075
Ex-fumante	2,12 (1,20 - 3,73)	2,21 (1,22 - 3,98)	p = 0,009*
Nunca fumou	1,00	1,00	
• História de condilomas ano genitais			
Sim	1,61 (0,94 - 2,78)	1,44 (0,89 - 2,49)	p = 0,131
Não	1,00	1,00	
• Número de parceiros durante a vida			p = 0,115
Um	1,00	1,00	
Dois ou três	0,80 (0,47 - 1,37)	0,60 (0,34 - 1,07)	p = 0,082
Quatro ou mais	1,58 (0,93 - 2,69)	1,05 (0,58 - 1,89)	p = 0,871
• Relação sexual anal			
Sim	1,76 (1,12 - 2,77)	1,61 (1,01 - 2,59)	p = 0,048*
Não	1,00	1,00	

(*)- Significância do parâmetro ao nível de 5,0%.

5.7 Características das mulheres estudadas com lesões anais identificadas pela citologia anal

A tabela 13 mostra a análise da associação das características das mulheres com a presença da lesão anal identificada pelo resultado citológico.

Observa-se que as mulheres fumantes e as ex-fumantes apresentaram um percentual de citologia anal anormal de 18% e 16,7%, respectivamente, e entre as que nunca fumaram, esse percentual foi de 5,6%. Essa associação foi estatisticamente significativa ($p= 0,001$).

Foi observado que 24,3% das mulheres com imunossupressão apresentaram citologia anal anormal, enquanto nas que não eram imunodeprimidas, este percentual foi de 8,0%, com uma associação estatisticamente significativa ($p= 0,004$).

Entre as mulheres que referiram duas ou mais gestações, 12,2% apresentaram citologia anal anormal, em comparação ao percentual de 5,9% observado nas que tiveram apenas uma gestação. Essa associação foi estatisticamente significativa ($p= 0,042$).

A ocorrência concomitante de citologia anal anormal e citologia cervical anormal foi observada em 22,7% das mulheres. Entre as que apresentaram citologia cervical normal, o percentual de lesão anal foi de 6,3%. Essa associação foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

As demais características não apresentaram diferenças estatisticamente significantes com os resultados da citologia anal.

Tabela 13. Avaliação da ocorrência da lesão anal identificada pela citologia anal em relação às características demográficas, sócio-econômicas, tabagismo, estado de imunossupressão, perfil reprodutivo e citologia cervical. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005

Variável	Lesão anal				TOTAL		Valor de p	OR (IC 95,0%)
	Presente n	%	Ausente n	%				
• Faixa Etária								
15 a 30	14	8,2	157	91,8	171	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,395	1,00
31 a 50	22	10,8	182	89,2	204	100,0		1,36 (0,67 - 2,74)
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Estado Civil								
Casada/Unida	15	7,2	192	92,8	207	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,086	1,00
Solteira/Viúva/ Divorciada	21	12,5	147	87,5	168	100,0		1,83 (0,91 - 3,67)
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Escolaridade								
Até o fundamental	23	11,0	186	89,0	209	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,300	1,46 (0,71 - 2,97)
Médio ao superior	13	7,8	153	92,2	166	100,0		1,00
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Renda Pessoal (salários mínimos)								
Não trabalha	18	8,9	184	91,1	202	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,510	1,00
Até um	12	9,1	120	90,9	132	100,0		1,02 (0,48 - 2,20)
Mais de um	6	14,6	35	85,4	41	100,0		1,75 (0,65 - 4,73)
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Tabagismo								
Fumante	11	18,0	50	82,0	61	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,001*	3,68 (1,58 - 8,57)
Ex-fumante	11	16,7	55	83,3	66	100,0		3,34 (1,44 - 7,76)
Nunca fumou	14	5,6	234	94,4	248	100,0		1,00
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Imunossupressão								
Sim	9	24,3	28	75,7	37	100,0	p ⁽²⁾ = 0,004*	3,70 (1,59 - 8,64)
Não	27	8,0	311	92,0	338	100,0		1,00
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Anticoncepção hormonal								
Sim	5	6,9	67	93,1	72	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,395	1,00
Não	31	10,2	272	98,8	303	100,0		1,53 (0,57 - 4,08)
Grupo total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Número de gestações								
Uma	9	5,9	144	94,1	153	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,042*	1,00
Duas ou mais	27	12,2	195	87,8	222	100,0		2,21 (1,01 - 4,85)
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Citologia Cervical								
Anormal	17	22,7	58	77,3	75	100,0	p ⁽¹⁾ < 0,001*	4,34 (2,13 - 8,84)
Normal	19	6,3	281	93,7	300	100,0		1,00
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		

(*) – Associação significativa a 5,0%.

(1) – Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2) – Através do teste exato de Fisher.

Na tabela 14, observa-se a ocorrência da lesão anal identificada pela citologia em relação ao comportamento sexual e à história de condilomas anogenitais.

A referência à prática da relação sexual anal não mostrou um maior percentual de lesão citológica anal, entretanto, 14% das mulheres que referiram o início dessa atividade sexual entre os 12 e os 29 anos apresentaram alteração citológica. Entre as mulheres que informaram terem iniciado a relação anal após os 30 anos, o percentual de citologia anal anormal foi de 6,9%.

Foi observado um percentual de 15% de lesão citológica anal entre as mulheres que informaram quatro ou mais parceiros sexuais durante a vida e de 9,8% entre as que referiram dois a três parceiros sexuais.

Entre as mulheres que referiam história de lesões condilomatosas anogenitais, 22,1% apresentavam citologia anal anormal, enquanto que 6,8% das mulheres sem este antecedente apresentavam anormalidade citológica. Esta associação apresentou significância estatística ($p < 0,001$).

As demais características estudadas não apresentaram associação estatisticamente significativa com a ocorrência da lesão citológica anal.

Tabela 14. Avaliação da ocorrência da lesão anal identificada pela citologia anal em relação às características do comportamento sexual e história de condilomas anogenitais. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Variável	Lesão anal				TOTAL		Valor de p	OR (IC 95%)
	Presente		Ausente		n	%		
	n	%	n	%	n	%		
• Idade da primeira relação sexual (em anos)								
10 a 14	7	10,6	59	89,4	66	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,683	1,54 (0,49 - 4,83)
15 a 19	23	10,2	202	89,9	225	100,0		1,48 (0,58 - 3,77)
20 ou mais	6	7,1	78	92,9	84	100,0		1,00
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Relação sexual anal								
Sim	23	11,1	184	88,9	207	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,270	1,00
Não	13	7,7	155	92,3	168	100,0		1,49 (0,73 - 3,04)
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Idade da primeira relação sexual anal (em anos)								
Não teve relação anal	20	8,1	226	91,9	246	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,170	1,19 (0,26-5,39)
12 a 19	4	8,9	41	91,1	45	100,0		1,31(0,22-7,77)
20 a 29	10	18,2	45	81,8	55	100,0		3,00 (0,61-14,73)
30 ou mais	2	6,9	27	93,1	29	100,0		1,00
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Uso do preservativo na relação sexual anal								
Não teve relação anal	13	7,7	155	92,3	168	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,066	0,82 (0,38-1,77)
Usa	7	20,6	27	79,4	34	100,0		2,54 (0,96- 6,76)
Não usa	16	9,2	157	90,8	173	100,0		1,00
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Número de parceiros durante os últimos 12 meses								
Até um	29	8,6	307	91,4	336	100,0	p ⁽²⁾ = 0,080	1,00
Dois ou mais	7	17,9	32	82,1	39	100,0		2,32 (0,94 - 5,71)
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• Número de parceiros durante a vida								
Um	9	5,9	143	94,1	152	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,057	1,00
Dois ou três	12	9,8	111	90,2	123	100,0		1,72 (0,70 - 4,22)
Quatro ou mais	15	15,0	85	85,0	100	100,0		2,80 (1,18 - 6,68)
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		
• História de condilomas anogenitais								
Sim	15	22,1	53	77,9	68	100,0	p ⁽¹⁾ < 0,001*	3,85 (1,87- 7,96)
Não	21	6,8	286	93,2	307	100,0		1,00
Grupo Total	36	9,6	339	90,4	375	100,0		

(*) – Associação significante a 5,0%.

(1) – Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2) – Através do teste exato de Fisher.

5.7.1 Análise multivariada da associação entre a identificação da lesão anal pela citologia e as características das mulheres estudadas

Na tabela 15, analisam-se os resultados da regressão logística para as variáveis que mostraram associação estatisticamente significativa com a presença da lesão anal pela citologia.

Destaca-se que, entre as variáveis para as quais foi realizada uma análise univariada com citologia anal, foram incluídas no modelo inicial as que apresentaram associação com significância até 20,0% ($p \leq 0,20$): estado civil, tabagismo, história de condilomas anogenitais, imunossupressão, número de parceiros durante a vida, uso do preservativo na relação anal, número de gestações e citologia cervical.

Foram mantidas, no modelo final, as variáveis: estado civil, tabagismo, número de gestações, história de condilomas anogenitais, e citologia cervical. A variável número de parceiros nos últimos 12 meses não foi incluída no modelo, por representar a mesma exposição que o número de parceiros na vida.

Desta tabela destaca-se que, das cinco variáveis mantidas no modelo, estado civil (OR 2,15; IC 95% 1,00-4,61), tabagismo: fumante (OR 2,87; IC 95% 1,18-6,97) e ex-fumante (OR 2,44; IC 95% 1,00-5,95), história de condilomas anogenitais (OR 3,15; IC 95% 1,35-7,36) e citologia cervical anormal (OR 3,25; IC 95% 1,49-7,10), foram significantes ao nível de 5,0%, com o número de gestações apresentando $p=0,053$ (OR 2,36; IC 95% 0,99-3,65).

Tabela 15. Análise multivariada da associação entre a lesão anal identificada pela citologia anal e as características das mulheres estudadas. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Variável mantida no modelo	OR e IC de 95,0%		Valor de p
	Observada (Do estudo bivariado)	Ajustada (Da regressão logística)	
Constante			p < 0,001*
• Estado civil			
Casada/Unida	1,00	1,00	p = 0,049*
Solteira/Viúva/Divorciada	1,83 (0,91 - 3,67)	2,15 (1,00 - 4,61)	
• Tabagismo			p = 0,036*
Fumante	3,68 (1,58 - 8,57)	2,87 (1,18 - 6,97)	p = 0,020*
Ex-fumante	3,34(1,44 - 7,76)	2,44(1,00 - 5,95)	p = 0,050*
Nunca fumou	1,00	1,00	
• História de condilomas anogenitais			
Sim	3,85 (1,87 - 7,96)	3,15 (1,35 - 7,36)	p= 0,008*
Não	1,00	1,00	
• Citologia cervical			
Anormal	4,34 (2,13 - 8,84)	3,25 (1,49 - 7,10)	p = 0,003*
Normal	1,00	1,00	
• Número de gestações			
Uma	1,00	1,00	p = 0,053
Duas ou mais	2,21 (1,01 - 4,85)	2,36 (0,99 - 5,65)	

(*) – Significância do parâmetro ao nível de 5,0%.

5.8 Associação entre os resultados da histologia anal e as características das mulheres estudadas

A biópsia anal foi realizada em apenas 51 mulheres. Na tabela 16, encontram-se os resultados da biópsia anal e as características das mulheres.

Observa-se que 71,4% das mulheres entre os 15 e 30 anos apresentaram biópsia anal anormal, enquanto na faixa etária dos 31 aos 50 anos, esse percentual foi de 56,7%. Entre as mulheres que apresentavam imunossupressão, 90,9% tiveram a lesão anal confirmada histologicamente ($p=0,037$).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as demais características das mulheres e o resultado da biópsia anal.

Tabela 16. Avaliação da ocorrência da lesão anal identificada pela biópsia anal em relação às características demográficas, sócio-econômicas, tabagismo, estado de imunossupressão e perfil reprodutivo. SCTGI-DG/HC-UFPE / Recife, 2004-2005.

Variável	Lesão Anal				TOTAL		Valor de p	OR (IC 95,0%)
	Presente		Ausente		n	%		
	n	%	n	%	n	%		
• Faixa Etária								
15 a 30	15	71,4	6	28,6	21	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,283	1,91 (0,58 - 6,29)
31 a 50	17	56,7	13	43,3	30	100,0		
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• Estado Civil								
Casada/ Unida	13	59,1	9	40,9	22	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,638	1,31 (0,42 - 4,13)
Solteira/Viúva/Divorciada	19	65,5	10	34,5	29	100,0		
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• Escolaridade								
Até o fundamental	19	55,9	15	44,1	34	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,152	2,57 (0,69 - 9,50)
Médio ou superior completo	13	76,5	4	23,5	17	100,0		
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• Renda pessoal (salários mínimos)								
Não trabalha	16	64,0	9	36,0	25	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,324	**
Até um	10	52,6	9	47,4	19	100,0		
Mais de um	6	85,7	1	14,3	7	100,0		
Grupo Total ⁽²⁾	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• Tabagismo								
Fumante	12	66,7	6	33,3	18	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,199	1,14(0,31 - 4,23)
Ex-fumante	6	54,5	5	45,5	11	100,0		
Nunca fumou	14	63,6	8	36,4	22	100,0		
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• Imunossupressão								
Sim	10	90,9	1	9,1	11	100,0	p ⁽²⁾ = 0,037*	**
Não	22	55,0	18	45,0	40	100,0		
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• Anticoncepção hormonal								
Sim	4	66,7	2	33,3	6	100,0	p ⁽²⁾ = 1,000	1,21 (0,20 - 7,36)
Não	28	62,2	17	37,8	45	100,0		
Grupo total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• Número de gestações								
Uma	13	72,2	5	27,8	18	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,301	1,92 (0,55 - 6,63)
Duas ou mais	19	57,6	14	42,4	33	100,0		
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		

(1) – Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

** Não foi possível determinar devido à ocorrência de freqüências muito baixas

A tabela 17 apresenta a associação entre o resultado das biópsias anais com o comportamento sexual das mulheres e a história de condilomas anogenitais.

Em 90% das mulheres com antecedente de condilomas anogenitais, os resultados das biópsias anais foram anormais e, nas mulheres que não tinham essa história, o percentual foi de 42,5% ($p=0,001$). As demais características das mulheres não apresentaram associação estatisticamente significativa com a biópsia anal.

Tabela 17. Avaliação da ocorrência da lesão anal identificada pela biópsia anal em relação às características do comportamento sexual e história condilomas anogenitais. SCTGI-DG/HC-UFPE/ Recife, 2004-2005.

Variável	Lesão anal				TOTAL		Valor de p	OR (IC 95%)
	Presente		Ausente		n	%		
	n	%	n	%	n	%		
• Idade da primeira relação sexual (em anos)								
10 a 14	8	66,7	4	33,3	12	100,0	p ⁽²⁾ = 0,0708	1,00
15 a 19	19	65,5	10	34,5	29	100,0		2,00 (0,36 - 11,23)
20 ou mais	5	50,0	5	50,0	10	100,0		1,90 (0,44 - 8,16)
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• Relação sexual anal								
Sim	22	62,9	13	37,1	35	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,980	1,00
Não	10	62,5	6	37,5	16	100,0		1,01 (0,30 - 3,45)
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• Idade da primeira relação sexual anal (em anos)								
Não teve relação anal	19	65,5	10	34,5	29	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,180	**
12 a 19	2	28,6	5	71,4	7	100,0		
20 a 29	8	66,7	4	33,3	12	100,0		
30 ou mais	3	100,0	-	-	3	100,0		
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• Uso do preservativo na relação sexual anal								
Não teve relação anal	10	62,5	6	37,5	16	100,0	p ⁽²⁾ = 1,000	0,93(0,26 - 3,31)
Usa	4	57,1	3	42,9	7	100,0		0,74(0,14 - 3,99)
Não usa	18	64,3	10	35,7	28	100,0		1,00
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• Número de parceiros durante os últimos 12 meses								
Até um	28	63,6	16	36,4	44	100,0	p ⁽²⁾ = 1,000	1,00
Dois ou mais	4	57,1	3	42,9	7	100,0		1,31 (0,26 - 6,61)
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• Número de parceiros durante a vida								
Um	9	64,3	5	35,7	14	100,0	p ⁽²⁾ = 0,889	1,00
Dois ou três	8	53,3	7	46,7	15	100,0		1,72 (0,70 - 4,22)
Quatro ou mais	15	68,2	7	31,8	22	100,0		2,80 (1,18 - 6,68)
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		
• História de condilomas anogenitais								
Sim	18	90,0	2	10,0	20	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,001*	1,00
Não	14	45,2	17	54,8	31	100,0		10,93(2,16 - 55,39)
Grupo Total	32	62,7	19	37,3	51	100,0		

(*) – Associação significante a 5,0%.

(1) – Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2) – Através do teste Exato de Fisher.

DISCUSSÃO

Os estudos sobre o carcinoma escamoso anal baseiam-se no modelo epidemiológico e biológico do carcinoma escamoso cervical. Como as CSIL de alto grau são consideradas precursoras do câncer cervical, as ASIL são também suspeitas de serem precursoras do câncer anal (MATHEWS, 2003) e, desse modo, a identificação precoce destas lesões é um importante meio para a prevenção do câncer anal.

No presente estudo, buscou-se estimar a frequência de ASIL através da citologia anal, anoscopia sob visão ampliada pelo colposcópico e biópsia anal, à semelhança do que está estabelecido para o diagnóstico das CSIL, em um grupo de mulheres em atendimento de rotina para o exame preventivo do câncer cervical, no SCTGI-DG/HC-UFPE. Não foi possível, embora inicialmente previsto neste estudo, realizar a identificação da presença do HPV, no colo e no ânus, através da reação em cadeia da polimerase (PCR). Tal fato deveu-se a dificuldades incontornáveis na viabilização desse método diagnóstico, como a indisponibilidade da realização do exame em laboratório da UFPE e a tentativa frustrada de realização em outro estado, pela desistência do pesquisador colaborador. Isto impediu a identificação da presença do HPV, no colo e no ânus, bem como o conhecimento dos tipos prevalentes nas mulheres estudadas. A identificação de um HPV de alto risco, na ausência de lesão citológica, alertaria para a necessidade de seguimento e permitiria, em estudos subseqüentes, a avaliação das taxas de progressão, persistência e recidiva da infecção pelo HPV nas mulheres estudadas.

Apesar desta limitação, este estudo visa à busca de lesões anais em mulheres que realizam o exame colpocitológico e à possível identificação de fatores associados à sua presença, o que justifica a realização da presente investigação.

A citologia anal anormal foi identificada em 9,6% das mulheres e, 55,5% desses resultados anormais, corresponderam a lesões de baixo grau. Os diagnósticos de ASCUS e HSIL representaram 33,3% e 11,1%, respectivamente, das citologias anais anormais.

Quanto às citologias cervicais, o percentual de esfregaços anormais foi observado em 20% das mulheres, com as lesões de alto grau representando 42,4% destas alterações. O diagnóstico de ASCUS foi menos freqüente, com um percentual de 17,3%, enquanto que as lesões de baixo grau representaram 38,6% das citologias cervicais anormais.

A presença simultânea de anormalidades citológicas anais e cervicais foi observada em 17 mulheres e a identificação da citologia anal anormal, isoladamente, ocorreu em 19. Entre as mulheres com imunossupressão, a anormalidade citológica anal esteve presente em quatro das 11 soropositivas ao HIV (três LSIL e uma HSIL); em três das 24 portadoras de LES (três LSIL) e nas duas mulheres submetidas a transplante de órgãos (LSIL e HSIL).

A citologia anal foi usada como a medida dos resultados para a lesão anal neste estudo, em vez da biópsia anal, devido ao número reduzido de biópsias, mesmo assumindo o risco de se estar superestimando o diagnóstico da lesão. Entretanto, a anoscopia sob visão colposcópica foi investigada com as mesmas variáveis independentes utilizadas na investigação da citologia anal. Os aspectos da mucosa anal foram analisados e classificados, principalmente, por serem ainda desconhecidos pelo ginecologista. Esses dois procedimentos foram efetuados em todas as 375 participantes do estudo, enquanto que a biópsia foi realizada apenas em 51 mulheres.

Considerando que esses métodos utilizados na investigação da lesão anal, do mesmo modo que os utilizados para o colo do útero, estão na dependência da subjetividade do examinador, preferiu-se, para minimizar a possibilidade da ocorrência do viés de aferição, que cada uma dessas avaliações fossem feitas por um único observador. O seguimento rigoroso aos parâmetros diagnósticos estabelecidos para esses métodos procurou manter a uniformidade das avaliações.

A pesquisadora desconhecia o resultado do exame cervical, para evitar o viés de suspeita diagnóstica na avaliação da região anal. Da mesma maneira, a citologista não recebeu informações sobre os aspectos anuscópicos e a patologista desconhecia os resultados dos exames citológicos anais.

Foi utilizado um questionário estruturado, aplicado a todas as mulheres, objetivando a sistematização na coleta dos dados, para uniformizar a qualidade das informações (PEREIRA,1995). Porém, as respostas individuais podem ter sido distorcidas, principalmente em relação às perguntas sobre o nível sócio-econômico e o comportamento sexual.

As perdas ocorridas neste estudo foram importantes, interferindo no tamanho amostral. Entretanto, não existe consenso sobre o percentual de perdas “aceitáveis”. Segundo Pereira (1995), “elas servem como orientação de grandeza, mas cada investigação é única, e informações adicionais sobre as perdas auxiliam na

interpretação dos resultados”. Não existem motivos para se pensar que as mulheres que se recusaram a participar sejam diferentes das participantes do estudo, uma vez que o ambulatório atende mulheres de classe social semelhante.

Este estudo apresentou algumas dificuldades técnicas e operacionais. O estudo sistemático do canal anal em mulheres, por ocasião do exame preventivo do câncer cervical, através da citologia anal e da anoscopia, sob visão colposcópica, não é um método propedêutico realizado em serviços de ginecologia ou clínicas de prevenção do câncer. A proposta para a realização desses exames encontrou resistência em algumas mulheres e muitas não os aceitaram. Foi observado preconceito em relação à realização do exame anal e também algum receio, quando da abordagem para a participação na pesquisa. Provavelmente, foram estas as causas de recusas para a realização da anoscopia, citologia e biópsia anal.

A escova citológica utilizada neste estudo, com cerdas finas e com uma ponta de metal, pode ter sido responsável pelo incômodo referido por algumas mulheres. A introdução da escova em um recipiente com água, minimizou essa queixa. Para a coleta da citologia anal, podem ser utilizados *swab* de poliéster, escova citológica ou cotonete. Este último é considerado inadequado por causar a adesão das células em sua superfície, determinando uma má qualidade do esfregaço (PALEFSKY, 2001). Por outro lado, Costa e Silva et al. (2005) obtiveram qualidade equivalente do esfregaço anal com o emprego do cotonete de algodão. Os *swabs* de poliéster seriam superiores, por liberarem as células captadas mais facilmente para a lâmina (PALEFSKY et al., 1997). O uso da escova citológica pode ter acarretado um viés de classificação.

O esfregaço citológico neste estudo foi processado segundo o método convencional. A diferença entre esse método e a citologia em amostra líquida é que, nesta, o material coletado é imerso em um frasco contendo líquido fixador, sem distribuí-lo em uma lâmina, o que garante uma fixação homogênea e imediata (SASLOW et al., 2002; SANKARANARAYANAN et al., 2005). Esse método também diminui a presença de material fecal e a possibilidade de ressecamento, que podem comprometer a visualização das células anormais (FRIEDLANDER; STIER; LIN, 2004; VAJDIC et al., 2005).

A introdução da escova citológica, em uma profundidade de quatro centímetros no canal anal, e as rotações firmes, com uma suave compressão na mucosa, contribuem para a melhora da qualidade do material coletado, diminuindo

assim a possibilidade de esfregaços insatisfatórios que, neste estudo, representaram apenas dez dos esfregaços anais coletados (vide fluxograma à página 46). Alguns estudos fazem referência à coleta do material citológico pelo próprio paciente, com sensibilidade comparável ao esfregaço coletado pelo médico e com melhor tolerabilidade (CRANSTON et al., 2004; VAJDIC et al., 2005).

Outra dificuldade técnica, observada no início deste estudo, relacionou-se com o manuseio do colposcópio para ajuste do foco de luz e a retirada progressiva do anuscópio, simultaneamente, no canal anal. A diferença observada em comparação com o exame colposcópico é que, neste, o colo é visualizado com o espécule vaginal fixo na maior parte do exame e, com o anuscópio, a visualização do canal anal é feita progressivamente durante a retirada do aparelho. Isto requer muita atenção do examinador e também cooperação por parte da paciente.

Palefsky et al. (1997) recomendam que, após a introdução da gaze embebida em ácido acético, o anuscópio seja retirado e, depois de três minutos de permanência, a gaze seja também retirada, enquanto que o anuscópio é reinserido. A tentativa de reinserção não foi bem aceita pelas participantes deste estudo e esse método não foi adotado. Pode ser que essa técnica, com a paciente motivada devido à presença de queixas clínicas, seja mais bem tolerada, o que não foi o caso das mulheres desta pesquisa, assintomáticas quanto a queixas anais.

A caracterização da população estudada forneceu várias informações de importância para a compreensão dos resultados encontrados. O grupo do estudo apresentou um evidente atraso na escolaridade, uma vez que 51,6% não tinham concluído o ensino fundamental. Esta informação talvez possa explicar o fato de que 53,9% das mulheres não trabalhavam, o que pode ser consequência da falta de qualificação profissional. A dependência financeira e o baixo nível sócio-econômico podem interferir na assertividade da mulher e comprometer a adoção de práticas sexuais seguras.

Dentre as características das mulheres estudadas que apresentaram associação com a citologia anal anormal na análise multivariada, ao nível de significância de 5%, foram observadas: ser fumante (OR= 2,87; IC 95% 1,18 - 6,97), ex-fumante (OR 2,44; IC 95% 1,00 - 5,95); história de condilomas anogenitais (OR= 3,15; IC 95% 1,35 - 7,36); citologia cervical anormal (OR= 3,25; IC 95% 1,49 - 7,10) e o estado civil, representado pelas mulheres sem parceiro fixo (OR= 2,15; IC 95% 1,00 - 4,61). Pela observação dos OR, nota-se que as mulheres fumantes, com

história de condilomas anogenitais e com citologia cervical anormal apresentaram maior risco de ter lesões anais.

Dentre os fatores com forte associação com a citologia anal anormal em mulheres, foram identificados, no estudo de Moscicki et al. (1999), a história de relação sexual anal (OR 6,9; IC 95% 1,7 - 44,2), uma história de CSIL (OR 4,3; IC 95% 1,3 - 14,9) e uma infecção atual pelo HPV (OR 12,28; IC 95% 3,9 - 43,5). A associação encontrada, entre a relação sexual anal e o desenvolvimento de lesões intra-epiteliais anais causadas pelo HPV, reforçou o papel da transmissão sexual deste vírus nas ASIL. Os autores concluíram que a referência à relação anal e a infecção pelo HPV poderiam ser indicativos da necessidade de rastrear as mulheres com esses antecedentes, para a identificação das lesões anais.

Comparando os estudos realizados em relação aos fatores de risco para o aparecimento das lesões escamosas intra-epiteliais anais, identifica-se que a maioria deles destaca a relação sexual anal, a infecção anal pelo HPV, o número de parceiros sexuais, o hábito do tabagismo e o número de gestações, como fatores de risco significantes (MOSCICKI et al., 1999; PALEFSKY, 2002; MOSCICKI et al., 2003; BASEMAN; KOUTSKY, 2005).

Foi observada, no presente estudo, uma associação significativa, na análise univariada, entre a referência a duas ou mais gestações (OR 2,21 IC 95% 1,01-4,85) e a ocorrência da citologia anal anormal. Na análise multivariada, entretanto, essa variável não foi significativa. Munoz et al. (2002), comentando os resultados do estudo IARC, relatam que mulheres que referiam sete ou mais gestações apresentavam um risco quatro vezes maior para o câncer cervical do que as mulheres nuligestas.

A história de condilomas anogenitais foi referida por 68 mulheres e, destas, 15 apresentavam citologia anal anormal, tendo sido observada associação na análise multivariada (OR 3,15; IC 95% 1,35 - 7,36). A presença de condiloma anal ou história anterior desta lesão é considerada um fator de risco para o câncer do ânus e, conseqüentemente, de suas lesões precursoras (PALEFSKY et al., 1998). Foi identificado que a incidência de câncer anal, em pacientes com história de condilomas genitais, é de 3 a 4% (PAPACONSTANTINO et al., 2005).

De acordo com Daling et al. (1987) e Frisch et al. (1997), mulheres com história de lesões condilomatosas genitais são consideradas de alto risco para o

aparecimento do câncer anal e, segundo Varnai et al. (2006), deveriam ser submetidas ao rastreamento citológico anal.

Foi observada uma associação significativa, entre as 61 mulheres fumantes (OR 3,68; IC 95% 1,58 - 8,57) e as 66 ex-fumantes (OR 3,34; IC 95% 1,44 - 7,76), em relação à identificação da citologia anal anormal. Um estudo caso-controle de base populacional sobre o câncer anal, utilizando pacientes com câncer de cólon como controles, identificou que o risco relativo (RR) entre mulheres atualmente fumantes foi de 7,7 (IC 95% 3,5 - 17,2) e que esse risco estava relacionado com o número crescente de cigarros fumados por dia, como também com a idade precoce do início do tabagismo. Foi também identificado que o risco de câncer anal declinou entre os ex-fumantes com o aumento do tempo de abandono do tabagismo (DALING, 2004). Admite-se que possa existir uma ação sinérgica entre o HPV e carcinógenos químicos existentes no tabaco, diante da diminuição da resposta imune local para o HPV, observada em fumantes (CASTELLSAGUÉ; MUNOZ, 2003).

Embora mais da metade das mulheres tenha referido a prática da relação anal, a associação entre esse comportamento sexual e a citologia anal anormal não mostrou significância estatística. Esse achado foi surpreendente, principalmente porque 83,6% das mulheres que referiam o intercurso anal, não usavam o preservativo masculino. Entretanto, apesar da anoscopia não representar a medida dos resultados desse estudo, verificou-se que a prática de relação sexual anal apresentou uma associação significativa com a ocorrência de achados anuscópicos anormais (OR= 1,61; IC 95% 1,01 - 2,59). Isso pode sugerir a ocorrência de falhas no diagnóstico citológico ou destacar a importância da anoscopia na avaliação conjunta do canal anal.

Apesar de referida por um percentual significativo das mulheres, a relação sexual anal é revestida por grande carga de preconceito. É provável que, devido ao questionário ter sido aplicado face a face com o entrevistador, possa ter havido comprometimento quanto à sinceridade das informações. Se isso de fato aconteceu, o percentual seria ainda maior que 55%, o que pode ter interferido na avaliação dos resultados relacionados a esse comportamento sexual.

O elevado percentual da informação sobre o não uso do preservativo masculino, tanto na relação sexual vaginal quanto na anal, observado nas mulheres deste estudo é assustador e preocupante, o que permite algumas considerações. As

mulheres podem desconhecer a necessidade do uso do preservativo para proteção das doenças sexualmente transmissíveis, devido à falta de informação consistente pelo sistema de saúde. Um outro aspecto pode estar relacionado ao elevado percentual de mulheres desempregadas que, dependendo do parceiro economicamente, não tenham assertividade suficiente para a exigência do uso do preservativo. Não se pode esquecer, entretanto, que existem hábitos e crenças que interferem no uso regular do preservativo, como por exemplo, a própria decisão da mulher em não querer utilizá-lo e uma interferência presumida no prazer sexual.

Alguns estudos sugeriram que o uso do preservativo pelos homens oferece pouca ou nenhuma proteção contra a infecção pelo HPV (HO et al., 1998; WINER et al., 2003; KJAER et al., 2003). A conclusão de uma meta-análise de 20 estudos em relação ao papel protetor do preservativo masculino contra a infecção pelo HPV é que o preservativo não protege completamente contra a aquisição da infecção pelo vírus, mas que fornece alguma proteção contra o desenvolvimento e a persistência da doença viral (MANHART; KOUTSKY, 2002).

Um estudo entre profissionais do sexo identificou que as mulheres que referiam o uso regular do preservativo apresentavam uma probabilidade 80% menor de ter infecção cervical pelo HPV, quando comparadas com as que referiam não utilizá-lo (KJAER et al., 2000). Hogewoning et al. (2003) informaram uma taxa de regressão de NIC de 53% entre as mulheres que usam o preservativo, contra 35% das mulheres que não o utilizam. O mecanismo provável é que o uso do preservativo diminua a quantidade de vírus transmitida, diminuindo desse modo, a carga viral (FRAZER et al., 2006).

Como parte de uma reunião de consenso, realizada em Vancouver, sobre a patogênese do HPV, Frazer et al. (2006), discorrendo sobre o uso do preservativo masculino, recomendam que as mulheres devem ser informadas que o preservativo não protege completamente contra a infecção pelo HPV em outras áreas genitais, embora determine algum tipo de proteção contra a infecção do colo do útero e que, por isso, sejam orientadas a usá-lo consistentemente e durante todas as formas de contato sexual.

O uso do preservativo pelo homem reduz substancialmente o risco da transmissão genital do HIV em mulheres, mas os dados sobre a eficácia na redução da incidência de outras doenças sexualmente transmissíveis são mais limitados (STEINER; CATES, 2006). Winer et al. (2006) acompanharam 82 universitárias que

havam iniciado a atividade sexual até duas semanas antes da entrada no estudo, tendo identificado uma diminuição no risco de infecção cervical e vaginal pelo HPV, através do uso consistente do preservativo.

Apesar das controvérsias, quanto à completa eficácia do preservativo na prevenção da infecção pelo HPV, mulheres com comportamento sexual de risco, considerado quando há referência à prática da relação sexual anal e múltiplos parceiros sexuais, estão mais expostas à infecção por este vírus, constituindo-se, portanto, em grupos de risco para a aquisição de infecção pelo HPV.

Neste estudo, foi evidenciado que mulheres sem parceiro fixo (solteiras, viúvas, divorciadas), apresentaram maior percentual de citologia anal anormal do que as casadas/unidas ($p= 0,049$). Embora a exposição a vários parceiros constituísse em comportamento de risco para aquisição da infecção pelo HPV, o fato de se ter um parceiro fixo não é garantia de proteção para esta infecção. Não foi possível avaliar, neste trabalho, o comportamento do parceiro masculino destas mulheres.

Como a prevalência das ASIL em mulheres e, entre os grupos etários, é desconhecida, optou-se neste estudo, por estender a faixa etária até os 50 anos de idade, por ter sido observado em homens que a incidência destas lesões manteve-se elevada em todos os grupos etários (CHIN-HONG; PALEFSKY, 2005). Concordante com este achado, Moscicki (2005) relata que, ao contrário da CSIL cuja prevalência declina com a idade, as lesões anais podem se manifestar um pouco mais tarde.

No presente estudo, a média de idade das mulheres que apresentaram resultados citológicos anais anormais foi de 35,3 anos, enquanto que para as anormalidades citológicas cervicais foi observado uma média de idade de 31,3 anos. Considerando que o câncer anal invasivo é uma doença que acomete com frequência indivíduos mais velhos, a identificação de lesões anais em torno dos 35 anos de idade, como observado no presente estudo, significa um alerta sobre a necessidade de acompanhamento rigoroso destas mulheres para a avaliação do risco de progressão da lesão.

Moscicki et al. (1999), pesquisando os fatores de risco para a ocorrência da citologia anal anormal, encontraram uma prevalência de 3,9% de alterações citológicas anais em 410 mulheres jovens, com uma média de idade de 22,5 anos. Comparando a prevalência da citologia anal anormal observada, com a da citologia cervical anormal, que variava de 0,12 a 7%, entre os estudos consultados na época

desse trabalho, esses autores consideraram o percentual de 3,9% obtido para a citologia anal equivalente ao das alterações cervicais.

Ao contrário, no presente estudo, o percentual de 20% de anormalidades citológicas cervicais foi maior que o observado para as lesões anais (9,6%), o que pode representar uma diferença real entre as freqüências dessas alterações ou peculiaridades relativas à técnica de coleta, fixação ou leitura dos esfregaços anais. A identificação simultânea, de anormalidades citológicas cervicais e anais em 17 mulheres, reforça a necessidade de se estudar o canal anal naquelas que apresentem lesões cervicais.

Por outro lado, foram identificadas 19 mulheres que apresentavam citologia anal anormal, sem a presença simultânea de alterações citológicas cervicais. A identificação destas mulheres, que não teriam o diagnóstico estabelecido, pelo menos na fase atual de doença, ressalta a importância do exame anal.

Uma falha deste estudo deveu-se à impossibilidade de avaliar a ocorrência de lesões anais, através da biópsia anal, em todas as mulheres com citologia anal anormal e com anoscopia sugestiva de lesão anal. A indicação da biópsia anal ocorreu nas mulheres com citologia anal anormal ou com alteração anoscópica e, devido às recusas, foram realizadas apenas 51 biópsias. Por outro lado, não foram observadas recusas quando da indicação de biópsia cervical, o que pode ser atribuído à maior divulgação do exame cervical entre as mulheres, tornando-as mais cientes da necessidade do estudo do colo do útero.

A estimativa da sensibilidade e especificidade da citologia anal em predizer o grau da lesão histológica não foi avaliada, devido ao número reduzido de mulheres submetidas à biópsia anal. Um número ainda menor de mulheres foi submetido à biópsia cervical e anal por apresentarem lesões simultâneas nesses locais. Os resultados obtidos são muito interessantes e merecem discussão.

A única associação observada entre os exames foi limitada aos resultados normais. Entretanto, dentre essas 23 mulheres submetidas às duas biópsias, 16 apresentaram resultados anais anormais, independente do grau da anormalidade cervical. Isso pode sugerir que, ao contrário do estabelecido na literatura, a qual considera a presença de lesão cervical de alto grau como indicação para avaliar a ocorrência de lesão anal, esta investigação deve ser realizada, independente do grau da lesão cervical.

Os estudos de Melbye e Sproggel (1991) e Scholefield et al. (1992) já chamavam atenção para o maior risco de câncer anal nas mulheres que apresentavam lesões cervicais e vulvares de alto grau ou câncer cervical e vulvar.

Scholefield et al. (1992) estudando 152 mulheres com NIC 3, identificaram 19% (29/152) com lesões anais causadas pelo HPV, associadas a lesões cervicais, vaginais ou vulvares. Esses resultados levaram os autores a concluir que a infecção de uma área do epitélio anogenital pode seguir-se da infecção de áreas adjacentes, através de disseminação direta. Esses autores não identificaram NIA na ausência de NIC.

Entretanto, a identificação neste estudo de 28 mulheres, submetidas à biópsia anal, sem quaisquer alterações cervicais, foi surpreendente. Este fato pode sugerir a ocorrência de algum viés de aferição na classificação da lesão cervical ou refletir uma situação real para a qual ainda não se tem explicação. Os resultados encontrados consistiram de seis NIA 1 e seis condilomas, dois NIA 2, um NIA 3 e um carcinoma invasor. Tal fato destaca que, outros fatores, além da lesão cervical, parecem estar relacionados com o exame anal anormal, o que reforça a importância de sua realização.

As citologias anormais foram classificadas em LSIL, HSIL e ASCUS, e assim também consideradas na maioria dos estudos consultados (CHIN-HONG; PALEFSKY, 2002; PANTHER et al., 2004; FOX et al., 2005; ARAIN et al., 2005). Entretanto, em seu trabalho, Papaconstantinou et al. (2005) não incluíram ASCUS na definição de citologia anormal.

No presente estudo, foi observado que, das 12 mulheres com citologias identificadas como ASCUS, 11 foram submetidas à biópsia anal: quatro apresentaram resultado normal à biópsia, duas tiveram diagnóstico de LSIL, duas apresentaram HSIL e três, processos inflamatórios. Como o resultado citológico de ASCUS não tem correspondência histológica, não é possível avaliar a concordância desses achados com a biópsia. Quanto ao diagnóstico citológico de LSIL, houve predição do diagnóstico histológico em dez espécimes, mas ocorreu subestimação em quatro, sendo identificados dois NIA 2 e dois NIA 3. O diagnóstico citológico de HSIL apresentou, na biópsia, um resultado de carcinoma invasor e dois NIA 1.

Há alguns anos, já se recomendava que pacientes com ASCUS na citologia anal deveriam ser encaminhados ao especialista, para realização de anoscopia e biópsia anal (PALEFSKY et al., 1997; PALEFSKY et al., 1998). Estudos posteriores,

realizados por este grupo de pesquisadores, ampliaram esta recomendação, estendendo-a a todos os graus da citologia anal anormal (CHIN-HONG; PALEFSKY, 2002). Esses autores ainda destacaram que, apesar de um diagnóstico de ASCUS na citologia cervical ser relativamente inespecífico, no ânus, está muitas vezes associado com NIA, tanto na avaliação anuscópica sugestiva de lesão de alto grau, quanto na biópsia.

Similarmente, no estudo de Panther et al. (2004), um diagnóstico de ASCUS esteve também associado com uma ampla variação de diagnósticos histológicos. Por este motivo, estes autores também enfatizaram que a presença de qualquer achado citológico anal anormal indica um potencial para detecção de HSIL no exame histológico. Estas observações foram corroboradas no estudo de Arain et al. (2005) que identificaram que um diagnóstico de ASCUS ou LSIL representa uma possibilidade de 46,5% de que exista uma lesão de alto grau na biópsia.

Devido aos resultados histológicos discordantes, a citologia anal foi considerada como um exame com predição pobre da severidade histológica das lesões anais, subestimando-as freqüentemente, com uma especificidade de 50% (ARAIN et al., 2005). Friedlander, Stier e Lin (2004) referiram uma sensibilidade de 92% da citologia anal, em distinguir lesões benignas de lesões displásicas ou malignas, mas a especificidade foi de apenas 50%.

No presente estudo, apenas 11 mulheres eram soropositivas ao HIV. Destas, quatro apresentaram citologia anal anormal e duas foram submetidas à biópsia anal, com o diagnóstico de lesão de baixo grau sendo confirmado. A sensibilidade da citologia anal, na predição da lesão anal na biópsia, obtida por Palefsky et al. (1997) foi de 69% em 407 homossexuais soropositivos ao HIV e 47% em 251 HIV negativos. Esses autores também destacaram que o grau da doença, na citologia anal, nem sempre corresponde ao grau encontrado no exame histológico.

Concordante com estas conclusões, Panther et al. (2004) relataram que a citologia anal era um exame inadequado para a previsão da presença de HSIL, independente do estado de portador do HIV. Em seus resultados, um diagnóstico citológico de ASCUS esteve também associado com uma variedade de resultados histológicos (sete resultados normais, 11 NIA 1, sete NIA 2 e cinco NIA 3).

Vários estudos têm relatado taxas elevadas de citologia anal anormal em indivíduos soropositivos ao HIV, correspondendo aproximadamente a 60% em homens e a 12% em mulheres (OGUNBIYI et al., 1994; MOSCICKI et al., 1999). Em

um estudo transversal, Holly et al., (2001) identificaram NIA em 26% de 251 mulheres com soropositividade ao HIV e em 8% das 68 soronegativas.

Entretanto, mais de um terço dos indivíduos no estudo de Panther et al. (2004) que apresentavam LSIL na citologia anal, tiveram NIA de alto grau no exame histológico e essa proporção não diferiu entre os grupos positivos e negativos ao HIV.

A concordância entre os resultados da citologia anal anormal e da biópsia anal anormal observada neste estudo, independente do grau da lesão, foi 67,7%, com um *Kappa* de 0,35. No entanto, a concordância entre as alterações anais sugeridas pela anoscopia e a biópsia anal foi de 63,6%, com um *Kappa* de 0,04. Segundo Pereira (1995), a interpretação de *Kappa* deve levar em consideração que baixas prevalências tendem a estar associadas com baixa reprodutibilidade, uma vez que o valor de *Kappa*, um indicador da concordância ajustada, depende da concordância devida ao acaso. Segundo este autor, é possível encontrar baixos níveis de reprodutibilidade ($k \leq 0,40$), devido à baixa prevalência do evento e não a erros substanciais relacionados ao procedimento diagnóstico empregado.

Mathews et al. (2004) estudaram indivíduos soropositivos ao HIV, participantes de um rastreamento para displasia anal, e observaram que a concordância entre os exames citológicos e histológicos anais alcançou 74,7%, com um *Kappa* de 0,36. Esses achados são semelhantes aos estudos que compararam os resultados de citologias e biópsias cervicais, que informaram uma concordância variável de 64% a 91% e *Kappa* de 0,18 a 0,65 (DiBONITO et al., 1993).

As observações feitas por Mathews et al. (2004) em relação à discordância entre a citologia anal e a biópsia, merecem ser destacadas. Esses autores recordam que a biópsia cervical é considerada um critério de medida para estimar a sensibilidade, especificidade e o valor preditivo do diagnóstico citológico cervical, mas que pode subestimar a severidade de algumas lesões, quando comparada com o exame do tecido obtido através da retirada pela alça diatérmica. Os autores destacam ainda que, quanto ao ânus, não existe procedimento análogo para avaliar a acurácia da biópsia, provavelmente pela dificuldade de se proceder a uma ressecção circular, devido ao risco de estenose do canal anal.

É importante destacar que, à semelhança do estabelecido para o colo do útero, na presença de discordância entre o resultado do exame citológico e o histológico, deve ser sempre considerada a lesão de maior grau (SINGER;

MONAGHAN, 2002), em relação à conduta terapêutica a ser instituída. Clinicamente, a diferença entre LSIL e HSIL é importante, uma vez que mulheres com HSIL requerem uma terapêutica mais agressiva para a prevenção do câncer anal invasivo (PAPACONSTANTINO et al., 2005).

Um fator que pode contribuir para a discordância entre os resultados citológicos e histopatológicos é o viés inter e intra-observador (LYTWYN et al., 2005). Para minimizá-lo, foi sugerido que os exames sejam avaliados por mais de um profissional e que sejam realizados dois esfregaços anais, para melhor caracterização diagnóstica (COLQUHOUN et al., 2003, MATHEWS, 2003).

Recentemente, Walts, Lechago e Bose (2006) relataram que existe uma grande variação inter e intra-observador no diagnóstico das NIA nas biópsias. Esses autores comentam que, se o diagnóstico for baseado apenas na morfologia, a distinção entre uma atipia reativa (derivada de uma NIA 1 ou de um condiloma) e as modificações reativas na ZT (devidas a uma lesão de alto grau), pode ser difícil, em alguns casos. Para reduzir essa possibilidade, os autores sugerem a utilização de marcadores da proliferação celular na avaliação histológica, para a classificação mais adequada das NIA.

A avaliação anuscópica permitiu identificar os aspectos sugestivos de lesão anal e, conseqüentemente, a extensão e localização das lesões, favorecendo a realização da biópsia anal. Os achados anuscópicos variaram desde um acetobranqueamento muito discreto a alterações como EAB denso, com mosaico. Os aspectos de EAB circunscrito, algo elevado, corresponderam a resultados histológicos correspondentes a processo inflamatório. Além do aspecto característico de condiloma, as lesões espiculares, mesmo discretas, estiveram associadas, na biópsia, a NIA 1 e condiloma. Devido à grande variação de alterações anuscópicas observadas e uma variedade correspondente de diagnósticos histológicos, não foi possível estimar a associação entre os aspectos sugestivos de lesão de alto grau e o resultado da biópsia. A anuscopia de EAB micropapilar associada à lesão condilomatosa foi relacionada a um diagnóstico histológico de NIA 2 e condiloma.

Deve ser ressaltado que, em 20 mulheres, a biópsia anal foi realizada apenas pela presença de alterações vistas à anuscopia, com citologia anal normal, tendo sido identificados: sete condilomas, três NIA 1 e uma NIA 2. Devido a possíveis falhas na coleta citológica e na leitura dos esfregaços anais, a avaliação anuscópica

torna-se um importante adjuvante no estudo do canal anal, por possibilitar a visualização direta das alterações intra-anais.

Entretanto, foram realizadas sete biópsias anais, baseadas no resultado citológico anal anormal, com anuscopias que foram classificadas como normais, devido à presença de acetobranqueamento muito discreto. Em quatro destas biópsias, foram identificadas duas NIA 1 e duas NIA 2. Isso pode ser decorrente de um viés de aferição, por parte da pesquisadora, ou referir-se à necessidade de discussão da classificação específica para os achados anuscópicos, pelos especialistas, uma vez que até os parâmetros utilizados na avaliação são oriundos da avaliação proposta para o estudo cervical. As características da própria região dificultam a avaliação da extensão das lesões, principalmente as muito pequenas e as localizadas em toda a circunferência anal

Cranston (2004) comenta que o estabelecimento de critérios para a avaliação colposcópica, tanto do colo uterino quanto da região anal, é de grande importância para diminuir a subjetividade na identificação das modificações epiteliais após a aplicação do ácido acético a 3%. Os estudos, anteriores à Reunião de Barcelona em 2002, empregam a classificação das alterações colposcópicas propostas por Reid (SCHOLEFIELD et al.,1994; JAY et al.,1997).

Ao discorrer sobre a variação das anormalidades no canal anal causadas pelo HPV, Scholefield et al. (1994), sugeriram que toda paciente portadora de anormalidade anuscópica deveria, obrigatoriamente, ser submetida à biópsia, devido à dificuldade de se diferenciar lesões invasivas da NIA de alto grau (HSIL). Na avaliação desses autores, a anuscopia predisse o diagnóstico de normalidade e da NIA de alto grau (HSIL), mas foi menos acurada para a lesão de baixo grau.

Leiman (2005), ao analisar a recomendação desses autores, ressalta que a anuscopia, apesar de baseada nas orientações visuais estabelecidas para a colposcopia, apresenta dificuldades técnicas peculiares, sendo necessário que se cumpra uma curva de aprendizado rigorosa. Esse autor exemplifica sua idéia, destacando que um examinador pouco experiente, ao valorizar apenas a exuberância da lesão condilomatosa, pode não investigar as camadas mais profundas do epitélio e deixar de diagnosticar uma possível lesão de alto grau adjacente.

No estudo de Scholefield et al. (1994) a imagem sugestiva de lesão de alto grau no canal anal foi associada a uma modificação de acetobranqueamento denso,

algumas vezes ocupando toda a circunferência do canal anal. Para a suposição de lesão de baixo grau, os autores consideraram o acetobranqueamento leve a moderado.

Um estudo mais minucioso sobre o aspecto das imagens anuscópicas foi realizado por Jay et al. (1997) que fizeram uma descrição detalhada das lesões, avaliando cor, contorno, superfície e aspectos vasculares, em homens homo e bissexuais, comparando as relações entre as características visuais e a histopatologia. Destacou-se que o valor preditivo positivo do aspecto das lesões à anusopia para a histologia de HSIL variou de 7,7%, quando a imagem era acetobranca, elevada e lisa, a 61%, quando plana, acetobranca, com pontilhado grosseiro e mosaicismo.

Com o advento de vacinas contra o HPV, alcançar-se-á um grande avanço na saúde pública, quando a vacinação se estender à população geral. Baseando-se em dados epidemiológicos, foi produzida uma vacina bivalente para proteger contra os tipos oncogênicos mais comuns, os HPV 16 e 18, com a expectativa de prevenir mais de 35% de todas as lesões cervicais de baixo grau, mais de 70% das lesões pré-invasivas de alto grau e cânceres invasivos. Uma vacina quadrivalente, que protege tanto contra os tipos 16 e 18, quanto contra os tipos 6 e 11, permitirá um adicional de prevenção de 12% de lesões de baixo grau e, aproximadamente, de todos os casos de condilomas genitais (VILLA et al., 2005).

Essas vacinas têm mostrado efeitos extremamente promissores e têm o potencial de reduzir significativamente a doença relacionada ao HPV. É importante ressaltar que o HPV apresenta uma distribuição que varia segundo as regiões geográficas, embora os tipos para os quais tenham sido produzidas as vacinas sejam os mais comumente encontrados (LIN et al., 2006).

Uma vez que as vacinas ainda não estão disponíveis e o impacto benéfico na população será evidenciado a médio e longo prazo, torna-se importante detectar o mais precocemente possível as lesões intra-epiteliais causadas pelo HPV.

A identificação de 36 das mulheres pesquisadas com citologia anal anormal, destaca a importância do estudo do canal anal. A detecção simultânea de lesões escamosas intra-epiteliais cervicais e anais, em 17 destas mulheres, reforça a importância do estudo do canal anal naquelas que apresentem lesões citológicas cervicais. Entretanto, a identificação de 19 mulheres com citologia anal anormal, sem alteração citológica cervical, que não teriam esse diagnóstico estabelecido, pelo

menos na fase atual da doença, desperta preocupação em relação à possibilidade de esse fato acontecer com frequência, em serviços de prevenção do câncer cervical.

No momento da história clínica, deve ser feita uma investigação detalhada sobre o comportamento sexual da mulher, interrogando sobre o número de parceiros, atuais e passados, prática da relação anal, uso do preservativo nessa atividade sexual, além de antecedentes de condilomas anogenitais e do hábito do tabagismo. As mulheres que refiram essas características devem ser submetidas à colheita citológica anal e anuscopia. No entanto, o ideal é que esse benefício seja estendido a todas as mulheres.

Devido às características do canal anal e às falhas observadas com a citologia anal, a triagem citológica anal isolada não parece ser a melhor opção para o diagnóstico das ASIL. A anuscopia, apesar de requerer uma curva de aprendizado, como a colposcopia, é de fundamental importância na identificação das áreas suspeitas, independente de detecção de citologia anal anormal,

Segundo Panther et al. (2004) e Arain et al. (2005), devido à baixa especificidade da citologia anal (principalmente pela coleta inadequada) em prever acuradamente a severidade da displasia na biópsia, a anuscopia e a biópsia são recomendadas em pacientes com um diagnóstico citológico anormal.

Estudos longitudinais são necessários para possibilitar uma melhor compreensão sobre a história natural das lesões intra-epiteliais anais, empregando citologia anal e anuscopia, o que permitirá a identificação das ASIL, as taxas de progressão destas lesões e a diminuição da incidência do câncer invasivo.

É importante também que sejam definidos e aprimorados os critérios de avaliação, das anormalidades citológicas anais, em relação à uniformização da adequação citológica e dos aspectos das modificações celulares. Do mesmo modo, quanto à avaliação das imagens anuscópicas, para que sejam estabelecidos critérios homogêneos de classificação, permitindo a comparação dos resultados entre os diversos estudos.

Em um artigo recente, Hayanga (2006 a) compartilha com o objetivo deste estudo, ao preconizar a avaliação da região anal em mulheres, por ocasião do exame preventivo do câncer cervical. Esse autor destaca que a clínica ginecológica é a maior base de dados de mulheres portadoras de infecção pelo HPV e que deveria ser adotada uma conduta mais agressiva para o rastreamento do câncer

anal, por já existir prova de uma etiologia comum entre os cânceres cervicais e anais. Esse autor externa sua preocupação, em outro artigo (HAYANGA, 2006 b), no qual comenta sobre a necessidade de um maior entrosamento entre os serviços de ginecologia e coloproctologia para o rastreamento do câncer anal, por ocasião do exame preventivo cervical.

CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos para este estudo, pode-se concluir que:

- A prevalência de lesões intra-epiteliais escamosas anais foi de 9,6%. As características estudadas que apresentaram associação mais estreita com a presença da lesão anal foram: citologia cervical anormal, história de condilomas anogenitais, número de gestações e tabagismo;
- A identificação simultânea de lesões intra-epiteliais escamosas anais e cervicais foi de 22,7%. No entanto, 6,3% das mulheres apresentaram citologia anal anormal, sem a evidência de alterações citológicas cervicais;
- A concordância observada entre a anoscopia e a citologia anal anormais com a biópsia anal anormal foi de 67,7% e de 63,6%, respectivamente;
- A biópsia anal permitiu a identificação de 24 resultados histológicos de baixo grau e sete de alto grau, além de um carcinoma microinvasor.

RECOMENDAÇÕES E PERSPECTIVAS

Os resultados do presente estudo reforçam as seguintes recomendações:

- ◆ O exame do canal anal deve ser oferecido às mulheres por ocasião da prevenção do câncer cervical;
- ◆ A história ginecológica deve contemplar informações sobre o comportamento sexual, tabagismo, e antecedentes de lesões condilomatosas;
- ◆ A colheita da citologia anal e a anoscopia, devem ser realizadas, ao menos, nas mulheres que apresentem as características associadas com a presença da lesão anal, como tabagismo, história de condilomas anogenitais, citologia cervical anormal, estado civil (sem parceiro sexual fixo) e relação sexual anal.

Perspectivas

- ◆ Apesar do advento auspicioso da vacina contra o HPV, o impacto benéfico dessa medida ainda está distante, principalmente para a população de baixo poder aquisitivo, enquanto a vacina não estiver disponível através do Sistema Único de Saúde;
- ◆ No entanto, as mulheres já infectadas ou as não vacinadas continuarão a requerer exames preventivos para o diagnóstico das lesões intra-epiteliais escamosas cervicais e anais.

REFERÊNCIAS

ABBASAKOOR, F.; BOULOS, P.B. Anal intraepithelial neoplasia. Review. **Brit J Surg.**, v.92, p. 277-290, 2005.

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

AUSTIN, D.F. Etiological clues from descriptive epidemiology. Squamous carcinoma of rectum or anus. **J Natl Cancer Inst Monog.**, v.62, p.89-90, 1982.

BASEMAN, J.G.; KOUTSKY, L.A. The epidemiology of human papillomavirus infection. Review. **J Clin Virol.**, v. 32, p.S16-S24, 2005.

BOLLMANN, M. et al. Can we detect cervical human papillomavirus (HPV) infection by cytomorphology alone? Diagnostic value of non-classical cytological signs of HPV effect in minimally abnormal pap tests. **Cytopathology.**, v.16, p.13-21, 2005.

BOSCH, F. X. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **J Clin Pathol.**, v.55, p. 244-255, 2002.

BURK, R. Human papillomavirus and the risk of cervical cancer. **Hospital Practice.** Disponível em: <<http://www.hosppract.com/issues/1999/11/burk.htm>. Acesso em: 01 set.2002.

CARTIER, R. **Colposcopia prática.** Livraria Roca Ltda. 1ª ed. 1986. p.114-138.

CASTELLSAGUÉ, X.; MUÑOZ, N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis - role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. **J Natl Cancer Inst Monogr.**, v. 31, p.20-28, 2003.

CASTLE, P. E.; GIULIANO, A. R. Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients __Assessing their roles as human papillomavirus cofactors. **J Natl Cancer Inst Monogr.**, v.31, p. 29-34, 2003.

CHANG, G.J. et al. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions. **Dis Colon Rectum.**, v. 45, p.453-458, 2002.

CHIAO, E.Y. et al. A population-based analysis trends in the incidence of squamous anal canal cancer and in relation to the HIV epidemy. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, v.40, p. 451-455, 2005.

CHIAO, E.Y. et al. Screening HIV infected individuals for anal cancer precursors lesions: a systematic review. **Clin Infec Dis.**, v. 43, p.223-233, 2006.

CHIN-HONG, P.V.; PALEFSKY, J.M. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with immunodeficiency virus. **Clin Infect Dis.**, v.35, p.1127-1134, 2002.

CHIN-HONG, P.V.; PALEFSKY, J.M. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. **Dermatol Therapy.**, v.18, p.67-76, 2005.

CHIN-HONG, P.V. et al. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. **J Natl Cancer Inst.**, v.92, n.2, p.896-905, 2005.

COGLIANO, V. Carcinogenicity of human papillomaviruses. **Lancet Oncol.**,v.6, p.204-207, 2005.

COLQUHOUN, P. Interobserver and intraobserver bias exists in the interpretation of anal dysplasia. **Dis Colon Rectum.**, v.46, p.1332-1336, 2003.

CONLEY, L.J. et al. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. **Lancet** ., v. 359, p.108 -113, 2002.

COOPER, H.S. et al. Cloacogenic carcinoma of the anorectum in homosexual men: an observation of four cases. **Dis Colon Rectum.**, v.22, p. 557-558, 1979.

COSTA e SILVA, I.T. et al. Citologia anal como método de rastreamento para a detecção precoce do câncer anal: esfregaços com algodão hidrófilo são mesmo insatisfatórios? **Acta Cir Bras** ., [serial online] Jan-Fev; 20 (1).2005. Disponível em URL:< <http://www.scielo.br/acb>.

CRANSTON, R. D. Self-collected versus clinican-collected anal cytology specimens to diagnose anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, v.36, p.915-920, 2004.

DALING, J.R.; WEISS, N.S.; HISLOP, T.G. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. **N Engl J Med.**, v.317, p.973-977, 1987.

DALING, J.R. et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. **Cancer.**, v.101, p.270-280, 2004.

DARRAGH,T.M.; WINKLER, B. The ABC of anal-rectal cytology. **College of American Pathologists**. Disponível em: http://www.cap.org/apps/cap_today/pap/NGC/may2004. Acesso em: 24 dez. 2004.

DARRAGH, T. M. Anal cytology. In: Solomon D., Nayar R. (editors). **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology**, Second Edition. New York: Springer-Verlag, chap 8. 2004.

de RUITER et al. A comparison between cytology and histology to detect anal intraepithelial neoplasia. **Genitourin Med.**, v 70, p. 22-25, 1994.

de VILLIERS et al. Classification of papillomaviruses. **Urology.**, v.324, p.17-27. 2004

DEV, D. Incidence of and risk factors for genital human papillomavirus infection in women drug users. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, v.14, p.527-529, 2006.

DiBONITO, et al. Cervical cytopathology: an evaluation of its accuracy based on cytologic comparison. **Cancer.**, v. 72, p.3002-3006, 1993.

DURANTE, A. Incidence of anal cytological abnormalities in a cohort of human immunodeficiency virus-infected women. **Cancer Epidemiol Biomark Prev.**, v.12, p.638-642, 2003.

FENGER, C.; NIELSEN, V. Precancerous changes in the anal canal epithelium in resection specimens. **Acta Pathol Microbiol Scand** ., v.94, p.63-68, 1987.

FOX, P.A. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anoscopic clinic. **Sex Transm Infect.**, v.81, p.142-146, 2005.

FOX, P.A. Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. **Curr Opin Infect Dis.**, v.19, p.62-66, 2006.

FRAZER, I.H. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus – related diseases. **Pediatr Infect Dis J.**, v.25, n.2, p. 565-581, 2006.

FRIEDLANDER, M.A.; STIER, E.; LIN, O. Anorectal cytology as a screening tool for anal squamous lesions. **Cancer Cytopathol.**, v.102, p.19-26, 2004.

FRISCH, M. et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. **N Engl J Med.**, v. 337, p.1350-1358, 1997

FRISCH, M.; BIGGAR, R.J.; GOEDERT, J.J. Human papillomaviruses associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. **J Natl Cancer Inst.**, v.92, p.1500-1510, 2000.

FRISCH, M. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. **JAMA.**, v.285, p.1736-1745, 2001.

FRISCH, M. On the etiology of anal squamous carcinoma. **Dan Med Bull.**, v.49, n.3, p.194-209, 2002.

GAGNE, S.E. High resolution analysis of genomic alterations and intraepithelial neoplasia. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, v.40, p.182-189, 2005.

GILLISON, M.L.; SHAH, K.V. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. **J Natl Cancer Inst.**, v.31, p. 57-65, 2003.

GOLDIE, S.J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesion in homosexual and bisexual HIV-positive men. **JAMA.**, v.281, p.1822-1229,1999.

GOMPEL, C.; KOSS, L.G. **Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas.** Ed. Manole, 1ª ed. 1997. cap, 5, p.31-48.

GROSS, G.E.; BARRASSO, R. **Infecção pelo papilomavirus humano. Atlas Clínico de HPV.** Ed. Artmed. 1997. cap 1. p. 1-17.

HAGENSEE, M.E. et al. Human papillomavirus infection and disease in HIV-infected individuals. **Am J Med Sci.**, v.328, n.1, p. 57-63, 2004.

HAYANGA, A. Need for guidelines for screening in anal cancer: a lesson from cervical cancer. Letters for the editor. **Dis Colon Rectum.**, v.4, n.7, p.1078-1080, 2006a.

HAYANGA, A. HPV, cervical dysplasia and anal cancer screening – A need for liaison between gynecology and colorectal clinics. Disponível em www.sciencedirect.com Acesso em: 05 maio 2006 (2006b).

HENNEKENS, C.H.; BURING, J.E. Descriptive studies. In: Mayrent, SI (ed). **Epidemiology in medicine**. Boston Little Brown. chap.5. 1997.p100-131.

HILLEMANN, P. Anal HPV infection and anal cytologic abnormalities in HIV-seropositive women. **International Conference on AIDS.**, 1996.

HO, G.Y. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. **N Engl J Med.**, v.338, p. 434-428, 1998.

HOGEWONING, C.J. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. **Int J Cancer.**, v. 107, 811-816, 2003.

HOLLY, E.A. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. **J Natl Cancer Inst.**, v.93, p. 843-839, 2001.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Censo Demográfico, 2000. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/21022002censo.shtml> Acesso em: 04 jul 2004.

INCA. Câncer no Brasil, dados do registro de base populacional. Volume 3, Ministério da Saúde, 2003. Rio de Janeiro: INCA, 2003. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>, Acesso em: 16 jun 2004.

INCA. Estimativa 2006. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/> Acesso em: 14 maio 2006.

JAY, N. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. **Dis Colon Rectum** ., v. 40, p.919-928,1997.

JOHNSON, L.G. et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience,1973-2000. **Cancer.**, v.101, n.2, p.281-288, 2004.

KREUTER, A. et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. **J Am Acad Dermatol.**, v.52, p. 603-8, 2005.

KJAER, S.K. et al. Human papillomavirus infection in Danish female sex workers: decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity. **Sex Trans Infec.**, v. 27, p. 438-445, 2000.

KOVI, J., TILLMAN, L.; LEE, S.M. Malignant transformation of condylomata acuminatum. A light microscopic and ultrastructural study. **Am J Clin Pathol.**, v.61, p. 702-710, 1974.

LACEY, C.L.N. Therapy for genital human papillomavirus-related disease (Review) **J Clin Virol.**, v.325, p. S82-S90, 2004.

LICITRA, L. Cancer of the anal region. **Crit Rev Oncol Hematol.**, v.43, n.1, p.77-92, 2002.

LEIMAN, G. Anal screening cytology. **Cytojournal.**, 2-5,2005. Disponível em :<http://www.cytojournal.com/content/2/1/5>. Acesso em: 12 jun 2005.

LIN, H. High prevalence of genital human papillomavirus type 52 and 58 infection in women attending gynecologic practitioners in South Taiwan. **Gynecol Oncol.**, v.101, p. 40-45, 2006.

LYTWYN, A. Interobserver agreement in the interpretation of anal intraepithelial neoplasia. **Cancer.**, v.103, n.7, p.1447-1456, 2005.

MAGAARD, M.A.; BEANES, S.R.; KO, C.Y. Anal canal cancer: a population- based reappraisal. **Dis Colon Rectum.**, v. 46, p.1517-1524, 2003.

MANHART, L.E.; KOUTSKY, L.A. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? **Sex Transm Dis.**, v.29, n.11, p.25-735,2002.

MARRAZZO, J.M.; STINE, K.; KOUTSKY, L.A. Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women: a review. **Am J Obstet Gynecol** v.183, n.3, p.770-774, 2000.

MARTIN, F.; BOWER, M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. **Sex Transm Inf.**, v.77, p.327-331, 2001.

MARTINS, C.R. HPV-induced anal dysplasia: what do we know and what we can do about it? **The John Hopkins HIV Rep.**, v.13, n.3, p.3-5, 2001.

MATHEWS, W.C. Perspective screening for anal dysplasia associated with human papillomavirus. **Top HIV Med.**, v.11, n.2, p.45-49, 2003.

MATHEWS, W.C. et al. Measurement characteristics of anal cytology, histopathology, and high-resolution anoscopic visual impression in an anal dysplasia screening program. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, v. 37, p.1610-1615, 2004.

MELBYE, M.; SPROGEL, P. Aetiological parallels between anal cancer and cervical cancer. **Lancet.**, v.338 p. 657-659,1991.

MELBYE, M. et al. Anal and cervical abnormality in women – prediction by human papillomavirus tests. **Int J Cancer.**, v.68, p. 559-564, 1996.

MELBYE, M.; FRISCH, M. The role of human papillomavirus in anogenital cancers. **Semin Cancer Biol .**, v. 8, p.307-313,1998.

MELLO, I.M. **Terminologia Colposcópica**. Uma análise crítica (2004). Disponível em: <http://www.colposcopia.org.br>. Acesso em : 20 abr 2005.

MORENO, V. and International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Study Group – Effects of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. **Lancet** ., v.359, n.9312, p.1085-1092, 2002.

Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, Darragh TM, Jay N, Powell K, Hanson E, Miller SB, Farhat S, Palefsky JM. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. **Cancer Epidemiol Biom Prev** ., v.8, p.173-178, 1999.

MOSCICKI, A-B. Human papillomavirus infection and abnormal cytology of the anus in HIV-infected and uninfected adolescents. **AIDS**., v. 17, p.311-320, 2003.

MOSCICKI, A-B. Impact of HPV infection in adolescent population. **J Adolesc Health**., v.37, p.53-59, 2005.

MOSCICKI, A-B. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. **Vaccine** ., v. 24, n.S3: S3/42-S3/51, 2006.

MUNOZ, N.; BOSCH, F.X.; DE SANJOSÉ, S. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J Med**., v.34 p.518-527, 2003.

MUNOZ, N. et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. **Lancet**., v. 359, n.9312, p.1093-1101, 2002.

OGUNBIYI, O. et al.. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients. **Br J Surg**., v.81, p. 365-367, 1994

ORIEL, J.D.; WHIMSTER, I.V. Carcinoma in situ associated with virus-containing anal warts. **Br J Dermatol.**, v. 84, p. 71-73, 1971.

PALEFSKY, J.M. et al. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.**, v. 14, n.5, p. 415-22,1997.

PALEFSKY, J.M. et al. Virologic, immunologic and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** ., v.17, p. 341-319, 1998.

PALEFSKY, J.M. High incidence of anal high-grade squamous intraepithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. **AIDS.**, v. 12, p. 495-503,1998a.

PALEFSKY, J.M. Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women. **Inst Natl Cancer Monogr** v.23, p.15-20, 1998b.

PALEFSKY, J.M.; HOLLY, E.A.; RALSTON, M.L. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV) positive and HIV-negative homosexual men. **J Infect Dis.**, v.177, p.361-367, 1998a.

PALEFSKY, J.M.; HOLLY, E.A.; RALSTON ML. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV positive and HIV negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** 1998; 17: 320-326. 1998 b.

PALEFSKY, J.M. Screening for anal and cervical dysplasia in HIV-infected patients. **PRN Notebook.**, v. 6, n.3, p.24-31, 2001a.

PALEFSKY, J.M. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV) – positive and high-risk HIV-negative women. **J Infect Dis.**, v.183, p.383-392, 2001b.

PALEFSKY, J.M. Screening for and treatment of anal intraepithelial neoplasia. Clinical Care Options Annual Update HIV/AIDS, Modulo 11/11, 2002. Disponível em:<http://www.clinicaloptions.com/hiv>. Acesso em: 14 jun 2004.

PALEFSKY, J. M. Human papillomaviruses - related tumours in HIV. **Curr Opin Oncol** ., v.18, p, 463-468,2006.

PANTHER, L.A. et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. **Clin Infect Dis.**, v. 38, p.1490-2, 2004.

PAPACONSTANTINO, H.T. Screening methods for high-grade dysplasia in patients with anal condyloma. **J Sing Res.**, v.127, p. 8-13, 2005.

PEREIRA. M. G. Seleção dos participantes para estudo. In:____.Epidemiologia teoria e prática. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap.16, 337-357.

PHILIPS, D.H. et al. Smoking-related adducts in anal epithelium. **Mut Res/ Genetic Toxicol Envir Mutagen** ., v.560, n.2, p.167-172, 2004.

PIKETTY, C. 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.**, v.138, p. 453-459, 2003.

REID, R.; STANHOPE, C.R.; AGRONA, S.J. Genital warts and cervical cancer IV. A colposcopic index for differentiating subclinical papillomavirus infection from cervical intraepithelial neoplasia. **Am J Obstet Gynecol.**, v.149, p. 815-19, 1984.

RIES, L.A.G. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002, Bethesda: National Cancer Institute. Disponível em <<http://www.seer.cancer.gov/csr/1975-2002>>. Acesso em: 15 nov 2005.

RYAN, D.P.; COMPTON, C.C.; MAYER, R.J. Carcinoma of the anal canal. **N Engl J Med.**, v.342, p.792-800, 2000.

ROSAI, J. **Ackerman's Surgical Pathology**. Mosby-Year Books, Inc. 8 ed. 1996. v.2. p. 1353-1359.

SANJOSÉ, S.; PALEFSKY, J.M. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. **Virus Research.**, v. 89, p.201-211, 2002.

SANKARANARAYANAN, R. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. **Int J Gynecol Obstet** ., v. 89, p.S4-S12, 2005.

SASLOW, D. et al., American Cancer Society Guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. **CA Cancer J Clin.**, v.53, p. 342-362, 2002.

SCHEURER, M.E. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. **Inst J Gynecol Cancer.**, v.15, p. 727-746, 2005.

SCHIFFMAN, M. et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. **Virology.**, v. 337, p. 76-84, 2005.

SCHIFFMAN, M.; KJAER, S.K. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomaviruses infection and neoplasia. **J Natl Cancer Inst Monogr.**, v. 31, p.14-19, 2003.

SCHOLEFIELD, J.H. Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel. **Lancet.**, v. 334, n.8666, p.765-769.,1989.

SCHOLEFIELD, J.H et al. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. **Lancet** ., v. 340, p. 1271-1273, 1992.

SCHOLEFIELD, J.H. Anal colposcopy and the diagnosis of anal intraepithelial neoplasia in high-risk gynecologic patients. **Int J Gynecol Cancer**., v. 4, p.119-126, 1994.

SCHOLEFIELD, J.H. et al. Guidelines for anal cytology - to make cytological diagnosis and follow-up more reliable. **Cytopathology** ., v.9, n.1, p.15-22, 1998.

SCHOLEFIELD, J.H.; CASTLE, M.T.; WATSON, N.F.S. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. **Brit J Surg**., v.92, p. 1133-1136. 2005.

SERRA, S.; CHETTY, R. Tumors of the anal canal. **Curr Diag Pathol.**, v.12, p.136-151, 2006.

SINGER, A.; MONAGHAN, J. M. **COLPOSCOPIA**. Patologia e Tratamento do Trato Genital Inferior. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. cap.5, p.73-102.

SKEGG, D.C.G. Oral contraceptives, parity and cervical cancer. **Lancet**., p. 1080-1084, 2002.

SOBHANI, I. et al., Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. **Gastroenterology**., v.120, p. 857-866,2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT) II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. **J Pneum** Brasília, 30, 2004.

SOLOMON, D. et al. The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA**, v.287, p.2114-2119, 2002.

STEENBERGEN, R.D.M. et al. HPV-mediated transformation on the anogenital tract. **J Clin Urol.**, v, 325, p. 525-533. 2005.

STEINER, M.J.; CATES, W. Condoms and sexually-transmitted infections. **N Engl J Med.**, v.354, p.2642-2643, 2006.

SYRJANEN, S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. **J Clin Virol.**, v.32, p. S59-S66. 2005.

TILSTON, P. Anal human papillomavirus and anal cancer. **J Clin Pathol.**, v. 50, n.8, p. 625-634, 1997.

TROTTIER, H.; FRANCO, E.L. The epidemiology of genital human papillomavirus infections. **Vaccine.**, v.24S1, p. S1/4-S1/15, 2006.

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

VARNAI, A.D. HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (NIA). Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis. **Inter J Colorectal Dis.**, v. 21, p.135-142, 2006.

VILLA, L.L. et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. **Lancet Oncol.**, v.6 p. 271-278, 2005.

VINOKUROVA, S. et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. **J Nat Cancer Inst.**, v. 97, p. 1816-21, 2005.

WALBOOMERS, J.M. et al. Human papillomaviruses is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol.**, v.189, n. 12-19, 1999.

WALTS, A.E.; THOMAS, P.; BOSE, S. Anal cytology: is there a role for reflex HPV DNA testing? **Diagn Cytopathol** ., v.33, p. 152-156, 2005.

WALTS, A.E.; LECHAGO, J.; BOSE, S. P16 e Ki67 immunostaining is a useful adjunct in the assessment of biopsies for HPV-associated anal intraepithelial neoplasia. **Am J Surg Pathol** ., v. 30, p. 795-801, 2006.

WANG, S.S.; HILDESHEIM, A. Chapter 5 Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. **J Natl Cancer Inst Monogr.**, v. 31, p. 35-40, 2003.

WATTS, H.D. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high risk HIV-S- uninfected women. **J Infec Diseases.**, v. 191, p. 1129-1139, 2005.

WENDELL-SMITH, C.P. Anorectal nomenclature: fundamental terminology. **Dis Colon Rectum** ., v.43, p.1349-1358, 2000.

WILLIAMS, A.B. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. **Obstet Gynecol.**, v. 83, p. 45-49, 1994.

WINER, R.L. et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risks factors in a cohort of female university students. **Am J Epidemiol.**, v.157, p.218-226, 2003.

WINER, R.L. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. **N Eng J Med.**, v.354, p.2645-2654, 2006.

ZBAR, A.P. The pathology and molecular biology of anal intraepithelial neoplasia: comparisons with cervical and vulvar intraepithelial carcinoma. **Int J Colorectal Dis.**, v. 17, p.203-215, 2002.

zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nat Rev Cancer**, v.2, p. 342-350, 2002.

zur Hausen, H. Papillomavirus causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. **J Natl Cancer Inst** ., v.92, n.9, p. 690-698, 2000.

-
1. O formato das referências bibliográficas desta tese seguiu as normas estabelecidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Origem: NRB 6023:2002.
 2. A estrutura dos elementos textuais desta tese seguiu as normas estabelecidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Origem: NRB 14724:2002.

GLOSSÁRIO

Anisocariose – heterogeneidade do tamanho do núcleo por tipo celular definido;

Cariomegalia – aumento do tamanho do núcleo da célula;

Cariopcnose (picnose) – densificação do núcleo da célula malpighiana superficial, como uma última etapa do envelhecimento do núcleo;

Coilocitose – (*koylos* = buraco) célula malpighiana madura caracterizada pela presença de um largo halo perinuclear e de núcleo aumentado de volume, hipercromático e freqüentemente múltiplo;

Discariose – núcleo anormal numa célula com citoplasma bem definido;

Displasia (discariose) – alteração no núcleo das células do epitélio escamoso cuja gravidade está relacionada às alterações citoplasmáticas. O núcleo exibe uma distribuição grosseira da rede cromatínica, podendo apresentar multinucleação, aumento do tamanho e contorno lobulado ;

Disqueratose – queratinização anormalmente precoce da célula malpighiana; este termo também é utilizado para descrever pequenas células malpighianas com núcleo hipercromático e um citoplasma eosinófilo, características, segundo Meisels, de uma infecção pelo HPV;

Hipercromasia – coloração escurecida do núcleo em decorrência do aumento do conteúdo da cromatina, que termina apertando-o em um processo inicial de cariopcnose;

Hiperplasia – desenvolvimento exagerado de um tecido ou um órgão;

Hiperqueratose – espessamento da camada córnea;

Metaplasia – processo de substituição, no seio de um tecido, de um tipo celular em outro;

Orangeofilia – acúmulo de cetoqueratose no citoplasma da célula superficial, exibindo coloração vermelho-amarelada (eosinofílica) ao método de coloração de Papanicolaou (hematoxilina-eosina);

Paraqueratose – grupamentos de pequenas células escamosas queratinizadas nucleadas, com tendência à picnose;

Pleomorfismo – vários tamanhos e formas do núcleo e do citoplasma, como um todo;

Queratinócitos – são as células predominantes da epiderme; atravessam progressivamente a camada basal até as camadas superiores por diferenciação celular até o *stratum corneum* onde formam uma camada de células mortas em forma de escamas e ricas em queratina;

Queratose – células queratinizadas anucleadas.

APÊNDICES

APÊNDICE 1**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**

1- IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE (REPRESENTANTE LEGAL)

NOME _____ IDADE _____

ENDEREÇO _____

REGISTRO DO HC _____ QUEST N° _____

Declaro que a Dra. _____ explicou-me e eu entendi que:

O HPV é um vírus conhecido por causar verrugas nas “partes” (genitais), chamadas condilomas ou “cristas”, como é conhecido pelas pessoas. O exame que eu vim fazer hoje é chamado de prevenção do câncer do colo do útero. Este tipo de câncer pode ser causado por este vírus. Para fazer esse exame, coloca-se um aparelho na vagina, chamado espéculo e se faz uma raspagem do colo do útero com uma espátula fina de madeira. Depois, o colo será observado com a ajuda de um aparelho chamado colposcópio, que faz com que o colo seja visto melhor; funciona como uma lente de aumento. Hoje me foi oferecida a opção de fazer outros dois tipos de exames: primeiro, a colheita de um raspado da parede do canal anal, e depois, colocar um instrumento no ânus chamado anuscópio para examinar esta região. Já se sabe que o HPV também pode causar câncer no ânus. A introdução do anuscópio não causa dor; o exame pode ser um pouco incômodo, como o do colo do útero. Se durante o exame do colo e do ânus, ou se após o resultado dos exames forem encontradas alterações importantes, será necessário fazer outro exame chamado biópsia, que consiste na retirada de um pequeno pedaço do local que está comprometido. Aqui no Hospital das Clínicas existem condições de fazer gratuitamente todo o tratamento que venha a ser necessário. Podem ser feitos desde o tratamento clínico, até cirurgias se for o caso. O resultado dos meus exames será entregue na data agendada no meu cartão de consultas e todo tratamento necessário ao meu caso será realizado.

Minha participação no estudo ocorrerá apenas hoje e todo o acompanhamento dos meus resultados e de quaisquer tratamentos, estará garantido aqui no hospital. A realização do exame da região anal não é feita de rotina durante o exame de prevenção do câncer do colo do útero. Desse modo, se for identificada qualquer alteração, irei me beneficiar pelo diagnóstico precoce e o pronto atendimento oferecido. Não existem riscos para a saúde, em relação à possibilidade de contrair doenças porque todos os materiais que são utilizados são descartáveis. Não há também possibilidade de ocorrer problemas de ferimentos ou outras lesões com esses procedimentos. Nenhuma pessoa terá conhecimento dos resultados dos meus exames, a não ser eu mesma e a pesquisadora, Dra. Romualda Castro do Rego Barros, que é professora de Ginecologia e trabalha no Hospital das Clínicas. Nas lâminas dos meus exames constará um número que corresponde ao meu número de entrada no estudo. Esses resultados serão guardados em um arquivo, sob a responsabilidade da pesquisadora. Sei que se não quiser participar do estudo,

não haverá nenhum problema para a realização do exame que vim fazer hoje, como também não ocorrerá nenhum prejuízo sobre a instituição do tratamento que venha, porventura, a precisar. Sei também que, se aceito participar, irei responder a um questionário com perguntas sobre meus hábitos de vida, condição sócio-econômica e sobre minha vida sexual.

Entendi as explicações que me foram prestadas em linguagem clara e simples, esclarecendo todas as dúvidas que me ocorreram. Também entendi que, a qualquer momento, e sem necessidade de dar nenhuma explicação poderei revogar o consentimento que agora presto.

Assim, declaro que estou satisfeita com a informação recebida e que aceito participar da pesquisa intitulada “Análise da associação entre as lesões intra-epiteliais cervicais e anais atribuíveis ao HPV em mulheres atendidas no ambulatório de Patologia Cervical do Hospital das Clínicas da UFPE”. Reservo-me expressamente o direito de revogar, a qualquer momento meu consentimento, antes que o procedimento objeto desse estudo se realize.

Recife, _____

Assinatura da paciente (representante legal)

Assinatura do médico

Testemunhas:

APÊNDICE 2

QUESTIONÁRIO

**ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE AS LESÕES INTRAEPITELIAIS
CERVICAIS E ANAIS ATRIBUÍVEIS AO HPV EM MULHERES
ATENDIDAS NO SCTGI – DG - HC- UFPE**

Número _____ □□□□
 Nome da paciente _____
 Endereço _____
 Prontuário Hospital das Clínicas _____ □□□□□□□□
 Idade _____ □□

Escolaridade:

1- Qual a última série que você completou com aprovação?

00- Nunca freqüentou escola □□

1- Ensino Fundamental 1^a 2^a 3^a 4^a 5^a 6^a 7^a 8^a □□

2- Ensino Médio 1^a 2^a 3^a □□

3- Ensino Superior Completo (1) □□

Incompleto (2) □□

99-Não sabe □□

Nível Sócio-Econômico:

2-Na sua casa existe:

Luz elétrica 1-sim □ 2-não □

Fogão a gás 1-sim □ 2-não □

Rádio 1-sim □ 2-não □

Geladeira 1-sim □ 2-não □

Televisão 1-sim □ 2-não □

Ap. de som 1-sim □ 2-não □

Telefone 1-sim □ 2-não □

Vídeo-cassete 1-sim □ 2-não □

Freezer 1-sim □ 2-não □

3-Quanto você recebe de salário por mês?

00 - Não trabalha □

1 - Menos de um salário mínimo □

2 - 1 salário mínimo □

3 - Entre 2 e 3 SM □

4 - Mais de 4 SM □

4- Somando o rendimento das pessoas que moram na sua casa, qual é a renda mensal da família?

01- Menos de 1 SM □

02 -1 SM □

03- Entre 2 e 3 SM □

04- Mais de 4 SM □

5-Você fuma cigarro?

- 1- SIM
- 2- NÃO

Se respondeu NÃO, passar para a questão nº 8

6- Se sim, há quanto tempo?

- 1 - Menos de 1 ano
- 2 - Entre 1 e 5 anos
- 3 - Entre 5 e 10 anos
- 4 - Mais de 10 anos
- 99 - Não lembra

7-Quantos cigarros você fuma por dia?

- 1 - Menos de 5
- 2 - Entre 5 e 10
- 3 - Entre 11 e 20
- 4 - Mais de 20

8- Já fumou e deixou de fumar?

- 1- SIM
- 2- NÃO

9- Se SIM, há quanto tempo deixou de fumar?

- 1- Menos de 1 ano
- 2- Entre 1 e 5 anos
- 3- Entre 5 e 10 anos
- 4 -Mais de 10 anos
- 99- Não lembra

10- Com que idade iniciou a vida sexual?

11- Você usa métodos para evitar filhos?

- 1- SIM
- 2- NÃO

12- Se sim, qual o método que utiliza?

- 1- Pílula (comprimido)
- 2- Injetável (injeção)
- 3- DIU
- 4- Camisinha (preservativo)
- 5- Diafragma
- 6- Já fez ligadura tubária
- 7- Outros

13- Se respondeu SIM para pílula, há quanto tempo usa?

- 1 -Menos de 1 ano
- 2 -Entre 1 a 5 anos
- 3 -Entre 5 e 10 anos
- 4 -Mais de 10 anos

14-Com que idade iniciou o uso de pílulas?

- 1 - Menos de 14 anos
- 2 - Entre 14 e 16 anos
- 3 - Entre 17 e 19 anos
- 4 - 0 anos ou mais

15--Se respondeu SIM para injeção (injetável), há quanto tempo usa?

- 1 - Menos de 1 ano
- 2 - Entre 1 e 5 anos
- 3 - Entre 5 e 9 anos
- 4 - Mais de 10 anos

16-Com que idade iniciou o uso do injetável?

- 1 - Menos de 14 anos
- 2 - Entre 14 e 16 anos
- 3 - Entre 17 e 19 anos
- 4 - 20 anos ou mais

17-Se não utiliza métodos para evitar filhos, alguma vez usou pílula ou injetável (métodos hormonais)?

- 00- Nunca usou
- 1-Menos de 1 ano
- 2- Entre 1 e 5 anos
- 3- Entre 5 e 10 anos
- 4 -Mais de 10 anos

18- Há quanto tempo deixou de usar?

- 1 - Menos de 1 ano
- 2 - Entre 1 e 5 anos
- 3 - Entre 5 e 10 anos
- 4 - Mais de 10 anos

19- Quantas vezes engravidou?

- 00 Nenhuma
- 1 - Uma
- 2 - Duas
- 3 - Três
- 4 - Mais de 3

20-Com que idade engravidou pela primeira vez?

21-Com que idade teve o primeiro filho?

22-Você teve quantos partos normais?

- 1 - Um
- 2 - Dois
- 3 - Três
- 4 - Mais de três
- 00 Nenhum

23-Com que idade teve os partos?

- 1 - Primeiro
- 2 - Segundo
- 3 - Terceiro
- 4 - Outros

24-Quantas cesarianas você fez?

- 1 - Uma
- 2 - Duas
- 3 - Três
- 4 - Quatro

25-Com que idade fez as cesáreas?

- 1 - Primeira
- 2 - Segunda
- 3 - Terceira
- 4 - Quarta-

26-Há quanto tempo teve o último parto?

- 1 - Menos de 1 ano
- 2 - Entre 1 e 3 anos
- 3 - Mais de 3 anos

27-Já abortou alguma vez?

- 1 - Uma
- 2 - Duas
- 3 - Três
- 4 - Mais de três
- 00 - Nunca

28-Você já ouviu falar em doenças que se pegam (transmitem) na relação sexual?

- 1 - SIM
- 2 - NÃO

29-Você já teve (TEM) algumas dessas doenças?

- 1-Gonorréia
- 2-Sífilis
- 3-AIDS
- 4-Herpes
- 5-Condiloma-HPV (crista)
- 6-Granuloma inguinal
- 7- Cancróide
- 00-Não

30-Se respondeu SIM para condiloma, em que local apresentou?

- 1 - vulva
- 2 - vagina
- 3 - colo
- 4 - ânus (perianal)
- 5 - em mais de um local

31-Qual o seu estado civil?

- 1 - casada/ convive com o parceiro
- 2 - solteira
- 3 - divorciada/separada
- 4 - viúva

32-Nos últimos 12 meses, você teve quantos parceiros sexuais?

33-Desde que iniciou vida sexual quantos parceiros teve até hoje?

34-Seu parceiro usa camisinha na relação sexual pela vagina?

- 00 - Não usa
- 1 - Usa em todas as relações
- 2 - Na maioria das vezes
- 3 - Quase nunca

35-Você tem (teve) relação sexual pelo ânus?

- 1 - SIM
- 2 - NÃO

36-Com que idade você teve a primeira relação anal?

37-Seu parceiro usa camisinha quando tem relação sexual pelo ânus com você?

- 00 - Não usa
- 1 - Usa em todas as relações
- 2 - Na maioria das vezes
- 3 - Quase nunca

38-Você tem relação sexual pelo ânus com a mesma freqüência que tem pela vagina?

- 1 - SIM
- 2 - NÃO

40-Com que idade fez o primeiro exame preventivo de câncer de colo do útero?

41-Quantos exames preventivos você fez até hoje?

- 00 - Nenhum
- 1 - Um
- 2 - Dois
- 3 - Três
- 4 - Mais de 3

42-Há quanto tempo fez o último exame preventivo?

- 1- Menos de seis meses
- 2- Entre seis e doze meses
- 3- Entre 12 e 24 meses
- 4-Mais de 24 meses

43-Você tem Lúpus ou já fez Transplante?

- 1 - LES
- 2 - TRANSPLANTADA
- 3 - NÃO

44- Se paciente com AIDS, quanto tempo de diagnóstico?

- 1- Menos de 1 ano
- 2- Entre 1 e 3 anos
- 3- Mais de 3 anos

APÊNDICE 3**FICHA CLÍNICA**

NÚMERO DO QUESTIONÁRIO _____ □□□□
 PRONTUÁRIO- HOSPITAL DAS CLÍNICAS _____ □□□□□□□□

CITOLOGIA CERVICAL

- 1-NORMAL
 2-LSIL
 3-HSIL
 4-ASCUS
 5-CARCINOMA
 6-OUTROS

CITOLOGIA ANAL:

- 1-NORMAL
 2-LSIL
 3-HSIL
 4-ASCUS
 5-CARCINOMA
 6-OUTROS

COLPOSCOPIA

- ACHADOS NORMAIS
 ACHADOS ANORMAIS 1-Epitélio acetobranco
 2-Mosaico
 3-Pontilhado
 4-Vasos atípicos

ANUSCOPIA

- ACHADOS NORMAIS
 ACHADOS ANORMAIS 1-Epitélio acetobranco
 2- Mosaico
 3- Pontilhado
 4- Vasos atípicos

BIÓPSIA ANAL

- NORMAL
 ANORMAL LSIL (NIA 1, CONDILOMA)
 HSIL (NIA 2 E NIA 3)
 CARCINOMA INVASIVO

BIÓPSIA CERVICAL

- NORMAL
 ANORMAL LSIL (NIC 1, CONDILOMA)
 HSIL (NIC 2 E NIC 3)
 CARCINOMA INVASIVO

ANEXOS

ANEXO 1



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

Of. N. ° 184/2006-CEP/CCS

Recife, 30 de setembro de 2002.

Registro CEP/CCS/UFPE N° 196/2002

Título: **“Análise da associação entre lesões intraepiteliais cervicais e anais atribuíveis ao HPV em mulheres atendidas no ambulatório de patologia cervical do Hospital das Clínicas da UFPE”**

Pesquisador Responsável: Romualda Castro do Rego Barros

Senhor Pesquisador:

O Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) analisou o projeto de pesquisa registrado neste CEP no dia 28 de agosto de 2002, com cronograma apresentado com a etapa de coleta de dados prevista para o período de março de 2002 a agosto de 2003. Uma vez que foram satisfeitas as pendências apresentadas, o projeto está APROVADO.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório no final da pesquisa.

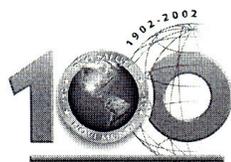
Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'JR' or similar initials.

Prof. José Ângelo Rizzo
Vice-Coordenador do CEP/ CCS / UFPE

A
Profa. Romualda Castro do Rego Barros
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical - CCS / UFPE

ANEXO 2


**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

Celebrando 100 años de Salud

REFERENCIA: HDP/HDR/RG-T/BRA/3175

6 de junio de 2003

Dra. Romualda Castro do Rego Barros
Rua Professor Augusto Lins e Silva #488/1402
Boa Viagem, Recife, Pernambuco,
51030-030, Brasil

Estimada Dra. Romualda Castro do Rego Barros:

Como es de su conocimiento, su proyecto de investigación "Associação entre lesões intraepiteliais cervicais e anais atribuíveis ao HPV em mulheres atendidas no Ambulatório de Patologia Cervical do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE)" fue condicionalmente aprobado por el Director de la OPS para recibir una subvención. Tenemos el agrado de informarle ahora que el Comité de Ética de la OPS (PAHOERC) ha revisado su proyecto y le ha dado la aprobación final.

Le adjuntamos el Acuerdo de Subvención para Tesis de Postgrado en Salud Pública para su revisión y firma. Una vez recibido el Acuerdo firmado, solicitaremos a la Oficina de Finanzas que autorice a nuestra Representación en el Brasil la entrega del primer desembolso. La fecha de este desembolso será la fecha de inicio oficial del proyecto, el cual terminará 12 meses más tarde. Agradecemos por lo tanto acusar recibo del pago mencionado.

Para su información nos permitimos anexar lo siguiente:

- *Guía para la preparación del informe técnico final.* La entrega del informe final es condición para el último desembolso. Este informe debe ser presentado en forma impresa y en archivo electrónico, de preferencia MS Word.
 - *Formulario 301 de la OPS para preparar el informe financiero.*
- Ambos informes deben ser entregados en un período **no mayor de dos meses después de la fecha de terminación del proyecto.**

Reciba nuestras felicitaciones por la subvención que le ha sido otorgada y nuestros mejores deseos por el éxito del proyecto.

Atentamente,

Alberto Pellegrini Filho
Secretario
Comité Asesor de Investigaciones (CAII)

Adjunto

cc: PWR –BRA

525 23rd St., N.W., Washington, D.C. 20037-2895, U.S.A.

Teléfono: (202) 974-3041
Facsimil: (202) 974-3680



The Pan American Health Organization
Promoting Health in the Americas

Results of Competition

Graduate Thesis Grants in Public Health,

Second Round 2002

The Research Coordination Program of the Pan American Health Organization takes pleasure in announcing the results of the competition for Graduate Thesis Grants in Public Health.

The approved projects are the following:

- 1. Práctica y estrategia de salud de los niños trabajadores callejeros**
Silvana Czerniecki
Universidad Nacional de Lanús
ARGENTINA
- 2. Associação entre Lesões Intraepiteliais Cervicais e Anais Atribuíveis ao HPV em Mulheres Atendidas no Ambulatório de Patologia Cervical do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE)**
Romualda Castro do Rego Barros
Universidade Federal de Pernambuco
B RASIL
- 3. Visceral Leishmaniasis in the Belo Horizonte Metropolitan Area**
Cláudia di Lorenzo Oliveira
Federal University of Minas Gerais
BRAZIL



The Pan American Health Organization
Promoting Health in the Americas

4. **Recursos terapéuticos adotados no Âmbito familiar para o tratamento de crianças de 0-5 anos no Município de Itajaí-SC: Uma abordagem interpretativa**
Silvana Nair Leite Contenzini
Universidade de São Paulo
BRAZIL

5. **Estimativa da efetividade da Vacina Anticoqueluche entre contactantes intradomiciliares de pacientes atendidos com coqueluche no Hospital Universitário Oswaldo Cruz em Recife, Brasil, e comparação do perfil genético das cepas de Bordetella Pertussis circulantes com o perfil genético da Cepa Vacinal**
Paulo Neves Baptista
Universidade Federal de Pernambuco
BRASIL

6. **Evaluación de una atención integrada contra la desnutrición infantil en Nayrit, México**
Juan Fernando López Flores
Instituto Nacional de Salud Pública
MEXICO

We wish to thank all the researchers who participated in the competition and to extend our congratulations to the winners.

Alberto Pellegrini
Research Coordinator