



Artigo
Article

**HPV COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE
NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS ANAIS**

HPV AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF ANAL INTRAEPITHELIAL
NEOPLASIA

Guilherme Alves de Araújo Silva¹
Arthur Hipólito Pereira Leite²

RESUMO: A incidência do câncer anal vem aumentando atualmente, com um comportamento mais agressivo. A neoplasia intraepitelial anal é uma lesão precursora, cujo início e progressão estão relacionados à infecção e persistência do *Papillomavirus humano* (HPV). Assim, este trabalho objetivou realizar um levantamento bibliográfico sobre os aspectos clínicos-laboratoriais relacionados à essa neoplasia. Para isso realizou-se uma pesquisa nos bancos de dados PubMed, ScienceDirect, Scielo e Google Acadêmico. Foram selecionados artigos científicos escritos em língua inglesa e portuguesa disponíveis na íntegra, não havendo restrição de ano de publicação. Como principais resultados destacam-se a relação entre o câncer anal e a infecção pelo HPV, transmitida principalmente pela prática sexual sem uso de preservativos. Além disso, os métodos de diagnósticos citológicos e moleculares apresentam considerável importância para o rastreamento precoce de lesões pré-malignas e neoplásicas na região anal. **Palavras-chave:** Neoplasias do ânus; Técnicas de genotipagem; Comportamento sexual.

ABSTRACT: The incidence of anal cancer has been steadily increasing, displaying a more aggressive behavior. Anal intraepithelial neoplasia is a precursor lesion, with its onset and progression associated with infection and persistence of Human Papillomavirus (HPV). Therefore, this study aimed to conduct a bibliographic review on the clinical-laboratory aspects related to this neoplasia. A search was conducted in the PubMed, ScienceDirect, Scielo, and Google Scholar databases. Scientific articles written in English and Portuguese, available in full text and without publication year restrictions, were selected. The main findings highlight the association between anal cancer and HPV infection, primarily transmitted through unprotected sexual activity. Additionally, cytological and molecular diagnostic methods are particularly important for early screening of pre-malignant and neoplastic lesions in the anal region. **Keywords:** Anus neoplasms; Genotyping techniques; Sexual behavior.

¹ Graduando em Biomedicina. Centro Universitário de Patos – UNIFIP – E-mail: guilhermehd2578@gmail.com

² Biomédico. Doutor em Biotecnologia. Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Email: hipolitoleitte@gmail.com

INTRODUÇÃO

O câncer anal são tumores que ocorrem no canal e bordas externas do ânus. Apresenta-se como uma neoplasia rara, representando de 1 a 2% de todos os tumores do cólon, sendo o carcinoma epidermóide responsável por 85% dos casos (Instituto Nacional de Câncer [INCA], 2016). Atualmente, a incidência dessa doença vem aumentando, muitas vezes com um comportamento mais agressivo e de difícil resposta ao tratamento (V. M. Nelson & Berson, 2017).

A *American Cancer Society* estimou para o ano de 2017 cerca de 8.200 novos casos de câncer anal (5.250 em mulheres e 2.950 em homens) nos Estados Unidos, com uma estimativa de 1.100 mortes, dentre as quais 650 relacionadas ao sexo feminino (Siegel et al., 2017). No Brasil, de acordo com o último levantamento de dados realizado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), o número de óbitos, em 2013, foi de aproximadamente 348, sendo 106 homens e 242 mulheres (INCA, 2016).

O câncer anal apresenta como estágio precedente a neoplasia escamosa intraepitelial (NIA) (Berry et al., 2014; Gondal et al., 2023), possuindo como fatores de risco a infecção persistente pelo *Human Papillomavirus* (HPV), imunossupressão, comportamento sexual de risco, tabagismo e outras infecções associadas ao HPV, como câncer de colo de útero, vagina e vulva (Stier et al., 2015; Moscicki et al., 2015).

O HPV pertence a um grupo de vírus de DNA, normalmente transmitidos pelo contato sexual. Eles podem infectar as regiões genitais e anorretais, boca e garganta de homens e mulheres (Doorbar, Egawa, Griffin, Kranjec & Murakami, 2015; Clarke et al., 2022). Mais de 200 tipos de HPV são descritos, dos quais, pelo menos, treze são considerados de alto risco para o desenvolvimento de neoplasias (Spiess, Dhillon, Baumgarten, Johnstone & Giuliano, 2016).

Grande parte das infecções por HPV são transitórias e se resolvem espontaneamente pelo sistema imune, não necessitando de tratamento. Entretanto, em um número pequeno, porém significativo de indivíduos, a infecção se torna persistente, permanecendo latente por tempo variável, sendo posteriormente reativada, podendo resultar em lesões precursoras de diferentes graus, as quais podem progredir para o câncer (Bernardi et al., 2015; Van et al., 2016).

A aplicação de técnicas de rastreio contribui para a redução dos casos de câncer anal, através da detecção de lesões pré-malignas. Essas técnicas incluem a citologia anal e a anuscopia de alta resolução. O rastreamento tem sido proposto para os grupos de maior risco como homens que praticam sexo com homens, pacientes HIV positivos, pacientes transplantados em uso de imunossupressores e mulheres com neoplasia intraepitelial ou câncer do colo de útero, vagina e vulva (Cuming & Nathan, 2017).

Além disso, os métodos de biologia molecular também merecem importância, por possibilitarem a identificação de genótipos de alto risco oncogênico, que estão intimamente relacionados à etiologia das lesões intraepiteliais do trato anogenital, particularmente os subtipos 16 e 18 (Benevolo, Donà, Ravenda & Chiocca, 2016).

Tendo em vista o crescente aumento dos casos de lesões intraepiteliais anais e dos cânceres anais o presente estudo objetivou realizar uma revisão da literatura sobre os fatores de risco associados a essa neoplasia.

MÉTODO

Esse trabalho foi realizado a partir de uma revisão narrativa da literatura sobre o câncer de ânus, com o objetivo principal de avaliar a relação entre o HPV e o desenvolvimento de lesões precursoras desse tipo de neoplasia. Para tanto, considerou-se critérios de inclusão estudos que abordassem os fatores de risco para o câncer de ânus, escritos em inglês, português e/ou espanhol. Dessa forma o processo de pesquisa englobou artigos de periódicos eletrônicos selecionados do PubMed, ScienceDirect e Scielo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ANATOMIA ANAL

O canal anal representa a porção final do intestino grosso, apresentando aproximadamente 2,5 a 3,5 cm de comprimento. Inicia-se na junção anorretal (zona de transição) e se estende até a margem anal (ânus), representando a abertura inferior do tubo digestivo. É revestido por uma fina camada muscular, que na extremidade superior do canal forma o esfíncter interno, constituído por músculo liso, e na extremidade inferior apresenta o esfíncter externo, formado por musculatura esquelética (Shridhar, Shibata, Chan & Thomas, 2015; Amuti, Li & Zhang, 2022).

O revestimento mucoso é constituído por epitélio glandular, transicional e escamoso não queratinizado. A parte superior do canal é revestida por um epitélio glandular semelhante ao reto, a região inferior é revestida por epitélio escamoso que se assemelha a pele da região perianal e próximo a essa região encontra-se a zona de transformação, que possui um epitélio escamoso metaplásico, de extensão variável, exibindo um epitélio transicional. O limite da zona de transformação é a junção escamocolunar (JEC), que corresponde a área onde o epitélio glandular retal encontra o epitélio escamoso do canal anal. Essa região é formada por células em metaplasia (Jiang et al., 2017).

Entre as regiões superiores e inferiores do canal anal, encontram-se as colunas anais, as quais reúnem-se, por uma prega da mucosa, às válvulas anais. A linha pectínea, importante ponto anatômico, é formada pelas válvulas anais e as bases das colunas anais. A região inferior estende-se da linha pectínea até a margem anal. Distalmente, a mucosa escamosa se mistura com a pele perianal. Esta junção mucocutânea é denominada margem anal (Wang, Hu, Jin, Li & Xu, 2016).

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL

A neoplasia intraepitelial anal é uma lesão precursora do carcinoma escamoso anal (Jin et al., 2017; Vyas & Gonzalez, 2023). O epitélio displásico é caracterizado pela presença de graus progressivos de anomalias de diferenciação celular e de maturação, ocorridas desde a membrana basal até a superfície epitelial (Abramowitz et al., 2007).

Podem ser classificadas em três categorias ascendentes, de acordo com seu reconhecido potencial para a transformação maligna: Neoplasia Intraepitelial Anal de Grau I (NIA I), que apresenta anormalidades nucleares limitadas ao terço inferior do epitélio, Neoplasia Intraepitelial Anal de Grau II (NIA II) e Neoplasia Intraepitelial Anal de

Grau III (NIA III), que apresentam alto grau de displasia envolvendo os dois terços inferiores e espessura total do epitélio, respectivamente (Van Heukelom et al., 2017).

Em virtude do considerável grau de discordância inter e intraobservadores, na análise diagnóstica de lesões intraepiteliais, (Cai et al., 2007), a tendência atual é a de condensar a classificação trina original (NIA-I, NIA-II, NIA-III) na binária proposta pelo Consenso de Bethesda, de 2001 (Ceballos et al., 2008). Sendo assim, a NIA-I tem sido denominada Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL), enquanto que NIA-II e NIA-III formam uma única categoria, denominada Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL) (Min, Lee, So & Kim, 2017).

As lesões anais de alto grau são consideradas lesões pré-malignas e podem progredir para o carcinoma *in situ* ou carcinoma escamoso invasivo, quando ocorre infiltração da lâmina própria por aglomerados de células tumorais (Darragh, 2017).

CÂNCER ANAL

Os tumores anais podem ocorrer na borda anal ou no canal anal, até a transição com o reto. Os tumores que surgem na borda anal são lesões dermatológicas e, como tal, podem ser tratados apenas com excisão local. Por outro lado, os tumores que surgem no canal anal ou na zona de transição entre este e o reto podem apresentar-se como adenocarcinoma ou carcinoma escamoso, requerendo tratamentos mais agressivos (Fléjou, 2015).

Cerca de 80% dos tumores malignos anais são carcinomas de células escamosas. Os tumores que surgem na porção distal à linha pectínea são frequentemente mais queratinizados, em relação aos que aparecem acima da linha pectínea. O adenocarcinoma do ânus constitui apenas 5 a 10% dos casos, porém se comporta e é tratado como câncer retal. Outros cânceres também são categorizados como câncer anal devido sua localização; estes incluem carcinomas cloacogênicos, desenvolvidos na zona de transição; carcinomas basocelulares, derivados a partir da pele na área perianal; e melanoma maligno, que pode se manifestar na pele ou mucosa anal (Fléjou, 2015).

As manifestações clínicas do câncer anal são frequentemente tardias e estão relacionadas ao tamanho e extensão do tumor. Os sintomas são inespecíficos, sendo comum sangramento retal, prurido e desconforto anal. Outros sintomas incluem fezes de calibre fino, alterações nos movimentos intestinais, tenesmo não aliviado pela evacuação e sensação de uma massa no canal anal. Dor durante a defecação, corrimento anal ou mudança de hábitos intestinais são geralmente encontrados em casos mais avançados (Tupe & Pham, 2016).

De 70 a 80% dos casos de câncer anal são inicialmente diagnosticados como condições benignas, como doença de Paget, leucoplasia, hemorroidas, fissuras e fístulas; e 20% dos pacientes não apresentam sintomas ao diagnóstico. Por estas razões, a maioria dos pacientes apresenta doença avançada ao diagnóstico (Tupe & Pham, 2016).

EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER ANAL

Os tumores malignos do canal anal representam menos de 0,5% de todos os tipos de câncer e 2% dos tumores do trato digestivo. No geral o tipo mais prevalente é o carcinoma de células escamosas (85%), seguido por adenocarcinoma (10%). Outros subtipos histológicos raros incluem melanoma, tumor neuroendócrino, carcinoide,

sarcoma, tumor estromal gastrointestinal e linfoma, representando menos de 5% de todos os tumores diagnosticados no canal anal (Fléjou, 2015; Shridhar et al., 2015).

A incidência do câncer anal aumentou 50% nos últimos 30 anos, com incidência anual de 2:100.000 pessoas na população em geral (Tong, Hillman, Kelleher, Grulich & Carr, 2014; Islami, Ferlay, Lortet-Tieulent, Bray & Jemal, 2016). Grande parte das informações epidemiológicas refere-se ao carcinoma de células escamosas. Assim, de acordo com as estatísticas, esse tipo de tumor é mais prevalente em mulheres, com o risco aumentando de acordo com a idade (a idade média de diagnóstico é de 60 anos), e quando ocorre em jovens, muitas vezes esses pacientes são imunocomprometidos. Com tudo, o diagnóstico em pessoas cada vez mais jovens vem sendo notificado atualmente (Tong et al., 2014; Fléjou, 2015).

A incidência do câncer do canal anal em indivíduos mais jovens está relacionada a dois fatores principais. Primeiro, ao uso da terapia com medicamentos antirretrovirais, que resulta em uma sobrevida maior dos indivíduos infectados pelo HIV, o qual eleva o risco de câncer anal ao longo do tempo. Segundo um aumento de práticas sexuais de risco (multiplicidade de parceiros sexuais, não uso de preservativos, sexo anal receptivo e o coito anal), o que resulta no aumento das taxas de infecção pelo vírus HPV (R. A. Nelson, Levine, Bernstein, Smith & Lai, 2013; Stier et al., 2015).

Estudos anteriores demonstraram aumento do número de câncer anal em diversos países, como o Canadá, a França e o Reino Unido (Bouvier et al., 2016; Islami et al., 2016). Nos EUA, estimou-se para o ano de 2017 aproximadamente 8.200 novos casos, sendo esperadas 1.100 mortes (Siegel et al., 2017). No Brasil, a estimativa para o ano de 2016, válida também para o ano de 2017, aponta a ocorrência de aproximadamente 34 mil casos de câncer de cólon, reto e/ou ânus (INCA, 2015).

FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER ANAL

Os principais fatores de risco conhecidos para o câncer anal incluem a infecção persistente pelo HPV, imunossupressão (pacientes HIV positivos e transplantados de órgãos que utilizam drogas imunossupressoras), comportamento sexual de risco (história de intercurso anal receptivo, número elevado de parceiros sexuais, presença de outras doenças sexualmente transmissíveis), tabagismo e outras afecções associadas ao HPV, como história de neoplasia intraepitelial ou câncer de colo de útero, vagina ou vulva (Welton, Sharkey & Kahlenberg, 2004; Chaves, Capp, Corleta & Folgierini, 2011).

Além desses fatores, portadores de lesões anais crônicas benignas que cursam com inflamação (hemorroidas, fístulas, fissuras anais), usuários de drogas injetáveis e influência de fatores genéticos são outros fatores que impõe risco para o acometimento de câncer em epitélio anal (I. T. D. C. Silva et al., 2005).

Papillomavirus humano

O HPV pertence à família *Papillomaviridae* e gênero *Papillomavirus*. São vírus que apresentam tropismo por células epiteliais, causando infecções na pele e nas mucosas (genital, anal, oral, laringe e esôfago), e sua replicação ocorre no núcleo das células escamosas epiteliais (Torre et al., 2015).

Apresenta-se como um vírus não envelopado de simetria icosaédrica, com capsídeo composto por 72 capsômeros. Seu genoma é formado por DNA dupla fita e

circular, contendo cerca de 8.000 pares de bases (García-Espinosa et al., 2009; Walhart, 2015).

O genoma do HPV divide-se em três regiões: região tardia (L), região precoce (E) e região reguladora (LCR). A região tardia possui genes estruturais (L1 e L2) envolvidos na estrutura do capsídeo. A região precoce possui genes relacionados ao processo de replicação viral (E1-E7), onde são distribuídos nas seguintes funções: replicação viral (E1, E2), regulação da expressão (E2), montagem e liberação do vírus (E4) e imortalização e transformação celular (E5, E6 e E7). A região reguladora não-codificante (LCR) contém a sequência de origem de replicação (ORI) e a maioria dos promotores de transcrição (Bordignon et al., 2017).

CLASSIFICAÇÃO VIRAL

Diferente de outros grupos virais, os papilomavírus não são referidos por sorotipos. Sua classificação em tipos distintos se baseia na espécie de origem e no grau de relação dos genomas virais, mediante a comparação da sequência de nucleotídeos do seu genoma viral (Hazard, 2007).

São agrupados em diferentes gêneros que, por sua vez, são divididos em diferentes espécies contendo um ou mais genótipos. Cada genótipo é agrupado em subtipos e variantes de acordo com a similaridade da sequência na região L1 (De Villiers et al., 2004).

São conhecidos cerca de 200 genótipos do HPV, dos quais aproximadamente 40 podem infectar a região anogenital, sendo classificados em baixo-risco (não-oncogênico) e alto-risco (oncogênico) de acordo com o grau de malignidade que provocam na região infectada (Spiess et al., 2016).

Dentre os genótipos de baixo risco estão incluídos o HPV 6, 11, 40, 42, 43 e 44, que podem causar lesões benignas genitais e verrugas na pele. Já entre os de alto risco podemos citar os tipos 16, 18, 31, 33, 53, 56, entre outros, destacando-se os tipos 16 e 18 como os mais associados ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais anais de alto grau e carcinoma invasor. O tipo viral mais encontrado nos casos de câncer anal é o 16, bem como no de colo de útero (Hoots, Palefsky, Pimenta & Smith, 2009).

MECANISMOS DE INFECÇÃO E TRANSFORMAÇÃO CELULAR

A infecção pelo HPV é o principal fator de risco para o desenvolvimento de tumores do canal anal. Este vírus é capaz de promover lesões que, caso não sejam tratadas, podem progredir para o carcinoma invasivo. O HPV está presente em 80 a 90% dos pacientes com carcinoma anal de células escamosas, sendo o HPV 16 o tipo mais associado ao câncer anal, presente em 65 a 80% dos casos, seguido pelo HPV 18. Esses dois tipos, sozinhos ou em associação, são encontrados em 78% de todos os cânceres anais (Brickman & Palefsky, 2015).

A transmissão do HPV ocorre na maioria das vezes por via sexual. O HPV acessa os queratinócitos basais do epitélio anal por meio da zona de transformação. Após a entrada do vírus na célula, o genoma se estabiliza na forma de elementos extra cromossômicos no núcleo. Nesta fase, há replicação do material genético celular e viral e, ao se dividirem, essas células infectadas distribuem equitativamente o DNA viral entre as células filhas. Algumas das células suprabasais infectadas pelo HPV iniciam o programa de diferenciação celular, porém outras continuam proliferando na camada basal. Este processo é seguido

pela síntese das proteínas do capsídeo, montagem do vírion e liberação da partícula viral (Brickman & Palefsky, 2015).

Nas lesões benignas, o DNA do HPV é identificado em estado epissomal, enquanto na maioria das lesões de alto grau, o genoma se encontra integrado ao genoma do hospedeiro. A integração do DNA viral ocorre em razão da clivagem em região específica dos genes E1/E2 na maior parte dos casos. O gene E2 atua no controle da transcrição e replicação, e entre outras funções, inibe a transcrição dos oncogenes E6 e E7. Como consequência da clivagem e perda do controle transcricional exercido pela proteína E2, há superexpressão das oncoproteína de E6 e E7 do HPV, responsáveis pelo início e manutenção do processo carcinogênico (Moody & Laimins, 2010).

A proteína 53 (p53), envolvida nas vias de reparo ao dano do DNA, por levar à interrupção do ciclo celular na fase G1 ou induzir a apoptose, forma complexo com a proteína E6, resultando na sua degradação e inativação. Já a proteína E7 do HPV forma complexos com a proteína do retinoblastoma (pRB). Em condições normais, a pRB está complexada ao fator de transcrição celular E2F na fase G1 do ciclo celular. Para entrar na fase S, a pRB é fosforilada, o que leva à liberação do fator de transcrição E2F e progressão do ciclo celular. A inativação da pRB pela proteína viral E7 causa a liberação do fator de transcrição E2F, que passa a ser ativo em todas as fases do ciclo celular, levando ao crescimento celular desordenado das células tumorais HPV-positivas. A ação combinada das proteínas E6 e E7 resulta na anulação de muitos pontos de checagem do ciclo celular, o que, em células persistentemente infectadas com HPV, leva ao acúmulo de mutações celulares ao longo do tempo e consequente progressão para câncer (Martinez-Zapien et al., 2016).

RESPOSTA IMUNOLÓGICA À INFECÇÃO PELO HPV

Os HPVs induzem infecções crônicas que normalmente não apresentam manifestações clínicas sistêmicas. São agentes infecciosos bem sucedidos, os quais evoluíram para evitar ao máximo a sua exposição ao sistema imune do hospedeiro. No entanto, o sistema imunológico tem um papel importante no controle das infecções pelo HPV (Sasagawa, Takagi & Makinoda, 2012).

Durante as fases iniciais de uma infecção por HPV, a resposta imune inata do hospedeiro torna-se a primeira linha de defesa contra a infecção. Macrófagos, células dendríticas (DCs), células de Langerhans (LCs), células natural killer (NK), neutrófilos e queratinócitos, reconhecem antígenos virais por meio de receptores do tipo Toll-like receptors (TLR), cuja sinalização ativa uma cascata de citocinas inflamatórias e quimiocinas como as interleucinas (ILs), o fator de necrose tumoral (TNF) e os interferons (IFN). Esses eventos visam o recrutamento de células imunes e a secreção de fatores antivirais, vinculando a imunidade inata com a imunidade adaptativa (Amador-Molina, Hernández-Valencia, Lamoyi, Contreras-Paredes & Lizano, 2013; Dai, Tohyama, Murakami & Sayama, 2017).

Após o reconhecimento de antígenos e a produção de citocinas inflamatórias, as DCs, que são células apresentadoras de antígenos (APCs) residentes principais, processam o antígeno viral e aumentam a expressão do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), para apresentar o antígeno processado aos linfócitos T. Após a sua ativação, as células T podem se diferenciar em linfócitos TCD4+, contribuindo com uma resposta mediada por células ou com resposta humoral. Por outro

lado, a diferenciação em células TCD8+ gera linfócitos T citotóxicos capazes de reconhecer e eliminar células infectadas mediante secreção de enzimas proteolíticas (Pai, 2013; Dai et al., 2017).

Contudo, algumas infecções por HPV não são rapidamente eliminadas pela imunidade da mucosa. De fato, a expressão crônica de HPV, a baixos níveis, pode induzir tolerância ao epitélio infectado. Existem várias razões para isto, que estão diretamente ligadas ao ciclo de vida do vírus. Primeiro, o vírus não tem uma fase de disseminação sanguínea; segundo, não causa lise dos queratinócitos, e, portanto, não induz resposta inflamatória; e terceiro, a produção e liberação do vírus se dá nas células escamosas diferenciadas que são distantes das citocinas e células imunocompetentes na submucosa (Bashaw, Leggatt, Chandra, Tuong & Frazer, 2017; Bordignon et al., 2017).

RASTREIO DO CARCINOMA ANAL E SEUS PRECURSORES

A prevenção e a detecção precoce do câncer anal ou de NIA têm importante papel na sobrevida dos pacientes. As técnicas atuais de detecção do câncer anal incluem a citologia anal, para detecção de lesões precoces; identificação dos tipos de HPV de alto risco; a anoscopia de alta resolução e a confirmação histopatológica (Cuming & Nathan, 2017).

O rastreamento do câncer anal vem sendo discutido e incentivado nos grupos considerados de risco. As Diretrizes do Serviço de Saúde Pública dos EUA recomendam que a citologia anal deva ser considerada para homens e mulheres HIV positivos. O Instituto de AIDS do Estado de Nova York recomenda a realização anual do exame de toque retal para todos os pacientes HIV positivos, e do exame citológico anal para homens que praticam sexo com homens, pacientes com história de condilomas anais e mulheres com histologia vulvar ou de colo uterino anormal (Aberg et al., 2014).

CITOLOGIA ANAL

A citologia é uma ferramenta de rastreio de lesões anais, que permite a obtenção de células para análises citopatológicas, com a interpretação baseada no sistema de Bethesda. No entanto, como um teste de rastreio, não fornece diagnóstico definitivo, sendo usado principalmente para o acompanhamento do paciente (Jay, 2011; Johnson et al., 2016).

Estudos sobre o uso da citologia anal demonstraram valores de sensibilidade e especificidade entre 42 a 98% e entre 16 a 96%, respectivamente. Porém, apesar de ser um método sensível, resultados citológicos podem não concordar bem com a histologia. Ao se interpretar tais resultados, deve-se levar em conta a subjetividade da histologia, também sujeita a erros de amostragem e medição (Bean & Chhieng, 2010; Duarte, Silva, Germano & Leonart, 2016).

Além disso, o sucesso do rastreio do câncer anal deve ser baseado na repetição dos testes ao longo do tempo. Palefsky et al relataram em seus estudos aumento na sensibilidade para a detecção de lesões anais, de 69% para 81%, após 2 anos de triagens subsequentes. Nos Estados Unidos, avaliou-se o custo-benefício da citologia anal no rastreamento de homens que fazem sexo com homens, portadores ou não do HIV, e verificou-se que a triagem a cada 2 ou 3 anos pode ser vantajosa e trazer benefícios à expectativa de vida dos pacientes (Cuming & Nathan, 2017).

ANUSCOPIA DE ALTA RESOLUÇÃO E BIÓPSIA DIRIGIDA

A anoscopia de alta resolução (HRA) baseia-se na utilização de um colposcópico com luz, equipado com uma lente magnificadora de imagens, que permite o estudo do epitélio de transição do canal anal. Semelhante à colposcopia cervical, para a análise do canal anal utiliza-se uma gaze embebida com ácido acético a 3-5% e uma coloração com lugol (Albuquerque et al., 2017).

A suspeita de NIA se dá mediante observação de placas acetobranças, que não captam lugol, e regiões da mucosa que apresentem alterações vasculares. A anoscopia apresenta considerável subjetividade, com sensibilidade e especificidade variando de 59 a 100% e de 19 a 66%, respectivamente. Entretanto, resultados de anoscopia geralmente correlacionam bem com os histopatológicos (Gimenez et al., 2011; Albuquerque et al., 2017).

Apesar de suas limitações, o exame histopatológico ainda é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de lesões anais. As NIA são geralmente diagnosticadas utilizando-se uma adaptação da classificação das Neoplasias Intraepiteliais Cervicais (NIC), sendo categorizadas histopatologicamente nos graus 1, 2 e 3, dependendo da avaliação qualitativa e quantitativa de: atipias citológicas, grau de maturação e diferenciação do epitélio escamoso e atividade mitótica (Maia et al., 2014).

Devido à alta prevalência da NIA em certas populações, e também ao fato de que um único resultado citológico negativo tem um valor preditivo negativo pobre em populações com alta prevalência de doença, alguns pesquisadores têm defendido o uso da HRA como um teste de rastreio primário. No entanto, dada a disponibilidade insuficiente de HRA, a utilização da citologia para fazer a triagem de indivíduos para HRA seguida de biópsia, pode ser a melhor abordagem atual para identificar a doença na população em situação de risco (Lam et al., 2011).

TESTES MOLECULARES

Diferentes métodos moleculares estão disponíveis para a determinação dos tipos de HPV presentes na mucosa anal infectada. Dentre essas técnicas pode-se destacar a reação em cadeia da polimerase (PCR), que amplifica o material genético (DNA) viral de forma exponencial a cada ciclo de reação, gerando de centenas a milhares de cópias. Essa metodologia pode ser realizada tanto em amostras de citologia em meio líquido, como em amostras de biópsia (Benevolo et al., 2016).

A base de uma PCR consiste na amplificação de uma sequência específica do DNA molde através das etapas de desnaturação, pareamento e extensão. Inicialmente, as dupla-fitas do DNA são desnaturadas em fitas simples pelo aquecimento a 95 °C, liberando os sítios que serão reconhecidos pelos iniciadores. Em seguida, a amostra é submetida à temperatura de pareamento, que é específica para cada iniciador, mas que varia em torno de 60 °C. Nesta etapa, os iniciadores senso e anti-senso se pareiam de forma complementar e específica ao alvo, e a formação do complexo iniciador-DNA permite o seu reconhecimento pela enzima *Taq* polimerase, que promoverá a extensão da fita cópia pela adição dos nucleotídeos à região 3' do iniciador. Em uma reação de PCR convencional, após o fim das reações, os produtos amplificados (*amplicons*) são submetidos a uma corrida eletroforética em gel de agarose para a avaliação qualitativa da presença do material genético do vírus em questão (E. R. D. Silva et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência do câncer anal vem aumentando globalmente, muitas vezes com o diagnóstico determinado em situação avançadas e de difícil tratamento. Dentre os fatores de risco encontra-se a infecção pelo HPV, vírus que apresenta tropismo por células epiteliais, sendo transmitido principalmente pelo ato sexual desprotegido. Após a infecção o HPV pode desenvolver lesões intraepiteliais nas células do tecido anal. A citologia anal é uma ferramenta valiosa para a identificação de lesões precoces, contribuindo para o tratamento efetivo dessas lesões. Faz-se necessário melhor conhecimento sobre a epidemiologia das neoplasias que acometem o canal anal e, bem como, maiores informações sobre a prevenção, o diagnóstico e o tratamento desta patologia.

REFERÊNCIAS

- Aberg, J. A., Gallant, J. E., Ghanem, K. G., Emmanuel, P., Zingman, B. S., & Horberg, M. A. (2014). Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, *58*(1), e1-e34.
- Abramowitz, L., Benabderrahmane, D., Ravaud, P., Walker, F., Rioux, C., Jestin, C., ... & Duval, X. (2007). Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *Aids*, *21*(11), 1457-1465.
- Albuquerque, A., Pessegueiro Miranda, H., Lopes, J., Gandara, J., Rodrigues, S., Gaspar, R., ... & Macedo, G. (2017). Liver transplant recipients have a higher prevalence of anal squamous intraepithelial lesions. *British Journal of Cancer*, *117*(12), 1761-1767.
- Amador-Molina, A., Hernández-Valencia, J. F., Lamoyi, E., Contreras-Paredes, A., & Lizano, M. (2013). Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses*, *5*(11), 2624-2642.
- Amuti, S., Li, J., & Zhang, P. (2022). The "hand as anal canal" teaching method in the regional anatomy of anus. *Asian journal of surgery*, *45*(10), 1883-1884.
- Bashaw, A. A., Leggatt, G. R., Chandra, J., Tuong, Z. K., & Frazer, I. H. (2017). Modulation of antigen presenting cell functions during chronic HPV infection. *Papillomavirus Research*, *4*, 58-65.
- Bean, S. M., & Chhieng, D. C. (2010). Anal-rectal cytology: A review. *Diagnostic cytopathology*, *38*(7), 538-546.
- Benevolo, M., Dona, M. G., Ravenda, P. S., & Chiocca, S. (2016). Anal human papillomavirus infection: prevalence, diagnosis and treatment of related lesions. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, *14*(5), 465-477.

Bernardi, M. P., Ngan, S. Y., Michael, M., Lynch, A. C., Heriot, A. G., Ramsay, R. G., & Phillips, W. A. (2015). Molecular biology of anal squamous cell carcinoma: implications for future research and clinical intervention. *The Lancet Oncology*, 16(16), e611-e621.

Berry, J. M., Jay, N., Cranston, R. D., Darragh, T. M., Holly, E. A., Welton, M. L., & Palefsky, J. M. (2014). Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *International journal of cancer*, 134(5), 1147-1155.

Bordignon, V., Di Domenico, E. G., Trento, E., D'Agosto, G., Cavallo, I., Pontone, M., ... & Ensoli, F. (2017). How human papillomavirus replication and immune evasion strategies take advantage of the host DNA damage repair machinery. *Viruses*, 9(12), 390.

Bouvier, A. M., Belot, A., Manfredi, S., Jooste, V., Uhry, Z., Faivre, J., ... & French Network of Cancer Registries FRANCIM. (2016). Trends of incidence and survival in squamous-cell carcinoma of the anal canal in France: a population-based study. *European Journal of Cancer Prevention*, 25(3), 182-187.

Brickman, C., & Palefsky, J. M. (2015). Human papillomavirus in the HIV-infected host: epidemiology and pathogenesis in the antiretroviral era. *Current HIV/AIDS Reports*, 12, 6-15.

Cai, B., Ronnett, B. M., Stoler, M., Ferenczy, A., Kurman, R. J., Sadow, D., ... & Liaw, K. L. (2007). Longitudinal evaluation of interobserver and intraobserver agreement of cervical intraepithelial neoplasia diagnosis among an experienced panel of gynecologic pathologists. *The American journal of surgical pathology*, 31(12), 1854-1860.

Ceballos, K. M., Chapman, W., Daya, D., Julian, J. A., Lytwyn, A., McLachlin, C. M., & Elit, L. (2008). Reproducibility of the histological diagnosis of cervical dysplasia among pathologists from 4 continents. *International journal of gynecological pathology*, 27(1), 101-107.

Chaves, E. B. M., Capp, E., Corleta, H. V. E., & Folgierini, H. J. (2011). A citologia na prevenção do câncer anal. *Femina: Rio de Janeiro. Vol. 39, n. 11 (2011), p. 532-537.*

Clarke, M. A., Deshmukh, A. A., Suk, R., Roberts, J., Gilson, R., Jay, N., ... & Wentzensen, N. (2022). A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups. *International journal of cancer*, 151(11), 1889-1901.

Cuming, T., & Nathan, M. (2017, June). Anal cancer screening: techniques and guidelines. In *Seminars in Colon and Rectal Surgery* (Vol. 28, No. 2, pp. 69-74). WB Saunders.

Dai, X., Tohyama, M., Murakami, M., & Sayama, K. (2017). Epidermal keratinocytes sense ds RNA via the NLRP 3 inflammasome, mediating interleukin (IL)-1 β and IL-18 release. *Experimental dermatology*, 26(10), 904-911.

Darragh, T. M. (2017). HPV-associated disease of the anal canal: a pathology primer. In *Seminars in Colon and Rectal Surgery* (Vol. 28, No. 2, pp. 63-68). WB Saunders.

De Villiers, E. M., et al. (2004). Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology. *Lancet*, 330(8561).

Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C., & Murakami, I. (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in medical virology*, 25, 2-23.

Duarte, B. F., da SILVA, M. A. B., Germano, S., & Leonart, M. S. S. (2016). Diagnóstico do câncer anal na coinfeção pelo papiloma vírus humano (HPV) e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 75, 01-09.

Fléjou, J. F. (2015). An update on anal neoplasia. *Histopathology*, 66(1), 147-160.

García-Espinosa, B., Nieto-Bona, M., Rueda, S., Silva-Sánchez, L. F., Piernas-Morales, M., Carro-Campos, P., ... & Moro-Rodríguez, E. (2009). Genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with cervical lesions in Bioko, Equatorial Guinea. *Diagnostic pathology*, 4, 1-8.

Gimenez, F., Costa-e-Silva, I. T. D., Daumas, A., Araújo, J. D., Medeiros, S. G., & Ferreira, L. (2011). The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in HIV-positive patients. *Arquivos de gastroenterologia*, 48, 136-145.

Gondal, T. A., Chaudhary, N., Bajwa, H., Rauf, A., Le, D., & Ahmed, S. (2023). Anal cancer: the past, present and future. *Current Oncology*, 30(3), 3232-3250.

Hazard, K. (2007). Cutaneous Human Papillomaviruses.

Hoots, B. E., Palefsky, J. M., Pimenta, J. M., & Smith, J. S. (2009). Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *International journal of cancer*, 124(10), 2375-2383.

Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. (2015). Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA.

Islami, F., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Bray, F., & Jemal, A. (2017). International trends in anal cancer incidence rates. *International journal of epidemiology*, 46(3), 924-938.

Jay, N. (2011). Elements of an anal dysplasia screening program. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 22(6), 465-477.

Jiang, M., Li, H., Zhang, Y., Yang, Y., Lu, R., Liu, K., ... & Que, J. (2017). Transitional basal cells at the squamous-columnar junction generate Barrett's oesophagus. *Nature*, 550(7677), 529-533.

Jin, X. J., Cai, P. S., Zhu, S. P., Wang, L. J., & Zhu, H. (2017). Negative correlation between X-linked inhibitors of apoptosis and second mitochondria-derived activator of caspase expression levels in cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology Letters*, 14(5), 5340-5346.

Johnson, G. E., Nguyen, M. L., Krishnamurti, U., Seydafkan, S., Flowers, L., Ehdaivand, S., & Mosunjac, M. (2016). Cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesion for HIV positive men: 10-year experience in an inner city hospital. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 5(3), 145-153.

Lam, J. M., Hoch, J. S., Tinmouth, J., Sano, M., Raboud, J., & Salit, I. E. (2011). Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men. *Aids*, 25(5), 635-642.

Maia, L. B., Marinho, L. C., Wanderley Paes Barbosa, T., Batalha Filho, E. S., Ribeiro Velasco, L. F., Garcia Costa, P. G., ... & de Oliveira, P. G. (2014). A comparative study between conventional and liquid-based cytology in screening for anal intraepithelial lesions in HIV-positive patients. *Diagnostic Cytopathology*, 42(10), 840-845.

Martinez-Zapien, D., Ruiz, F. X., Poirson, J., Mitschler, A., Ramirez, J., Forster, A., ... & Zanier, K. (2016). Structure of the E6/E6AP/p53 complex required for HPV-mediated degradation of p53. *Nature*, 529(7587), 541-545.

Min, K. J., Lee, J. K., So, K. A., & Kim, M. K. (2018). Association between passive smoking and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 1 in Korean women. *Journal of epidemiology*, 28(1), 48-53.

Moody, C. A., & Laimins, L. A. (2010). Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature reviews cancer*, 10(8), 550-560.

Moscicki, A. B., Darragh, T. M., Berry-Lawhorn, J. M., Roberts, J. M., Khan, M. J., Boardman, L. A., ... & Palefsky, J. M. (2015). Screening for anal cancer in women. *Journal of lower genital tract disease*, 19(3), S27-S42.

Nelson, R. A., Levine, A. M., Bernstein, L., Smith, D. D., & Lai, L. L. (2013). Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 31(12), 1569-1575.

Nelson, V. M., & Benson, A. B. (2017). Epidemiology of anal canal cancer. *Surgical Oncology Clinics*, 26(1), 9-15.

Pai, S. I. (2013). Mission impossible: How HPV-associated head and neck cancers escape a primed immune response. *Oral oncology*, 8(49), 723-725.

Sasagawa, T., Takagi, H., & Makinoda, S. (2012). Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 18(6), 807-815.

Shridhar, R., Shibata, D., Chan, E., & Thomas, C. R. (2015). Anal cancer: current standards in care and recent changes in practice. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 139-162.

Siegel, R. L., Miller, K. D., Fedewa, S. A., Ahnen, D. J., Meester, R. G., Barzi, A., & Jemal, A. (2017). Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(3), 177-193.

Silva, E. R. D., Macêdo, F. L. D. S., Soares, L. R. C., Rosal, V. M. D. S., Carvalho, N. A. L., & Rocha, M. G. D. L. (2015). Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase. *Femina*, 181-184.

Silva, I. T. D. C., Gimenez, F. S., Guimarães, R. A. G., Camelo, R. T., Melo, M. N. D., Barros, F. S. D., ... & Guimarães, E. L. (2005). Citologia anal como método de rastreamento para a detecção precoce do câncer anal: esfregaços com algodão hidrófilo são mesmo insatisfatórios?. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 20, 109-114.

Spiess, P. E., Dhillon, J., Baumgarten, A. S., Johnstone, P. A., & Giuliano, A. R. (2016). Pathophysiological basis of human papillomavirus in penile cancer: Key to prevention and delivery of more effective therapies. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(6), 481-495.

Stier, E. A., Sebring, M. C., Mendez, A. E., Ba, F. S., Trimble, D. D., & Chiao, E. Y. (2015). Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(3), 278-309.

Tong, W. W. Y., Hillman, R. J., Kelleher, A. D., Grulich, A. E., & Carr, A. (2014). Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV-infected adults. *HIV medicine*, 15(2), 65-76.

Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87-108.

Tupe, C. L., & Van Pham, T. (2016). Anorectal complaints in the emergency department. *Emergency Medicine Clinics*, 34(2), 251-270.

Van Der Weele, P., van Logchem, E., Wolffs, P., van den Broek, I., Feltkamp, M., de Melker, H., ... & King, A. J. (2016). Correlation between viral load, multiplicity of infection, and persistence of HPV16 and HPV18 infection in a Dutch cohort of young women. *Journal of Clinical Virology*, 83, 6-11.

Van Heukelom, M. L. S., Marra, E., De Vries, H. J., van der Loeff, M. F. S., & Prins, J. M. (2017). Risk factors for anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive MSM: is targeted screening possible?. *Aids*, 31(16), 2295-2301.

Vyas, M., & Gonzalez, R. S. (2023). Anal intraepithelial neoplasia: a review of terminology, differential diagnoses, and patient management. *Human Pathology*, 132, 56-64.

Walhart, T. (2015). Human papillomavirus biology, pathogenesis, and potential for drug discovery: a literature review for HIV nurse clinical scientists. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 26(6), 693-702.

Wang, Z., Hu, L., Jin, X., Li, X., & Xu, L. (2016). Evaluation of postoperative anal functions using endoanal ultrasonography and anorectal manometry in children with congenital anorectal malformations. *Journal of pediatric surgery*, 51(3), 416-420.

Welton, M. L., Sharkey, F. E., & Kahlenberg, M. S. (2004). The etiology and epidemiology of anal cancer. *Surgical Oncology Clinics*, 13(2), 263-275.

Cronologia do Processo Editorial

Editorial Process Chronology

Recebido em: 09/08/2024

Aprovado em: 11/10/2024

Received in: August 09, 2024

Approved in: October 11, 2024