

RASTREAMENTO DE LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS DO ÂNUS. CITOLOGIA ANAL E ANUSCOPIA DE ALTA RESOLUÇÃO NOVAS ARMAS PARA PREVENÇÃO

PREMALIGNANT SCREENING FOR ANAL LESIONS - ANAL CYTOLOGY AND HIGH RESOLUTION ANOSCOPY. NEW RESOURCES FOR PREVENTION

José Ricardo Hildebrandt Coutinho, TCBC-RJ¹

INTRODUÇÃO

Em Saúde Pública, a decisão sobre se um programa de rastreamento deve ser ou não recomendado para uma determinada doença, é influenciada por três questionamentos¹

1° - Esta condição é tão importante em termos de frequência, morbidade e mortalidade, que justifique o rastreamento ?

2° - O teste ou os testes de rastreamento que se quer implantar são precisos, seguros, simples, aceitáveis para os pacientes e provedores de saúde, isentos de efeitos colaterais (mesmo os de ordem psicológica e social) e custo-efetivos ?

3° - Existe um real benefício em se tratar a condição descoberta pelo rastreamento *versus* iniciar o tratamento quando os sintomas são descobertos ?

Tentaremos responder a estas três perguntas em relação à Citologia Anal e à Anuscopia de Alta Resolução, testes que têm sido propostos para o rastreamento das lesões pré-neoplásicas do ânus, apresentar as técnicas e justificá-las do ponto de vista de saúde pública.

1 - FREQUÊNCIA, MORBIDADE, MORTALIDADE:

A primeira pergunta que se impõe é: será que o câncer de ânus é tão importante assim ? É uma doença cuja frequência, morbidade e mortalidade justifiquem um rastreamento?

Há 60 anos o câncer de ânus era uma doença bastante rara, e apesar da pouca informação disponível, registros cuidadosos da Dinamarca já mostravam uma incidência de 0,2 casos por 100 mil habitantes. Era a época anterior à pílula anticoncepcional e à liberalização sexual. A partir daí, no período entre 1943 e 1994, essa doença aumentou nesse país 2,5 vezes em homens e cinco vezes em mulheres².

Nos Estados Unidos da América (EUA) o programa "Surveillance, Epidemiology, and End Results", SEER (Tabela 1), que é coletado em vários municípios desde 1973, mostra anualmente a incidência dos diversos tipos de câncer³, e analisando essa tabela em relação ao câncer anal verificamos dois fatos interessantes: o primeiro é a equiparação na inci-

dência entre os dois sexos, e o segundo é que a incidência dobrou nos EUA nos últimos 30 anos, atingindo a cifra de 1/100 mil habitantes, com uma estimativa de cerca de 4010 novos casos e 580 óbitos por ano⁴.

Ora, sempre se pode argumentar que o dobro de um pouco ainda continua sendo um pouco, mas quando saímos da população geral e analisamos a incidência em grupos específicos da população, verificamos aumentos muito mais significativos.

Assim ocorre com os homossexuais e bissexuais masculinos, aos quais, seguindo uma tendência da literatura internacional, chamaremos aqui de homens que fazem sexo com homens, ou pela sigla inglesa MSM⁵. Nos MSMs não infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV negativos) foi demonstrada uma incidência de câncer de ânus de 35/100 mil^{6,7} e em MSMs HIV positivos tem sido sugerido um valor duas vezes maior, de 70/100 mil^{7,8}, como consequência da alta prevalência de infecção por tipos oncogênicos de *Papillomavirus humano* (HPV) nesse grupo.

Uma incidência aumentada também seria esperada em indivíduos HIV positivos, independentemente das práticas sexuais, ou seja, não apenas nos MSMs mas também em mulheres e homens heterossexuais com a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Embora não haja números em relação à maior incidência de câncer anal nesses grupos, a incidência de anormalidades citológicas pré-neoplásicas é bem maior do que na população geral. Holly e colaboradores mostraram 6% de displasias de alto grau em mulheres HIV positivas, contra apenas 2% nas mulheres HIV negativas com os mesmos fatores de risco⁹. Em outro estudo, 46% de pacientes heterossexuais usuários de drogas HIV positivos tinham

Tabela 1- Incidência EUA:

Ano	Ambos os sexos	Homens	Mulheres	Mulheres / Homens
1973	0,5	0,4	0,6	1,7
1980	0,7	0,6	0,9	1,5
1990	0,9	0,8	0,9	1,2
2000	1,1	1,2	1,1	1,0

Fonte: SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results.

1. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia; Chefe de Clínica do Serviço de Coloproctologia do Hospital de Ipanema - Ministério da Saúde - RJ.

Recebido em 02-04-2006

Aceito para publicação em 03-07-06

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Trabalho realizado no Serviço de Coloproctologia do Hospital de Ipanema - Ministério da Saúde - RJ.

infecção anal pelo *Papillomavirus*, sendo que 12% sem displasias, 16% com displasias de baixo grau e 18% com displasias de alto grau¹⁰.

Outros grupos de risco para câncer e lesões displásicas pré-malignas são as mulheres portadoras de displasia ou câncer de células escamosas de colo uterino, vagina e vulva^{7,11}, independentemente do “status HIV” e ainda as pessoas imunossuprimidas farmacologicamente, como os transplantados de órgãos¹². Palefsky sugere a inclusão para rastreamento também dos homens e mulheres portadores de condilomas anais⁷; realmente, embora essas verrugas sejam normalmente produzidas por variantes de baixo risco oncogênico do *Papillomavirus*, elas não deixam de ser um marcador para um comportamento sexual de maior risco e portanto, da possibilidade de co-infecção por tipos oncogênicos de HPV, mas a inclusão desse grupo é discutível com base no restante da literatura.

A introdução da terapia antiretroviral altamente ativa, HAART, ou coquetel, como chamamos aqui, vem aumentando de forma significativa a sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV, à medida em que a melhora da imunidade combate a maioria das infecções oportunistas e muitos dos tumores associados à AIDS. No entanto, o coquetel tem pouca atuação no processo evolutivo que impele uma displasia de alto grau provocada pelo *Papillomavirus* em direção ao câncer, o que parece ser fundamentalmente uma função do tempo e da perda de imunidade específica já estabelecida. Assim, espera-se que num futuro próximo esse maior número de pessoas mantidas vivas pelo coquetel irá contribuir para um aumento maior ainda nos índices de carcinomas de células escamosas anogenitais^{13,14,15}.

Resumindo, o câncer de ânus continua sendo uma doença rara na população geral, onde acomete principalmente pessoas em torno da sexta década de vida, mas vem se tornando uma doença com incidência importante em pessoas imunodeprimidas e naquelas que praticam sexo anal receptivo com múltiplos parceiros.

Bem, mas e quanto à morbidade e mortalidade?

O câncer anal está relacionado a um orifício natural do corpo, literalmente ao alcance do dedo, e portanto deveria ser de diagnóstico fácil e precoce. No entanto, o fato desse orifício ser o ânus, com toda a sua carga de estigmas e preconceitos, aliado ao fato de que os seus sintomas são indistinguíveis dos sintomas das doenças anais mais comuns, faz com que o seu diagnóstico ocorra freqüentemente em estágios clínicos mais avançados e nem sempre de fácil solução.

Dados retirados do programa SEER mostram que a sobrevida em 5 anos encontra-se atualmente em torno de 73% para mulheres, 60% para homens em geral e 27% para homens negros¹⁶.

O tratamento inicial de escolha para o carcinoma de células escamosas invasivo do ânus é a combinação de radioterapia e quimioterapia introduzida por Norman Nigro em 1974, mas muito embora esta terapia combinada tenha vindo substituir um procedimento extremamente agressivo, que é a amputação abdominoperineal do reto com colostomia definitiva, sabemos que ela não é isenta de complicações.

A maioria dos pacientes apresenta alguma complicação aguda à radioterapia, de intensidade leve a moderada, seja de origem cutânea, intestinal ou urinária. Toxicidade aguda mais importante, de graus mais avançados, com necrose cutânea, obstrução, perfuração ou sangramento intestinal importante e complicações urinárias graves têm sido relatadas em 26% dos pacientes, com mortalidade de 3%^{17,18}.

A toxicidade tardia tem sido descrita em até 70% dos pacientes, sendo leve a moderada em 60% (geralmente diarreia crônica) e de maior importância em 10% (enterites, úlceras cutâneas e incontinência fecal)¹⁹.

A quimioterapia, principalmente com o uso de Mitomicina C, também contribui para o aumento da toxicidade aguda, embora não para a tardia²⁰.

2 - OS TESTES:

O segundo questionamento que se faz divide-se em vários outros, que discutiremos a seguir. Eles dizem respeito aos testes em si, sua precisão, segurança, aceitação pelos pacientes e administradores e custo.

A maior parte destas perguntas pode ser respondida por analogia com o carcinoma do colo uterino, já que o conhecimento sobre a história natural do câncer de ânus vem pegando carona em todo o conhecimento acumulado sobre a história natural do câncer cervical, com o qual guarda muitas semelhanças.

A primeira das semelhanças é a etiologia comum, demonstrada inicialmente em trabalhos epidemiológicos e depois com a ajuda da biologia molecular. Assim, Cooper (1979), Daling (1982), Peters (1983) e outros, já alertavam para a maior associação entre sexo anal receptivo, doenças sexualmente transmissíveis e câncer de ânus^{21,22,23}. Frisch percebeu a maior associação com um número elevado de parceiros sexuais²⁴. Melbye notou a relação aumentada com o carcinoma do colo uterino²⁵. E então vários autores passaram a detectar por técnicas moleculares o DNA do *Papillomavirus* na maioria dos casos de carcinoma de células escamosas do canal anal^{24,26,27}.

O câncer invasivo aqui, à semelhança do colo uterino, também é precedido por um estágio pré-canceroso, a chamada neoplasia intraepitelial anal (NIA), também chamada lesão intra-epitelial escamosa anal (ASIL), que, dependendo da atipia encontrada no exame citológico ou das anormalidades teciduais encontradas no exame histopatológico serão classificadas em lesões de baixo grau (LSIL) ou de alto grau (HSIL)^{28,29}.

A transformação maligna no ânus depende, também do mesmo modo que no colo uterino, da integração dos gens E6 e E7 do HPV oncogênico ao genoma do hospedeiro, à persistência da infecção, à baixa de imunidade celular e conseqüente expressão das proteínas E6 e E7, que inibem as proteínas p53 e pRB da célula hospedeira, “disparando” o ciclo celular³⁰.

Ora, a aplicação das técnicas de rastreamento em ginecologia permitiu diminuir a incidência do carcinoma do colo uterino de 40/100 mil mulheres para 8/100 mil mulheres. Portanto é de se esperar que a aplicação de técnicas de rastreamento semelhantes em proctologia possa também re-

duzir a incidência do carcinoma invasivo do canal anal, pela detecção das lesões pré-malignas.

As técnicas de rastreamento propostas são a “Citologia Anal” e a “Anuscopia de Alta Resolução”, que descrevemos a seguir:

A - CITOLOGIA ANAL:

De modo semelhante à citologia do colo uterino podemos colher material com uma escova apropriada, que é introduzida 5 cm no orifício anal e retirada com movimentos de rotação; após isso fazemos um esfregaço em duas lâminas de vidro, identificamos adequadamente e fixamos imediatamente em álcool; as lâminas são encaminhadas para o laboratório; alternativamente pode ser feito um lavado da escova e centrifugação do líquido (*thin prep*)³¹.

O patologista vai avaliar a qualidade da amostra identificando a quantidade e a qualidade das células presentes (percentagem de células glandulares / transicionais) e classificar do mesmo modo que classifica um esfregaço cervical, pelo Sistema Bethesda³².

- Insatisfatório devido a celularidade deficiente.
- NIL – Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade.
- ASCUS – Células escamosas atípicas de significado indeterminado.
- LSIL – Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau.
- HSIL – Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau.

Estudos têm mostrado uma sensibilidade da citologia para detectar displasias de 47% em MSMs HIV negativos e de 69% em MSMs HIV positivos, mas essa sensibilidade aumenta para 50% e 81% respectivamente quando os exames são repetidos 6 meses após e os resultados somados³³, chegando a 98% em estudos que utilizaram o *thin-prep*³¹.

B - ANUSCOPIA DE ALTA RESOLUÇÃO:

Também chamada “Anuscopia Magnificada”, ou, como propõe Sidney Nadal, “Colposcopia Anal”³⁴. Consiste em examinar o canal anal e a região perianal com o auxílio de um aparelho que permita aumentar a imagem, uma lupa ou um colposcópio, na tentativa de identificar as lesões displásicas, que são então biopsiadas.

A técnica consiste em, durante uma anuscopia convencional, introduzir no canal anal uma gaze embebida em solução de ácido acético a 4% e retirar o anuscópio; após 3 minutos, reintroduzimos o anuscópio, retiramos a gaze e en-

tão observamos com aumento de 6 a 70 vezes a “zona de transformação” do epitélio colunar do reto inferior (origem endodérmica) para o epitélio escamoso do canal anal (origem ectodérmica), procurando pelas mesmas lesões que os ginecologistas descrevem na colposcopia, áreas de aspecto acetobranco, mosaicos etc.

Essas alterações estão relacionadas à coagulação reversível das proteínas nucleares e citoqueratinas, e portanto o efeito do ácido acético depende da quantidade de proteínas nucleares e citoqueratinas no epitélio, sendo assim mais intenso nas áreas de neoplasia intra-epitelial, que apresentam uma maior densidade de células com núcleos³⁵.

A seguir podemos refinar o exame aplicando uma solução iodo-iodetada para fazer o teste de Schiller; as células normais, ricas em glicogênio, captam mais o iodo, aparecendo de cor castanho escura ou preta, enquanto as áreas mais doentes, sugestivas de neoplasias intra-epiteliais, aparecem claras ou de cor mostarda, por não captar ou captar mal o iodo³⁶. As lesões suspeitas devem ser biopsiadas, após infiltração anestésica local, e o patologista vai dar como resultado:

- Normal
- LSIL histológico ou neoplasia intraepitelial anal de baixo grau (NIA B).
- HSIL histológico ou neoplasia intraepitelial anal de alto grau (NIA A).

Exames alterados têm sido demonstrados em número elevado de pacientes nos grupos de risco^{9,10,37}.

Bem, a resposta em relação à precisão é que a citologia anal tem uma sensibilidade semelhante à sensibilidade da citologia cervical, baixa porém cumulativa, ou seja, a repetição de dois exames em intervalo de seis meses eleva os resultados. Aqui, de maneira diferente à da ginecologia, a conduta é valorizar qualquer atipia encontrada (ASCUS, LSIL, HSIL) e encaminhá-las imediatamente para anuscopia de alta resolução e biópsia^{31,33} (Figura 1).

Tanto a citologia como a anuscopia de alta resolução são testes simples, pouco invasivos, que poderiam ser aplicados aos pacientes em risco aumentado para carcinoma de células escamosas do canal anal (Tabela 2).

A aceitação depende de um bom esclarecimento aos pacientes por parte dos profissionais de saúde envolvidos e talvez de campanhas de saúde pública. No câncer de colo uterino a melhor aderência aos programas de rastreamento está relacionada a níveis culturais mais altos, à maior facilidade de acesso aos serviços de saúde e à “captação” das pacientes não aderentes quando da procura dos serviços públicos por outros problemas de saúde³⁸.

Tabela 2 - Grupos de risco para carcinoma de células escamosas do ânus.

- Homossexuais e Bissexuais HIV positivos – MSMs HIV positivos
- Homossexuais e Bissexuais HIV negativos – MSMs HIV negativos
- Pessoas HIV positivas, independentemente da orientação sexual
- Pessoas que usam imunossuppressores por longos períodos - transplantados de órgãos
- Mulheres com displasia ou câncer de colo uterino, vagina e vulva
- Pessoas que tiveram condilomas anogenitais - discutível

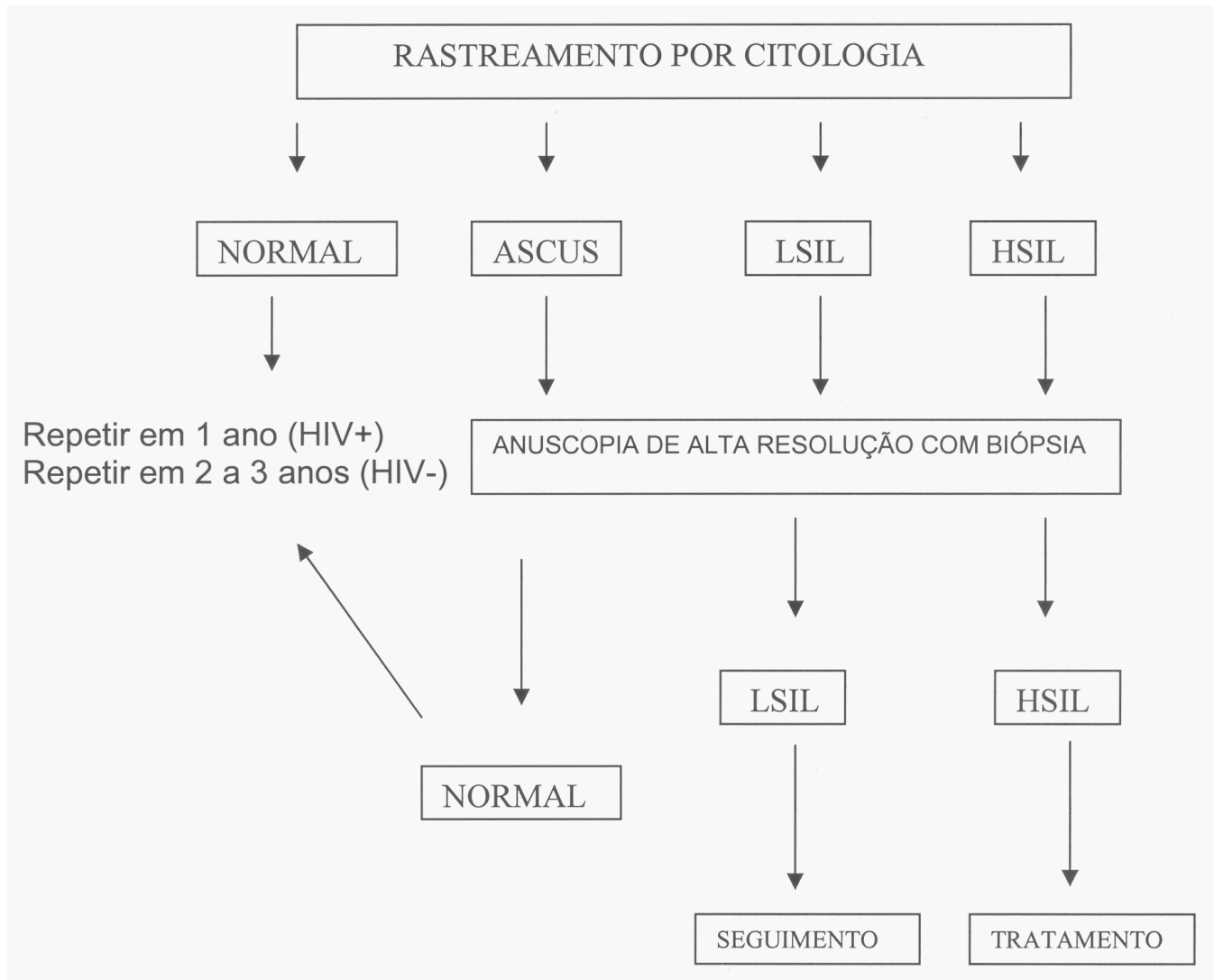


Figura 1

LSIL: lesão intra-epitelial escamosa anal de baixo grau ; HSIL: lesão intra-epitelial escamosa anal de alto grau ; ASCUS: células escamosas anais com significado indeterminado.

Joel Palefsky - Anal Cytology Screening for Anal SIL in Men who Have Sex with Men. The PRN Notebook- On Line Edition – 2004.

Existe um risco de se criar um terror na população pela colocação de um teste que vai “rastrear o câncer” e que está relacionado a uma doença adquirida preferencialmente por via sexual; isso de certa forma aconteceu com os condilomas e a peniscopia e acabou colocando esse exame sob suspeita.

A maior dificuldade existente está no treinamento de pessoal, já que os ginecologistas, mais familiarizados com as técnicas de coleta de citologia e com o uso do colposcópio, não dominam a técnica da anuscopia, e os proctologistas por outro lado, não estão acostumados com o colposcópio. Uma boa solução para isso seria a coleta da citologia ser realizada por médicos das várias especialidades envolvidas (dermatologistas, clínicos gerais, urologistas, proctologistas e ginecologistas), ou até mesmo pelo próprio paciente, como propõem Cranston e Palefsky³⁹, e dependendo do resultado o paciente seria encaminhado para os profissionais interessados na técnica da anuscopia de alta resolução.

Estudos têm mostrado que o método é custo-efetivo, principalmente em países em que a transmissão da AIDS faz-se preferencialmente pelo sexo anal e que têm políticas públicas de tratamento da AIDS com provimento de drogas para HAART, que dão longa sobrevida aos pacientes, como é o caso do Brasil.

Goldie desenvolveu um “modelo Markov para estados de transição” para calcular custos de tempo de vida, expectativa de vida e expectativa de vida ajustada por qualidade (*Qaly*), comparando o não rastreamento com o rastreamento com citologia anal para lesões intra-epiteliais escamosas anais e carcinomas epidermóides em MSMs HIV positivos, utilizando o teste de Papanicolaou anal em diferentes intervalos de tempo. Ela concluiu que o rastreamento por citologia, seja anual ou de dois em dois anos, e independentemente da época em que é iniciado, é comparável a outras medidas de prevenção já aceitas em saúde pública, incluindo o rastreamento para o câncer do colo uterino⁴⁰.

3 - RASTREAR MUDA OS RESULTADOS?

A terceira pergunta a ser respondida é se o rastreamento das lesões pré-neoplásicas traz benefícios importantes no resultado do tratamento ou se o tratamento do câncer invasivo já instalado, diagnosticado através dos seus sintomas habituais, implica em resultados iguais.

Aqui a ginecologia se afasta de nós. Ao longo desses últimos 65 anos os ginecologistas vêm aprimorando e adequando técnicas de tratamento, estando este assunto no momento muito bem entendido, com condutas organizadas em algoritmos bem definidos e que variam pouco de um país para outro, de acordo apenas com a disponibilidade de recursos a serem investidos em saúde pública e das facilidades locais. Essas condutas vão da aplicação de produtos químicos e eletrocauterização para as displasias de baixo grau ao uso da cirurgia de alta frequência (CAF) e da conização para as lesões de alto grau.

O canal anal tem algumas peculiaridades inerentes. É uma região extremamente sensível e que sangra com facilidade, o que dificulta a manipulação e coleta de material, sua mucosa é mais móvel do que a do colo uterino, o que dificulta a reprodutibilidade dos aspectos visuais na anuscopia de alta resolução, e a ressecção de uma área maior pode trazer problemas como uma ferida que não cicatriza ou até mesmo problemas relacionados à preservação da continência fecal, o que seria inaceitável para um paciente que “ainda não tem câncer”.

Portanto o tratamento das lesões pré-neoplásicas do ânus ainda não está bem definido. O consenso quase que geral entre os que estudam o assunto é que qualquer resultado anormal na citologia deva ser encaminhado para a anuscopia de alta resolução com biópsia das áreas atípicas. O resultado de displasia de baixo grau (LSIL) na biópsia não implica em tratamento, mas indica repetir a biópsia após seis meses. O resultado de displasia de alto grau (HSIL) à biópsia deve indicar tratamento. Este poderá ser feito com ácido tricloroacético, fototerapia com *infrared*, ressecção local, laser, imiquimod, cidofovir, interferon etc.,⁴¹ mas essas condutas não estão ainda bem definidas, e o índice de recidiva é alto, principalmente nos pacientes HIV positivos⁴².

Espera-se que a engenhosidade humana venha, com o tempo, a criar caminhos mais definidos para este problema, a exemplo do que aconteceu com o carcinoma do colo uterino.

Até lá ficamos com a possibilidade do rastreamento permitir identificar e tratar as lesões de alto grau nesses indivíduos de maior risco, colocando-os em vigilância aumentada. Além da identificação das lesões pré-neoplásicas ainda existe um ganho secundário no rastreamento, que é a identificação precoce dos tumores já invasivos. O diagnóstico precoce do câncer anal invasivo cursa com resultados bastante favoráveis; num estudo de 27 anos realizado por Johnson, apenas 18% dos pacientes com metástases à distância estavam vivos em cinco anos de acompanhamento, comparados a 78 % dos pacientes com doença localizada, o que reforça a idéia de que a detecção precoce possa melhorar a sobrevida de pacientes com câncer anal¹⁶.

ABSTRACT

Squamous anal cell carcinoma frequency has been changing during the last decades. It was a rare disease in the past with 0.2 cases per 100,000 inhabitants in Denmark before the 60's and 0.5 per 100,000 in the United States of America (USA) in 1973. Currently these figures have risen to a 1.00 / 100,000 ratio in accordance with the public records in the USA. Although the incidence in the general population can still be considered low, regardless of having doubled during the past 30 years, some specific groups in the population seem to have a higher level of risk, with a ratio of 70 occurrences per each group of 100,000 individuals. The relationship between infections caused by oncogenic types of human papillomavirus and the similarity with cervical squamous cell carcinoma lead us to believe that screening techniques similar to the ones used as from the 40's aiming the control of the cervical carcinoma, such as Papanicolaou smear (anal cytology) and colposcopy (high resolution anoscopy), may be effective on anal cancer prevention in those specific groups, or at least, to its early diagnosis. This article presents the techniques for tracking these early anal cancer lesions justifying them as a Public Health point of view (Rev. Col. Bras. Cir. 2006; 33(5): 311-317).

Key words: Anal canal/cytology; Anus neoplasms; Carcinoma, Squamous Cell; Mass screening; Proctoscopy; Colposcopy; Papillomavirus, human; Public health

REFERÊNCIAS

- Mathews WC. Screening for anal dysplasia associated with human papillomavirus. *Top HIV Med.* 2003;11(2):45-9.
- Fenger C, Frisch M, Marti MC. Tumors of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of digestive system of tumours.* Lyon: IARC Press; 2000. p. 147-55.
- Surveillance Epidemiology and End Results, SEER. [Software]. Bethesda (MD). National Cancer Institute. [version 5.0.17; cited Ago 2005]. Available from: www.seer.cancer.gov/seerstat
- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafour A, Samuels A. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin.* 2004;54(1):8-29.
- Goldstone SE, Welton ML. Anorectal sexually transmitted infections in men who have sex with men – special considerations for clinicians. *Clin Colon Rectal Surg.* 2004;17(4):235-9.
- Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, Ashley RL, Beagrie M, Ryan JA, Corey L. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Eng J Med.* 1987;317(16):973-7.

7. Palefsky J. Screening for and treatment of anal intraepithelial neoplasia. The PRN Notebook. 2001 september 6: [8 telas]. Available from: <http://www.prn.org>
8. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, Jaffe ES, Biggar RJ. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet*. 1998;351(9119):1833-9.
9. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(11):843-9.
10. Piketty C, Darragh TM, da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD, Palefsky JM. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med*. 2003;138(6):453-9.
11. Jacyntho CMA. Prevalência de lesão intra-epitelial escamosa anal em mulheres com lesão intra-epitelial escamosa genital [dissertação]. Campinas (SP): Unicamp; 2005.
12. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Raftery AT, Smith JH, Duffy S, Sharp F, Rogers K. Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients. *Br J Surg*. 1994;81(3):365-7.
13. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis*. 2005;32(5):314-20.
14. Nadal SR, Manzione CR. Os agentes sexualmente transmissíveis e o câncer anorretal. *Rev Bras Coloproct*. 2004;24(3):274-7.
15. Launay O, Guillemin L. Épidémiologie des tumeurs malignes associées à l'infection par le VIH. *Bull Cancer*. 2003;90(5):387-92.
16. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwatz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004;101(5):281-8.
17. Salvajoli JV, Anelli A, Chen MJ. Radioquimioterapia em carcinoma de canal anal. In: Rossi BM, Nakagawa WT, Ferreira FO, Aguiar Júnior S, Lopes A. Câncer de cólon, reto e ânus. São Paulo: Lemar e Tecmed; 2004. p. 697-710.
18. Cummings BJ, Keane TJ, O' Sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-Fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(5):1115-25.
19. John M, Flam M, Palma N. Ten-year results of chemoradiation for anal cancer: focus on late morbidity. *Int J Radiation Biol Phys*. 1996;34(1):65-9.
20. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet*. 1996;348(9034):1049-54.
21. Cooper HS, Patchefsky AS, Marks G. Cloacogenic carcinoma of the anorectum in homosexual men: an observation of four cases. *Dis Colon Rectum*. 1979;22(9):557-8.
22. Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL, Cochran LE, Chow WH, Daifuku R. Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA*. 1982;247(14):1988-90.
23. Peters RK, Mack TM. Patterns of anal carcinoma by gender and marital status in Los Angeles County. *Br J Cancer*. 1983;48(5):629-36.
24. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJC, Wohlfahrt J, Meijer CJLM, Walboomers JMM, Goldman S, Svensson C, Adami HO, Melbye M. Sexually transmitted Infection as a cause of anal cancer. *N Eng J Med*. 1997;337(19): 1350-8.
25. Melbye M, Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet*. 1991;338(8768):657-9.
26. Scheurlen W, Stremlau A, Gissmann L, Hohn D, Zenner HP, zur Hausen H. Rearranged HPV 16 molecules in an anal and in a laryngeal carcinoma. *Int J Cancer*. 1986;38(5):671-6.
27. Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Berline J, Ahn DK, Greenspan JS. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res*. 1991;51(3):1014-9.
28. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2002;35(9):1127-34. Epub 2002 Oct 14.
29. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg*. 2005;92(9):1133-6.
30. Steenbergen RD, de Wilde J, Wilting SM, Brink AA, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol*. 2005;32 Suppl 1:S25-33.
31. Arain S, Walts AE, Thomas P, Bose S. The Anal Pap Smear: cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. *Cytojournal*. 2005;2(1):4.
32. Bethesda System 2001 Terminology [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; [cited 2005 Sep 29]. Available from: <http://bethesda2001.cancer.gov/terminology.html>
33. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;14(5):415-22.
34. Nadal SR, Manzione CR. Uso do colposcópico para avaliar a região perianal e o canal anal - padronização técnica da nomenclatura e indicações. *Rev Bras Coloproct*. 2004;24(4):379-81.
35. Sellors JW, Sankaranarayanan R, editors. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical. Manual para principiantes. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2003/ 4 – [cited 2005 Out 1]. O exame colposcópico passo a passo; [about 5 p.]. Available from: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=5>
36. Pineda CE, Berry JM, Welton ML. High resolution anoscopy and targeted treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(1):126.
37. Goldstone SE, Winkler B, Ufford LJ, Alt E, Palefsky JM. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions and squamous-cell carcinoma in men who have sex with men as seen in a surgical practice. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(5):690-8.
38. Pinho AA, França Júnior I, Schraiber LB, D'Oliveira AFPL. Cobertura e motivos para a realização ou não do teste de Papanicolaou no Município de São Paulo. *Cad Saúde Pública*. 2003;19 Supl 2:S303-13.
39. Cranston RD, Darragh TM, Holly EA, Jay N, Berry JM, da Costa M, Efrid JT, Palefsky JM. Self-collected versus clinician-collected anal cytology specimens to diagnose anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(4):915-920.
40. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*. 1999;281(19):1822-9.
41. Fox PA. Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(1):62-6.

42. Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV-positive patients. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(10):1358-65.

Como citar este artigo:

Coutinho JRH. Rastreamento de lesões pré-neoplásicas do ânus, citologia anal e anuscopia de alta resolução: novas armas para prevenção. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2006 Set -Out; 33(5). Disponível em URL: www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:

José Ricardo H. Coutinho

Rua General Góis Monteiro, 8/502 - Bl.A

Botafogo

22290-080 – Rio de Janeiro – RJ

E-mail: jrcout@microlink.com.br