

**Combined methods for
evaluation and diagnosis
of anal cancer induced by
Human Papillomavirus (HPV):
bibliographic review**

**Métodos combinados para
avaliação e diagnóstico do câncer
anal induzido por Papilomavírus
Humano (HPV): revisão
bibliográfica**

ABSTRACT | Introduction: *Anal cancer is a rare tumor whose incidence is influenced by sexual behavior and biological and social vulnerabilities. A likely explanation for the increased incidence in recent decades in developing countries is the low coverage or nonexistence of screening programs for precursor lesions. Objectives:* *Address the combined methods that make up the basic tripod in the Unified Health System (SUS) for the evaluation of the anal canal and diagnosis of cancer and/or its precursor changes caused by HPV, guiding the collection and technical processing of samples in public health services. Methods:* *This is a selective review of the literature of qualitative and exploratory nature, using publications available in the public interface of the "Portal de Periódicos Capes". Results:* *There are no programs for screening of precursor lesions of anal cancer, but the application of resources for diagnosis of early changes is based on the success obtained with the screening of precursor lesions of cervical cancer, since the pathologies share cytohistological, etiological similarities, risk factors, techniques for diagnosis and health professionals. This article reviews the available diagnostic methods and the possible treatments for anal precursor lesions to prevent progression to cancer. With this material, health professionals can benefit from the guidelines and then exercise relevant role in the prevention of cancer. Conclusion:* *It is possible to incorporate a policy of early diagnosis into the SUS to qualify and expand initiatives to promote and care for people.*

Keywords | *Anal cancer; Human Papillomavirus (HPV); Anuscopy; Cytopathology; Histopathology.*

RESUMO | Introdução: O câncer anal é um tumor raro cuja incidência é influenciada pelo comportamento sexual e por condições de vulnerabilidades biológicas e sociais. Uma provável explicação para o aumento da incidência nas últimas décadas em países em desenvolvimento é a baixa abrangência ou inexistência dos programas de rastreamento das lesões precursoras. **Objetivos:** Abordar os métodos combinados que compõem o tripé básico no Sistema Único de Saúde (SUS) para avaliação do canal anal e diagnóstico do câncer e/ou suas alterações precursoras causadas pelo HPV, orientando a coleta e o processamento técnico das amostras nos serviços públicos de saúde. **Métodos:** Trata-se de uma revisão seletiva da literatura de naturezas qualitativa e exploratória, utilizando publicações disponíveis na interface pública do Portal de Periódicos Capes. **Resultados:** Não há programas para rastreio das lesões precursoras do câncer anal, mas a aplicação dos recursos para diagnóstico das alterações iniciais baseia-se no sucesso obtido com o rastreamento das lesões precursoras do câncer de colo uterino, visto que as patologias compartilham semelhanças cito-histológicas, etiológicas, fatores de riscos, técnicas para diagnóstico e profissionais de saúde. Neste artigo revisam-se os métodos diagnósticos disponíveis e as possibilidades de tratamentos das lesões precursoras anais a fim de prevenir a evolução para o câncer. Com esse material, os profissionais de saúde podem se beneficiar com as orientações e, então, exercer relevante atuação na prevenção da neoplasia. **Conclusão:** É possível incorporar no SUS uma política de diagnóstico precoce para qualificar e expandir as iniciativas de promoção e atenção às pessoas.

Palavras-chave | Câncer anal; Papilomavírus humano (HPV); Anuscopia; Citopatologia; Histopatologia.

¹Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora/MG, Brasil.

INTRODUÇÃO

De maneira geral, a incidência do câncer anal aumenta acompanhando a tendência do principal fator de risco biológico, o Papilomavírus Humano (HPV), considerado a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) mais recorrente em escala mundial. Além desse, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*) é considerado uma das principais comorbidades associadas^{1,2}.

A principal via de infecção pelo HPV continua sendo a sexual sem os devidos cuidados, destacando sexo vaginal, anal e oral, mas podendo também ocorrer à transmissão viral durante o trabalho de parto (transmissão vertical) ou ainda, mesmo que de forma menos frequente, por contato direto com material contaminado ou fômites, que consiste em compartilhar utensílios pessoais, como sabonete, roupas íntimas e toalhas³.

Nas últimas décadas, estudos indicam um aumento da prevalência de câncer anal, mas com distribuição desigual na população. A neoplasia tem maior incidência entre homens e mulheres vivendo com HPV e HIV; homens que fazem sexo com homens independentemente de serem portadores do HIV, mas com risco aumentado em caso de HIV positivo, e entre homens com condilomas penianos que praticam coito anal desprotegido; mulheres já diagnosticadas com lesões precursoras do câncer de colo do útero e do próprio câncer genital induzido por HPV; e pessoas que apresentam verrugas genitais. As lesões prévias e práticas descritas constituem-se em condições de maior risco ao desenvolvimento da doença^{4,5,6}.

No final da década de 1980, um grupo de pesquisadores associou a história natural de desenvolvimento de câncer cervical à história natural

do câncer anal⁷. Desde então, o conhecimento sobre câncer de canal anal se baseia no que já se sabe sobre os aspectos histológicos, fatores de risco, o processo de carcinogênese – que apresenta o mesmo curso de evolução das lesões precursoras – e vulnerabilidades do câncer de colo do útero^{1,2,8}. Tal como acontece com o câncer de colo do útero, a lesão intraepitelial escamosa anal de alto grau (LIAAG), equivalente a HSIL (do inglês, *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*), é uma alteração precursora do câncer anal⁸.

No Brasil, porém, mesmo após quarenta anos de estudos, ainda são incertas as taxas de incidência e mortalidade. Mas há uma correlação positiva elevada entre as internações por câncer anal e HPV. Estudos amostrais corroboram a informação ao registrarem aumento da neoplasia, com possível tendência de mortalidade no país⁹.

O objetivo principal deste manuscrito é abordar os métodos combinados que compõem o tripé básico no Sistema Único de Saúde (SUS) para avaliação do canal anal e diagnóstico do câncer e suas alterações precursoras causadas pelo HPV: citologia, anoscopia e a histologia.

Como objetivos secundários, pretendeu-se: 1) Orientar a coleta e processamento técnico de amostra citológica em laboratório especializado, mostrando a técnica tradicional, sua sensibilidade e limitações na triagem do câncer anal, e também os avanços tecnológicos que permitem mais cobertura à população, como a citologia de base líquida, que permite, posteriormente, a aplicação de testes complementares para pesquisa de HPV, quando possível e necessário. 2) Apresentar a anoscopia como técnica indispensável para avaliação do canal anal e os recursos para coleta de material histológico para análise de tecido.

Assim, trabalhadores da saúde, como técnicos em Citopatologia, patologistas e citopatologistas, ginecologistas e proctologistas (em formação e atuantes) e demais interessados no assunto, envolvidos em um processo cada vez mais multidisciplinar, podem se beneficiar das informações apresentadas para melhor atender e acompanhar os pacientes que procuram as unidades de saúde.

MÉTODOS

O estudo consistiu em uma revisão bibliográfica de naturezas qualitativa e exploratória, utilizando publicações disponíveis em diferentes bases de dados de domínio público. A pergunta de pesquisa, a partir da qual foram selecionadas fontes e tratados os conceitos e ideias, foi: “Quais são as ferramentas de triagem, investigação e confirmação diagnósticas do câncer anal e suas lesões precursoras e de que formas elas podem ser aplicadas para controle da neoplasia no SUS?”.

A consulta foi realizada na biblioteca virtual de periódicos eletrônicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Portal de Periódicos Capes), no período de agosto/2020 a fevereiro/2021. Por meio dos mecanismos de busca foram pesquisados os seguintes descritores em português e traduções literais em inglês e espanhol: “câncer anal”, “Papilomavírus Humano (HPV)”, “anuscopia”, “citopatologia” e “histopatologia”, estabelecendo a relação entre eles, para firmar o escopo. Foram selecionados artigos, livros e documentos escritos em português e inglês e desconsiderados todos aqueles que não estavam integralmente disponíveis para acesso aberto. Depois de recuperadas as referências, foi realizada a leitura do resumo dos artigos para compreender a abordagem do(s) autor(es) e, eventualmente,

da Introdução, Objetivos, Metodologia e/ou Discussão, restringindo a análise aos objetivos desta pesquisa.

Dos manuscritos recuperados inicialmente, foram descartados todos aqueles que não tinham informações, no título e no resumo, relações diretas (o registro direto do câncer anal) ou indiretas (a citação das condições associadas ao diagnóstico e tratamento do câncer anal) e que não pudessem contribuir com a resposta à pergunta da pesquisa, permitindo selecionar àquelas que apresentavam subsídios pretendidos na investigação.

Como se trata de uma pesquisa documental, está isenta de aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), de acordo com as Resoluções nº 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O trabalho não apresenta conflito de interesses.

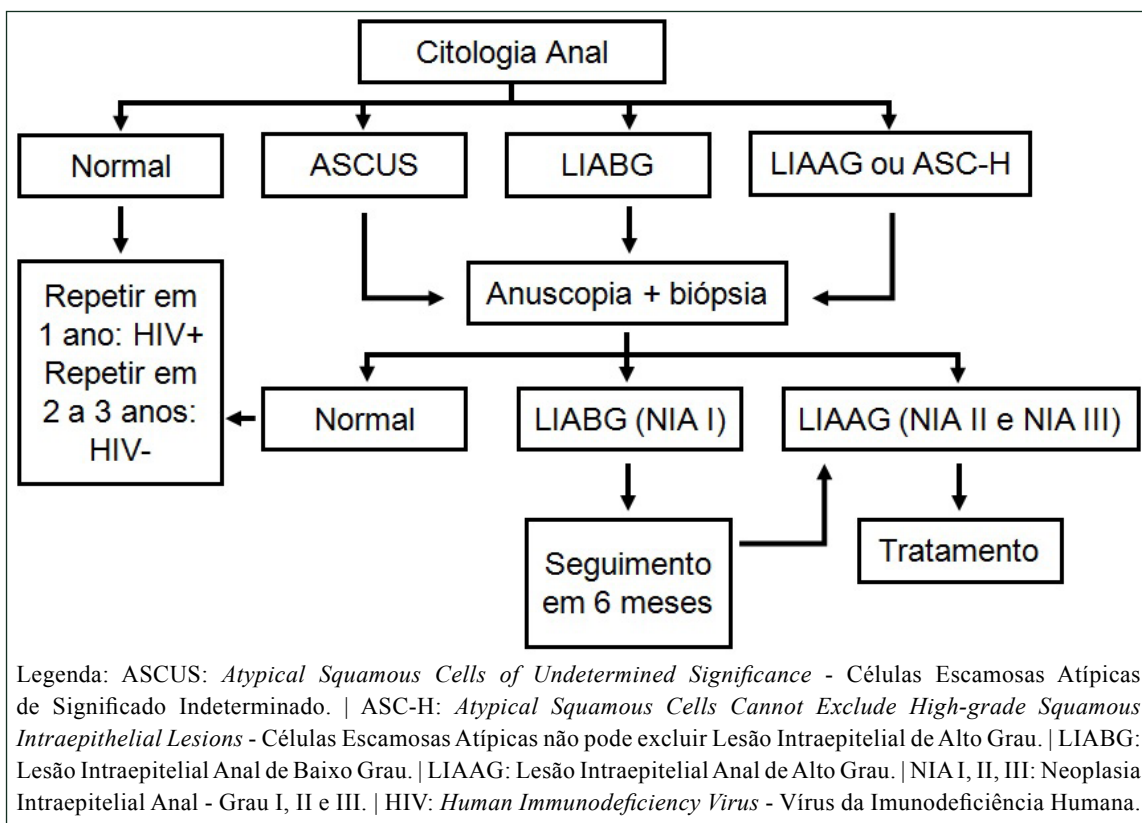
RESULTADOS

Subsídios para uma política pública de cuidado às pessoas com câncer anal

O tratamento das lesões precursoras e do próprio câncer anal é dependente do diagnóstico inicialmente concebido pelo exame citopatológico. Mas, diferentemente de como ocorre com o câncer de colo do útero, que possui condutas de rastreamento e tratamento bem estabelecidas para diminuição do avanço e impacto da doença, o câncer anal, no Brasil, ainda não possui protocolos de atenção com a mesma inserção nos serviços¹⁰.

A conduta atual, quando existe, tem como base o modelo de rastreio do câncer de colo do útero. No câncer anal, é aplicada a citologia para identificação dos casos positivos ou suspeitos de lesão precursora ou câncer; e, para a inves-

Figura 1 - Protocolo para rastreamento de lesões intraepiteliais anais, modificado de Park e Palefsky (2010)



Fonte: COUTINHO, 2006¹¹.

tigação clínica, anuscopia de alta resolução seguida de biópsia dirigida para confirmação do diagnóstico inicial; e tratamento – cujos métodos, na rotina do serviço público de saúde, precisam de mais esclarecimentos¹.

Coutinho (2006)¹¹ e Giaccio (2015)¹ apresentam um protocolo para acompanhamento e tratamento baseado nos recursos já empregados no SUS e nos diferentes níveis de saúde, com similaridade ao Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero. O modelo se estrutura em fluxos hierarquizados de serviços para definir a rotina de trabalho e a aplicação de condutas frente aos diferentes resultados em cada uma das fases de avaliação e diagnóstico, como é apresentado na Figura 1. Assim, permite cobertura aos indivíduos que chegam ou devem acessar os serviços de saúde, estabelece a periodicidade e a direção de condutas/trata-

mento¹⁰. Os diagnósticos gerados subsidiam dados para traçar o perfil da doença e da população geral, além de serem fontes para o desenvolvimento de pesquisas epidemiológicas e clínicas, e planejamento e avaliação das ações de controle do câncer.

As informações da figura acima serão apresentadas mais detalhadamente nos capítulos seguintes.

DISCUSSÃO

Coleta do material celular: aspectos técnicos e interface entre a clínica e os laboratórios de saúde

A citologia anal compartilha semelhanças com a citologia cérvico-vaginal no que tange a técnica de coleta, confecção do material celular para análise, tipo celular, critérios citomorfológicos para interpretação diagnóstica e nomenclaturas

para conclusão e emissão de diagnóstico e profissionais de saúde envolvidos.

O procedimento de coleta é simples, pouco invasivo, podendo ser realizado como a coleta da citologia cérvico-vaginal, pelo qual células e microrganismos infectantes podem ser obtidos do canal anal^{12,13}.

Assim como na citologia cérvico-vaginal, recomenda-se que, previamente a coleta do material, o paciente evite coito anal receptivo por 24 horas antes do exame¹⁴.

Para a confecção das amostras, o esfregaço citológico pode ser coletado, em fase clínica, sem visualização direta do canal anal, às cegas, ou guiado por um anuscópio que possibilite o aumento da imagem e, logo, permita a visualização da zona de transição (ZT) entre os tecidos glandular do reto inferior e escamoso do canal anal^{11,12}, considerada uma região bastante propensa para o desenvolvimento da neoplasia por HPV^{13,15}.

A coleta do material biológico exige treinamento e prática para adequabilidade da amostra. O alvo da amostragem inclui todo o canal anal. Para obter uma amostra adequada é necessário que estejam representados a ZT anal, o epitélio escamoso não queratinizado e queratinizado do canal anal e o epitélio glandular. Assim, o posicionamento do paciente é importante e o decúbito lateral esquerdo tem sido indicado^{14,16}.

Uma variedade de dispositivos de amostragem tem sido usada para coletar células do canal anal para citologia, como *swab*, cotonete umedecido em solução fisiológica ou escova de citologia para citologia convencional ou ainda dispositivo com haste removível, no caso de citologia de base líquida. Para a coleta celular, o dispositivo deve ser introduzindo cerca de 5

cm no canal anal. Após alcançar a ZT deve-se realizar rotação do dispositivo com cerca de 10 a 12 giros. Importante salientar que a escolha deve ser sempre pelo dispositivo que apresente o menor risco de machucar os pacientes no momento da coleta e maior possibilidade de melhorar as amostras quanto à representação celular. Com certa frequência, a coleta de material para o esfregaço pode causar sangramento, que costuma parar gradativamente depois da aplicação de ácido acético, mas a presença de sangue nas amostras pode obscurecer os elementos celulares durante a análise e comprometer o diagnóstico, sendo causa, em algumas situações, de insatisfação^{8,11,16,17}.

Após a coleta, no método convencional, o esfregaço é confeccionado rolando-se o *swab*, cotonete ou a escova em torno de seu eixo sobre lâmina de vidro formando uma leve camada sobre a superfície. De uma maneira geral, as amostras podem variar de uma a três lâminas por exame/paciente. Para esfregaços bem feitos, uma lâmina de vidro pode ser suficiente¹².

A amostra, quando convencional, deve ser fixada imediatamente em álcool a 95% ou fixador na forma aerossol especial para citologia, conforme orientações específicas, evitando, em ambos os casos, a secagem da amostra antes da fixação – tal fato pode inviabilizar a análise do esfregaço, tornando-o insatisfatório para oncótica devido ao artefato de fixação, o dessecamento. A fixação é uma etapa importante, pois preserva a morfologia celular o mais próximo da situação *in vivo*. Todos os procedimentos que sucedem, dependem que o material esteja bem preservado^{18,19}.

Alternativamente, conforme novas tecnologias desenvolvidas, pode ser feita a coleta

úmida que consiste num lavado da escova e centrifugação do líquido para o caso de citologia de base líquida. A técnica de citologia de meio líquido confere possibilidade para a redução das limitações técnicas da citologia convencional e apresenta vantagens como a execução de testes auxiliares, como biologia molecular para genotipagem de HPV. No entanto, atualmente, no Brasil é mais amplamente empregada em laboratórios privados. O uso do método pelo serviço público de saúde é ainda distante, mas promissor, como será visto adiante.

As condições de coleta e fixação do material na lâmina, identificação (com as iniciais do nome e número de registro do paciente – na extremidade fosca da lâmina), transporte e processamento são fatores importantes e estão diretamente relacionados à qualidade e conservação do material^{19,20}. Quaisquer danos ao material, convencional ou de base líquida, podem comprometer o diagnóstico do exame, aumentando, conseqüentemente, o número de casos insatisfatórios e/ou rejeitados por causas alheias ao laboratório. O diagnóstico tardio tem impacto direto na investigação das lesões suspeitadas de malignidade, gerando atraso no acompanhamento e tratamento dos pacientes.

Em fase de rotina laboratorial, as lâminas são tecnicamente processadas. Em geral, as amostras já chegam previamente fixadas e, posteriormente, recebem a coloração de Papanicolaou. Essa técnica se baseia num conjunto sequencial de corantes (hematoxilina, *orange* e verde luz) e demais soluções (álcool, água e xilol) com

características químicas diferentes. Assim, as células são coradas conforme a afinidade química de cada substância, permitindo identificação e diferenciação celular¹⁸.

O princípio da citologia anal consiste em comparar as imagens microscópicas normais registradas na memória do observador ou em materiais de consulta às imagens de células alteradas. Caso as células analisadas sejam semelhantes às normais, considera-se o esfregaço dentro dos padrões da normalidade. Caso as imagens sejam diferentes, o esfregaço deve ser considerado anormal e às células alteradas devem ser atribuídas as nomenclaturas estabelecidas pelo Sistema Bethesda, como se faz num esfregaço cervical^{8,15}.

O material coletado para citologia anal também é utilizado para pesquisar não apenas a existência de alterações celulares malignas ou pré-maligna causadas por HPV, bem como para pesquisar a presença de outros agentes, incluindo vírus, como o vírus do herpes; protozoários, como *Trichomonas*; fungos, como *Candida* e ainda podem ser observados helmintos, como oxiúros e seus ovos amebas⁸.

Os resultados da citologia devem incluir a classificação que pode ser convertida para o modelo binário do Sistema Bethesda: insatisfatória ou satisfatória para avaliação oncótica. As amostras satisfatórias podem ser negativas ou positivas para lesão intraepitelial e malignidade. Quando positivas, ou suspeitas, são classificadas com diferentes terminologias diagnósticas: ASC-US e ASC-H para alterações indefinidas; LSIL (LIABG) e HSIL (LIAAG) para a fase precursora do câncer, e câncer (escamoso e/ou glandular)^{8,10,17}.

Quadro 1 - Categorias das alterações: equiparações entre as nomenclaturas e equivalências entre as citologias cervical e anal

Classificação de Papanicolaou	Classificação de Reagan	Classificação de Richart		Sistema Bethesda	
		Citologia Cervical	Citologia Anal	Citologia Cervical	Citologia Anal
Classe I (Benigna)	—	—	—	—	—
Classe II (Benigna)	—	—	—	Alterações benignas	Alterações benignas
—	—	—	—	<p>Células Escamosas Atípicas (<i>Atypical Squamous Cells - ASC</i>):</p> <p>Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US, do inglês <i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>)</p> <p>Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado – não se pode excluir Lesão Intraepitelial de Alto Grau (ASC-H, do inglês, <i>Atypical Squamous Cells Cannot Exclude High-grade Squamous Intraepithelial Lesions</i>)</p>	
Classe III (Suspeita)	Displasia leve	Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) I	Neoplasia Intraepitelial Anal (NIA) I	<p><i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> (LSIL)</p> <p>Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau</p>	Lesão Intraepitelial Anal de Baixo Grau (LIABG) ou LSIL
	Displasia moderada	Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) II	Neoplasia Intraepitelial Anal (NIA) II	<p><i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> (HSIL)</p> <p>Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau</p>	Lesão Intraepitelial Anal de Alto Grau (LIAAG) ou HSIL
	Displasia acentuada	Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) III	Neoplasia Intraepitelial Anal (NIA) III	<p>Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau</p>	
Classe IV (Maligna)	Carcinoma <i>in situ</i>	Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) III	Neoplasia Intraepitelial Anal (NIA) III	Carcinoma <i>in situ</i> Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)	Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)
Classe V (Maligna)	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor Adenocarcinoma invasor	Carcinoma invasor

Fonte: o autor, 2021. Adaptado de Nayar; Wilbur, 20158; INCA, 201610; Koss; Gompel, 200615; Solomon; Nayar, 200516.

O Quadro 1 apresenta os vários sistemas classificatórios cito-histológicos das lesões pré-cancerosas e cancerosas do colo do útero e a equiparação das mesmas alterações observadas no canal anal entre as classificações mais utilizadas. A Figura 2 colabora com essa comparação ao apresentar imagens das alterações observadas em lâminas de citologia e histologia.

As alterações correspondentes à displasia leve têm o mesmo significado clínico que as alterações observadas na neoplasia intraepitelial anal

(grau I). Juntas constituem a lesão intraepitelial anal de baixo grau (LIABG) (Quadro 1).

Já as alterações correspondentes às displasias moderada e acentuada têm o mesmo significado clínico que as alterações observadas na neoplasia intraepitelial anal de grau II e III, respectivamente. Juntas constituem a lesão intraepitelial anal de alto grau (LIAAG) (Quadro 1). Atualmente, o Sistema Bethesda tem sido mais amplamente empregado nas rotinas de laboratório para diagnóstico cito-histopatológico^{8,16}.

Figura 2 - Correlação cito-histopatológica de alterações no canal anal

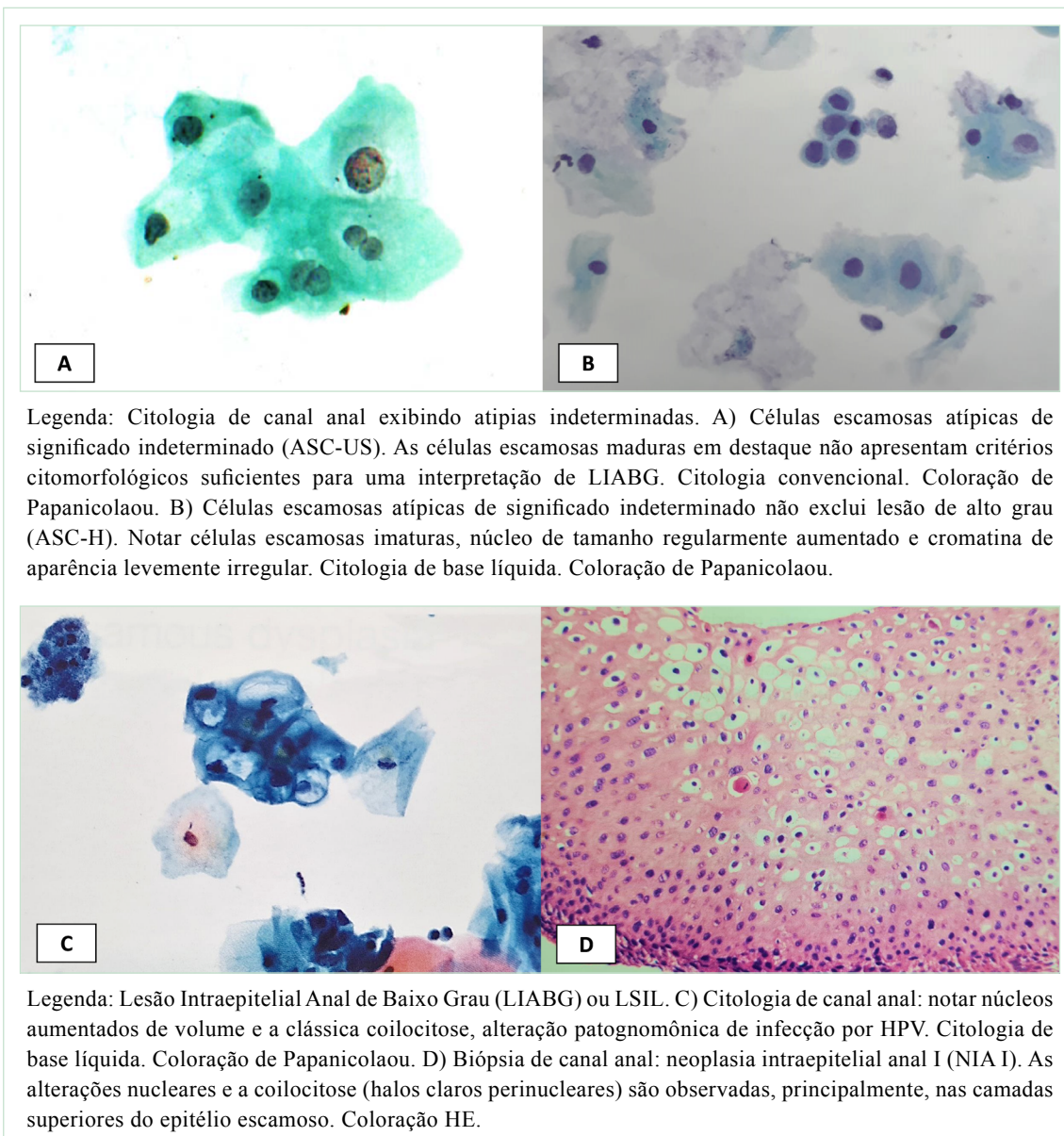
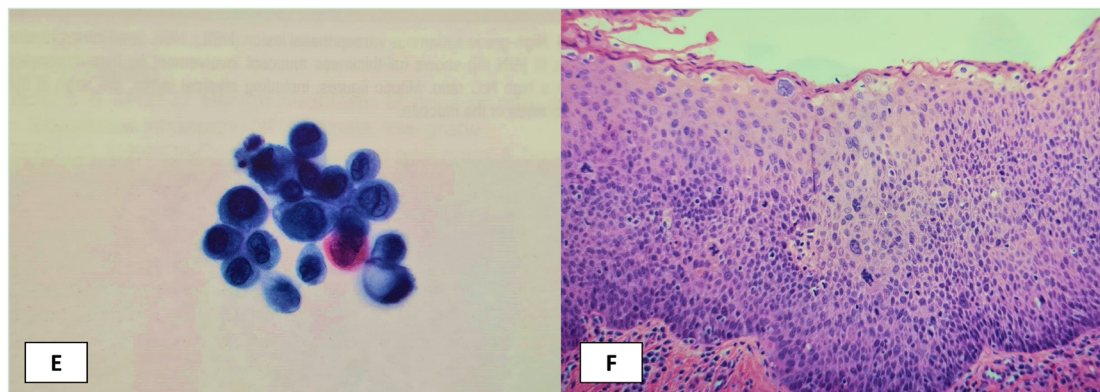
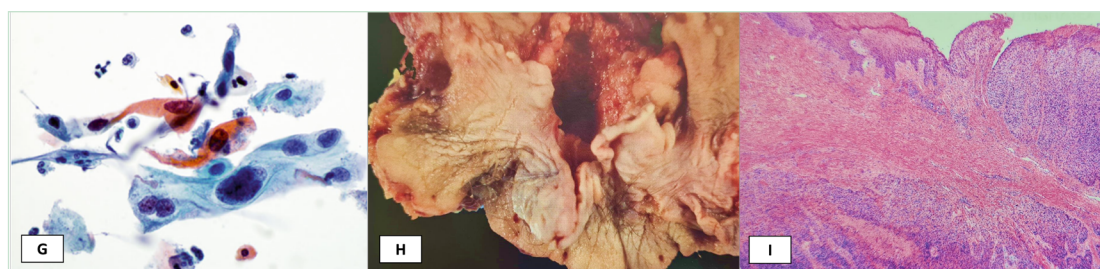


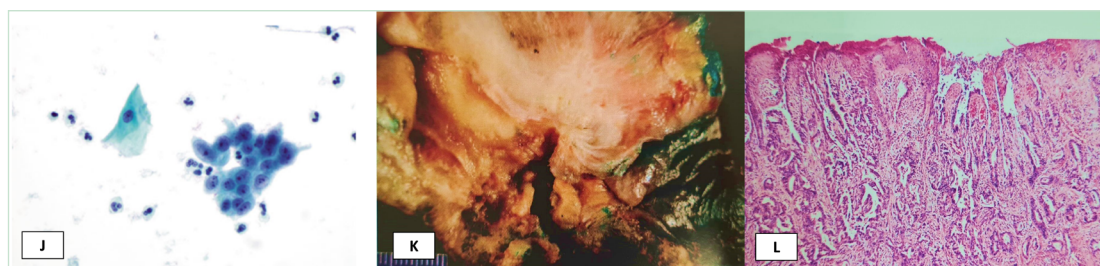
Figura 2 - Correlação cito-histopatológica de alterações no canal anal



Legenda: Lesão Intraepitelial Anal de Alto Grau (LIAAG) ou HSIL. E) Citologia de canal anal: observar as células escamosas com pouca diferenciação citoplasmática. Notar núcleos com configuração irregular: aumentados e hiper cromáticos. Citologia de base líquida. Coloração de Papanicolaou. F) Biópsia de canal anal: neoplasia intraepitelial anal III (NIA III). As alterações nucleares são observadas em todo o epitélio escamoso. Coloração HE.



Legenda: Carcinoma de células escamosas. G) Citologia de canal anal: intenso pleomorfismo do tamanho e da forma celular; algumas células ceratinizadas. A diátese no fundo de base é escassa devido à técnica aplicada. Citologia de base líquida. Coloração de Papanicolaou. H) Peça cirúrgica de canal anal mostrando o carcinoma anal surgindo na linha denteada do canal anal. I) Biópsia de canal anal: notar a extensa invasão do estroma pelas células escamosas atípicas. Coloração HE.



Legenda: Adenocarcinoma retal. J) Citologia de canal anal: as células malignas têm núcleos vesiculares com nucléolos proeminentes e citoplasma finamente vacuolado. Citologia de base líquida. Coloração de Papanicolaou. K) Peça de canal anal mostrando adenocarcinoma de glândula anal. L) Biópsia de canal anal: as glândulas são revestidas de células glandulares com núcleos hiper cromáticos. Coloração HE.

Fonte: Nayar; Wilbur, 20158; Solomon; Nayar, 200516; WHO, 201921.

Manejo dos Pacientes com Citologia Anormal: Orientações e Recomendações Sobre Diagnóstico Definitivo e Tratamento

Anuscopia: indicações

A citologia é útil para identificar as lesões de baixo e alto grau que são coletadas da superfície do epitélio de revestimento. Mas, apesar de ser uma técnica de rastreio de sucesso, não é considerada definitiva para diagnóstico. No SUS ela é importante, pois funciona como uma técnica para triagem e identificação dos casos positivos para lesão intraepitelial e malignidade, marcando o início do paciente nos programas de rastreio.

No caso do câncer de colo do útero, a maioria das mulheres é encaminhada à colposcopia depois de um exame de triagem, sobretudo com resultado suspeito ou positivo para alterações pré-neoplásicas e neoplásicas¹⁰.

As lesões pré-cancerosas devem ser diagnosticadas com precisão e removidas com segurança para prevenir o risco de evolução das alterações para câncer invasivo e, logo, da morbimortalidade na população. Assim, os resultados citológicos indicam a aplicação de outras técnicas para que os indivíduos sejam efetivamente assistidos, sobretudo aqueles com risco aumentado de desenvolvimento das lesões precursoras e do próprio câncer anal.

Visto dessa perspectiva, a anuscopia também é importante, semelhante à colposcopia cervical. Trata-se de um exame endoscópico para examinar a região perianal, ânus, canal anal e a porção distal do reto¹⁷.

Com soluções reagentes e imagens ampliadas torna-se possível identificar áreas acetobranças associadas às lesões precursoras. Esse conjunto

é importante para inspeção do canal e de áreas alteradas e guiar a biópsia de lesões pré-cancerosas, permitindo o tratamento antes da progressão para o câncer anal¹⁷.

No processo de evolução das alterações, as células de revestimento perdem os mecanismos de identificação de membrana celular e, com isso, rompem a membrana basal e chegam ao tecido conjuntivo adjacente. Nesse sentido, a lesão adota mudança no padrão do tecido e a análise anuscópica pode perceber esse comportamento. Assim, durante a anuscopia deve-se procurar pelas mesmas lesões que os ginecologistas descrevem na colposcopia, áreas de aspecto acetobranco, mosaicos e outras¹¹.

Para a realização de anuscopia, os serviços devem dispor de recursos como anuscópio de boa iluminação e ampliação, lidocaína gel para diminuir o desconforto dos indivíduos durante a abordagem clínica, e demais componentes para um bom trabalho, como soluções de ácido acético 5% e lugol 2%¹⁷.

O ácido acético tem ação mucolítica e atua causando desidratação celular e coagulação das proteínas intranucleares, diminuindo a transparência do epitélio, sendo a intensidade do acetobranqueamento diretamente proporcional à gravidade da lesão²¹. E o lugol, um iodo glicofílico, é usado para o teste de Schiller, que tem como objetivo verificar a integridade das células do canal anal²². Assim, o teste aumenta a capacidade de identificar áreas com lesões que, em algumas situações, podem parecer normais a olho nu.

O iodo consegue impregnar os tecidos normais ricos em glicogênio (um polímero de resíduos de glicose que é encontrado nas células animais), como o escamoso e o metaplásico ima-

turo que pode conter glicogênio em pequenas quantidades, mantendo-os tingidos com uma cor castanho escura ou preto. O mesmo não ocorre com as células pré-cancerosas e cancerosas que, por não possuírem mais glicogênio, não captam o iodo e, por isso, mantêm-se coradas de amarelo durante o teste e facilmente diferenciadas das outras partes do tecido¹³.

Assim, o teste de Schiller é positivo toda vez que houver alguma área amarelada, que não fica corada com o lugol, sugerindo a presença de células atípicas. E é negativo quando o tecido se cora de marrom, evidenciando a presença de tecido rico em glicogênio e, portanto, saudável, por toda a área pintada¹³.

A inspeção clínica da região perianal é importante para observação de espículas, áreas acetobranças, hemorroidas, ulcerações, escoriações e condilomas, quando presentes. Já no canal, o objetivo da anoscopia deve ser atingir a junção escamo-colunar anal e observar também acima dela para avaliar possíveis alterações no tecido glandular. É importante visualizar essa área em toda a sua circunferência; do contrário, o procedimento anuscópico pode ser considerado insatisfatório. Essa avaliação cautelosa permite a obtenção de biópsias de áreas anormais ou suspeitas^{11,17}.

Nesse caso, o sucesso da coleta dependerá da avaliação do aspecto de revestimento do canal. Caso esteja alterado, a coleta deve ocorrer em áreas com identificação de “pontilhados finos” ou “grosseiros” ou ainda mosaico, pois esses aspectos são indicativos de lesão de baixo ou alto grau. Caso não esteja alterado, a biópsia deve ocorrer em áreas aleatórias²³. Em termos práticos, o canal pode apresentar, ao mesmo tempo no mesmo indivíduo, áreas indicativas de lesão de baixo grau e áreas de lesão de alto

grau e/ou invasão, visto que um indivíduo pode se infectar concomitantemente por mais de um subtipo do vírus²⁴.

As lesões podem ser variáveis quanto à localização e extensão. Podem ser encontradas apenas no tecido escamoso, apenas no glandular, na junção escamo-colunar e, ainda, serem pequenas ou grandes. Quando pequenas deve-se aplicar a amplificação para identificação e tratamento e, quando são grandes, ocasionalmente, podem ser percebidas com a anoscopia, sendo também perceptível ao toque. Além das lesões iniciadas pela infecção por HPV, pólipos, hiperplasias de papilas, por exemplo, podem ser observados durante a inspeção.

A técnica, útil na prática dos serviços de saúde como relatada nos estudos, também reserva dificuldades devido a um conjunto de fatores, como por questões anatômicas e fisiológicas. A região anal é irregular, apresenta dobras e glândulas anais, a mucosa é sensível, e, interferentes como a presença de hemorroidas, fezes e/ou muco podem encobrir as lesões e dificultar a análise e a coleta de material para biópsia¹⁷.

Assim, é aconselhável que os protocolos sejam rigorosamente cumpridos para evitar erros comuns durante a prática.

No caso de controle do câncer de colo do útero, uma medida ampliada implantada para diminuição do risco de evolução das alterações precursoras ao câncer é o “ver-e-tratar” que consiste na realização do diagnóstico e do tratamento em uma única consulta, realizado em nível ambulatorial, por meio da exérese da zona de transformação, sob visão colposcópica. Mas, quando não é possível, as pacientes são encaminhadas à Unidade de Referência Secundária para assistência especializada^{10,24,25}.

No caso do câncer anal, a mesma conduta poderia ser aplicada a fim de reduzir ao mínimo o número de consultas e assegurar o cumprimento do tratamento, já que, por diversos motivos, os pacientes podem não estar dispostos ou não ter condições culturais, financeiras e/ou geográficas, para fazer uma consulta subsequente para completar o tratamento. Mas a eficácia da conduta deve ser investigada.

É provável que os pacientes sejam encaminhados à anuscopia devido a um resultado anormal na citologia, sendo discutível, porém, se é necessário repetir o esfregaço em tais casos. Caso o clínico responsável pelo acompanhamento do paciente esteja interessado nos resultados de um novo teste de citologia para pesquisa das alterações por HPV, deve ser coletado novamente material citológico para avaliação oncológica antes da aplicação de qualquer solução, como o ácido acético^{11,17}.

O exame histopatológico, realizado em biópsia durante a anuscopia, é utilizado como indicador para garantir a qualidade na investigação de alterações e confirmar os diagnósticos citológicos²⁶. Somente o exame histopatológico poderá confirmar o grau de malignidade da lesão, sendo, por isso, considerado “padrão-ouro” para o diagnóstico²⁷, pois é capaz de determinar a extensão da lesão e avaliar se há margens comprometidas por lesão, microinvasão ou invasão. Após essas definições, a conduta mais adequada deve ser aplicada^{10,15}.

Indicação de biópsia (“padrão-ouro”)

Para obter uma amostra de tecido, as pinças de biópsia são guiadas sob visualização anuscópica para a área em que será obtida a amostra de tecido. A amostra excisada deve ser acondicio-

nada imediatamente em um recipiente rotulado e identificado (com nome do paciente) contendo solução de formol a 10%, preferencialmente tamponado, levando em consideração que o volume ideal para cada peça deve ser cerca de 10 a 20 vezes o volume do material. Essa solução é importante para a fixação do material e visa interromper o processo de metabolismo celular e estabilizar as estruturas e os componentes bioquímicos intra e extracelulares, conservando os elementos do tecido para evitar autólise. Para uma boa análise microscópica do material, o tecido deve estar preservado¹⁸.

Na literatura específica, há muitos protocolos de fixação e tipos de fixadores, no entanto, nenhum desses procedimentos de fixação é reconhecido como perfeito. Alguns fixadores se revelam excelentes para determinadas estruturas de tecido, outros para as células e outros ainda para a preservação da antigenicidade dos elementos teciduais que serão analisados pela imuno-histoquímica¹⁸. A escolha pelo fixador deve ocorrer por meio da análise sistemática e rigorosa dos resultados das lâminas produzidas pelo laboratório, considerando aqueles que produzem poucos artefatos e causam o mínimo de dano ao tecido.

No laboratório, as lâminas são coradas pela coloração de “Hematoxilina-Eosina”, popularmente conhecida pela sigla HE. Essa é uma coloração de rotina e permite uma visão geral do tecido, proporcionando a identificação dos componentes teciduais para diagnóstico histológico¹⁸.

Ocasionalmente, havendo a necessidade de se identificar constituintes celulares e de tecido ou ainda parasitas, empregam-se técnicas histoquímicas especiais, que consiste na coloração específica desses elementos, deixando-os mais visíveis ao microscópio de luz. Por exemplo, a

coloração pelo método tricômico de Masson permite evidenciar fibras colágenas e tecido muscular; o método da reticulina de Gomori identifica fibras reticulares do tecido conjuntivo; o método de Grocott é empregado para fungos, e o método de PAMS é específico para membrana basal¹⁸.

Mas a coloração de HE é ideal para a interpretação e diagnóstico das alterações causadas por HPV, pois permite a avaliação do padrão do citoplasma e, principalmente, do núcleo baseado no material cromatínico, nas características da membrana nuclear e na intensidade da coloração, com tendência a ficar com cor mais intensa em caso de infecção viral^{8,15,19}. Os procedimentos técnicos devem ser seguidos conforme protocolos pré-estabelecidos, mantendo critérios técnicos descritos na literatura.

A aplicação da biópsia é dependente dos resultados citopatológicos. Ou seja, o diagnóstico inicialmente concebido determinará as condutas seguintes, bem como a periodicidade e o tempo em que os indivíduos devem permanecer sob acompanhamento, em analogia aos programas de controle do câncer de colo do útero no Brasil^{11,12}.

Sugere-se a realização da citologia anal a cada ano nos indivíduos vivendo com HIV e a cada dois a três anos nos que não convivem com HIV (Figura 1)²².

No caso de a citologia anal identificar ASC-US, LIABG, LIAAG ou ASC-H, os pacientes devem ser encaminhados para anuscopia de alta resolução seguida de biópsia, quando necessária (Figura 1)²².

Diante do resultado de exame citopatológico de ASC-US, recomenda-se a repetição do tes-

te citológico. Se o resultado for igual ou mais significativo, a investigação deverá ser direcionada para o novo resultado. Se os exames subsequentes forem negativos, o indivíduo deverá retornar à rotina de rastreamento citológico, atentando-se se realmente houve regressão das alterações celulares (Figura 1)¹¹.

As condutas preconizadas para abordagem inicial de indivíduos com diagnóstico citopatológico de LIABG variam entre repetição da citologia em intervalo de seis meses e realização de anuscopia e o encaminhamento para tratamento, caso o resultado subsequente identifique lesão mais grave (Figura 1)¹¹. A LIABG, na maioria dos casos, pode regredir num período de 12 a 24 meses. Por outro lado, a conduta para essa lesão também se apoia na confirmação histopatológica por acreditar que há a possibilidade de existir lesões mais graves, causadas por subtipos de HPV de alto risco^{10,11,12}.

Em caso de divergência com relação ao exame anterior, passando para LIAAG, muda-se também a conduta. Nesse caso, há encaminhamento imediato do indivíduo para avaliação anuscópica seguida por biópsia para confirmação histopatológica. Caso o resultado subsequente mantenha o diagnóstico de alto grau, as demandas de investigação continuam seguindo o protocolo correspondente (Figura 1)^{11,12}.

No caso de diagnóstico inicial ou confirmação de LIAAG e/ou câncer, as intervenções variam em termos de amplitude, resultando em menor ou maior morbidade (Figura 1). Assim, os indivíduos podem ser submetidos aos tratamentos que variam entre não cirúrgicos e cirúrgicos. Ressalta-se que os tratamentos não eliminam o vírus e, por isso, as lesões podem reaparecer^{11,12,28}.

O tratamento não cirúrgico inclui medicação tópica com aplicação de ácido tricloroacético ou ainda fototerapia, ressecção local, laser e antirretrovirais sistêmicos. Mas essas condutas ainda não estão bem definidas, e o índice de recidiva é alto, principalmente nos indivíduos que vivem com HIV^{11,12,22}. O tratamento cirúrgico envolve a ressecção cirúrgica de lesões, com risco de perda do controle do esfíncter e perda involuntária de fezes. A anoscopia com excisão local de lesões iniciais apresenta menos morbidade^{11,12,22,28}.

O tratamento deve ser particularizado a cada paciente, considerando as características, como a extensão, quantidade e localização das lesões diagnosticadas, além da disponibilidade de recursos humanos, profissionais e técnicos e os efeitos adversos²⁸.

Apesar das características bem descritas na literatura, a citologia ou histologia são limitadas e não podem ser usadas de forma segura para definir a tipagem do HPV. Essas técnicas são particularmente úteis no estudo morfológico de células dispostas no esfregaço ou presas ao epitélio da amostra de tecido. Caso seja o interesse, testes mais específicos devem ser aplicados e a literatura mais específica deve ser consultada.

Inovação tecnológica: vacina contra HPV e citologia de base líquida

Com o avanço da biotecnologia e as descobertas dos tipos de HPV, como fator preponderante para o desenvolvimento do câncer de colo do útero e do ânus e suas alterações precursoras, foi possível o desenvolvimento de vacinas contra os tipos oncogênicos mais frequentes de HPV e as verrugas genitais.

Com o intuito de diminuir a disseminação do

HPV e controlar as lesões induzidas pelo contágio viral para melhor cuidar da população, foram desenvolvidos dois tipos de vacinas^{29,30}.

A terapêutica estimula o desenvolvimento da resposta imune celular, ao sensibilizar células imunocompetentes para atuar no combate à infecção viral³⁰.

Já a profilática estimula o desenvolvimento da resposta imunológica humoral, a qual ocorre após contato com as “partículas semelhantes ao vírus” ou *virus-like particles* (VLP), que são estruturas em forma de vírus sem conter o DNA viral. Esse tipo é mais efetivo em indivíduos que nunca entraram em contato com o HPV, não sendo eficaz nas infecções pré-existentes ou na doença já estabelecida, como em caso de lesões precursoras e o próprio câncer. Portanto, é ideal a vacinação em indivíduos com idade anterior à primeira relação sexual^{13,28,30}.

No Brasil foram aprovadas duas vacinas profiláticas contra o HPV, sendo elas a bivalente e a quadrivalente. A primeira protege o organismo contra os tipos de alto risco oncogênico de HPV, 16 e 18, responsáveis pelas lesões de alto grau e câncer. E a segunda protege, além dos tipos 16 e 18, contra os tipos de baixo risco oncogênico, 6 e 11, responsáveis pelas verrugas genitais e lesões de baixo grau. As vacinas são distribuídas gratuitamente pelo SUS, sendo indicadas para meninas de 9 a 14 anos de idade; meninos de 11 a 14 anos de idade; pessoas que vivem com HIV na faixa etária de 9 a 26 anos de idade; e pessoas transplantadas na faixa etária de 9 a 26 anos de idade^{3,28,30}. O intuito do MS de garantir a cobertura vacinal de mais pessoas é prevenir, no futuro, vários tipos de câncer causados por HPV, como câncer de colo do útero, anal, pênis, vulva, vagina e suas lesões precursoras e recorrências de verrugas genitais^{3,30}.

Nos países onde a cobertura de vacinação é alta, observa-se redução da incidência de lesões precursoras do câncer causadas por HPV. No entanto, a vacinação não deve substituir o teste citológico e o uso adequado de preservativos durante as relações sexuais, haja vista o HPV possuir mais de 100 tipos descritos que podem acometer homens e mulheres. Desses tipos, muitos são oncogênicos e não são cobertos pela vacina³.

Um estudo realizado por Palefsky e colaboradores (2011)² que objetivou analisar a eficácia da vacina quadrivalente para a prevenção da neoplasia intraepitelial anal ou câncer anal relacionado à infecção com HPV dos tipos 6, 11, 16 e/ou 18, revelou redução das taxas de NIA, incluindo os graus II e III, na população estudada (homens saudáveis que fazem sexo com homens, de 16 a 26 anos de idade). O estudo, à época, foi um avanço de dimensões biomédicas e de cuidado para mostrar a eficácia da vacina contra a IST mais amplamente disseminada entre as pessoas e responsável pelo grave, porém evitável, adoecimento da população.

Assim, a vacina, que pode prevenir contra a infecção de tipos importantes de HPV e, consequentemente, o desenvolvimento de verrugas genitais, lesões precursoras e o próprio câncer anal, é uma boa estratégia para prevenir a morbimortalidade relacionada, especialmente em países em que são ausentes programas de rastreamento e tratamento preventivo de rotina².

Outra inovação é a citologia de base líquida. Ainda que não exista consenso sobre essa técnica sobrepor à convencional, a citologia líquida apresenta algumas vantagens, como às relacionadas aos aspectos técnicos, destacando a padronização do preparo das lâminas capaz de diminuir a variação na espessura do esfregaço

devido a melhor distribuição das células sobre a lâmina de vidro, e a presença de artefatos de dessecação e de elementos que possam obscurecer e comprometer o esfregaço, como hemácias e material fecal. Além disso, permite que a amostra seja acondicionada por um período após a coleta, permitindo a repetição do processamento técnico da própria citologia, bem como a realização de exames complementares, tais como a hibridização molecular (hibridização *in situ*, PCR - Reação de Polimerase em Cadeia, captura híbrida) para pesquisa de HPV. A coleta não difere da tradicional, mas são necessários materiais específicos para que a amostra seja acondicionada em meio fixador apropriado^{14,20}.

É fato que no serviço público de saúde está implantada apenas a citologia convencional. Porém, um primeiro passo foi dado avante à implementação do serviço com base nas inovações tecnológicas que prevê a incorporação da citologia de base líquida no SUS.

Salienta-se a necessidade de orientar profissionais de saúde atuantes na clínica e na avaliação e emissão de diagnóstico cito-hostopatológico na forma de capacitação para que as mudanças sejam de conhecimento e domínio de todos. Além disso, profissionais que estão em formação devem ter os conteúdos curriculares ajustados para atender a nova demanda e realidade do SUS.

CONCLUSÃO

Os registros de adoecimento e mortalidade por câncer anal já demonstram problemas relacionados à organização dos serviços de saúde. É necessário melhorar a qualidade dos programas já oferecidos e investir em instalações laboratoriais e na formação de trabalhadores em saúde, sobretudo quando o setor já dispõe de um arse-

nal de técnicas, para atingir grupos populacionais sem cobertura, sem acesso ou dificuldade de acesso aos serviços de saúde. É necessário identificar e solucionar problemas relacionados à organização dos serviços de saúde para atrair profissionais e garantir o cuidado das pessoas e grupos, seja na prevenção, diagnóstico e/ou tratamento das doenças, melhorando as redes de respostas, os esquemas de vigilância e os programas de promoção da saúde.

O câncer anal apresenta potencial de prevenção ao considerar os recursos humanos, profissionais e técnicos disponíveis no serviço público de saúde para controle das alterações prévias. No entanto, se as estratégias de prevenção são negligenciadas, a neoplasia poderá se tornar mais um problema de saúde pública.

Mais estudos, portanto, são necessários para que se conheça a realidade da neoplasia no Brasil e, posteriormente, ao chegar aos resultados e esclarecimentos, implantar e/ou implementar programas de rastreamento em que o sistema de saúde tenha condições de realizar busca ativa na Unidade Básica de Saúde (UBS), na comunidade, grupos e visitas domiciliares, bem como avaliar a periodicidade da realização dos exames pela população, identificando aqueles que estão com falhas no rastreamento.

REFERÊNCIAS

1. Giaccio CMRS. Prevalência de alterações citológicas anais em pacientes com citologia cervical anormal. Tese (Doutorado em Ciências) - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo. 2015. 106 f. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2015/ses-32324/ses-32324-6057.pdf> Acesso em: 12 ago. 2020.
2. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira Jr ED, Aranda C, Jessen H et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011;365:1576-85. doi: 10.1056/NEJMoa1010971. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1010971?articleTools=true>. Acesso em: 11 fev. 2021.
3. Pires TS, Rocha MS. Aspectos envolvidos na vacinação contra o HPV. *Rev Acad Oswaldo Cruz.* 2017;4(14). Disponível em: http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_14_PIRES_Telma_Sousa_-_ROCHA_Marcia_Santos_da.pdf. Acesso em: 30 nov. 2020.
4. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50.000 patients with genital warts. *J Infect Dis.* 2012; (10):1544-53. doi: 10.1093/infdis/jis228. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22427679/>. Acesso em: 30 fev. 2021.
5. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV.* 2017; 4(11):e495-e504. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30125-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803888/>. Acesso em: 13 nov. 2020.
6. Sand FL, Munk C, Jensen SM, Svahn MF, Frederikswen K, Kjaer SK. Long-term risk for noncervical anogenital cancer in women with previously diagnosed high-grade cervical intraepithelial neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Cancer Epidemio Biomarkers Prev.* 2016; 25(7):1.090-7. Disponível em: <https://cebp.aacrjournals.org/content/25/7/1090>. Acesso em: 13 nov. 2020.
7. Scholefield JH, Talbot IC, Whatrup C, Sonnex C, Palmer JG, Mindel A et al. Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel. *The Lancet.* 1989; 334(8666):765-9. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(89\)90830-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(89)90830-1/fulltext). Acesso em: 15 nov. 2020.
8. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for reporting cervical cytology - definitions, criteria, and explanatory notes. 3th ed. USA: Springer, 2015.

9. Durães LC, Sousa JB. Câncer anal e doenças sexualmente transmissíveis: qual a correlação? *Rev. Col. Bras. Cir.* 2010; 37(4):265-8. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912010000400005&lng=en doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912010000400005> Acesso em: 23 nov. 2020.
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2016.
11. Coutinho JRH. Rastreamento de lesões pré-neoplásicas do ânus: citologia anal e anoscopia de alta resolução novas armas para prevenção. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2006; 33(5):311-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912006000500010&lng=en doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912006000500010> Acesso em: 23 ago. 2020.
12. Chaves EBM, Capp E, Corleta HVE, Folgieri H. A citologia na prevenção do câncer anal. *FEMINA.* 2011; 39(11):532-7. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n11/a2971.pdf> Acesso em: 19 nov. 2020.
13. Russo E. Desempenho Diagnóstico do Teste de Schiller no Programa de Prevenção e Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino em São José - SC. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública - Área de Concentração em Epidemiologia) - Programa de Pós-graduação 3 em Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, 2008. Disponível em: <https://www.livrosgratis.com.br/ler-livro-online-76127/desempenho-diagnostico-do-teste-de-schiller-no-programa-de-prevencao-e-deteccao-precoce-do-cancer-de-colo-uterino-em-sao-jose---sc> Acesso em: 18 dez. 2020.
14. Maia LB. Estudo comparativo entre os exames de citologia esfoliativa convencional e em base líquida para o rastreamento de lesões intraepiteliais anais associadas à infecção pelo papilomavírus humano em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. 2013; 106 f., il. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade de Brasília, Brasília, 2013. Disponível em: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/14396/1/2013_LiviaBravoMaia.pdf Acesso em: 20 dez. 2020.
15. Koss LG, Gompel C. Introdução à citopatologia ginecológica: com correlações histológicas e clínicas. São Paulo: Roca, 2006.
16. Solomon D, Nayar R. Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal - definições, critérios e notas Explicativas. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.
17. Palefsky JM. Practising high-resolution anoscopy. *Sexual Health* 2012; 9(6):580-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23380236/> Acesso em: 14 nov. 2020.
18. Molinaro EM. Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde. Volume 2. Rio de Janeiro: EPSJV, IOC, 2010. Disponível em: <http://www.epsjv.fiocruz.br/publicacao/livro/conceitos-e-metodos-para-formacao-de-profissionais-em-laboratorios-de-saude-volum-2> Acesso em: 29 nov. 2020.
19. Ministério da Saúde (MS). Caderno de referência 1: Citopatologia Ginecológica. Brasília: Ministério da Saúde; Rio de Janeiro: CEPESC, 2012. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico_citopatologia_caderno_referencia_1.pdf Acesso em: 19 dez. 2020.
20. Colonelli DE. Avaliação do desempenho da citologia em meio líquido versus citologia convencional no Sistema Único de Saúde. [Dissertação (Mestrado em Ciências)]. São Paulo: Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo; 2014. Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/voimgarq/51264/11154419_312364.pdf Acesso em: 21 set. 2020.
21. World Health Organization (WHO). Classification of tumors. Digestive System Tumors. 5th Edition. 2019.
22. Cordeiro MRA, Costa HLFF, Andrade RP, Brandão VRA, Santana R. Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e

- lesões induzidas por HPV. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2005; 27(2):51-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032005000200002&lng=en Acesso em: 2 dez. 2020.
23. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. Curr Infect Dis Rep. 2010; 12(2):126-33. doi: 10.1007/s11908-010-0090-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20461117/> Acesso em: 18 dez. 2020.
24. Nahas CSR. Rastreamento da displasia anal em paciente infectados pelo HIV: há concordância entre o esfregaço anal e a biópsia guiada por anuscopia de alta resolução? 2012. 86 p. Tese (Doutorado em Ciências). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2012. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5154/tde-10072012-145651/pt-br.php> Acesso em: 22 out. 2020.
25. Ministério da Saúde (MS). Guia prático sobre HPV: perguntas e respostas. BRASÍLIA:2017. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/07/Perguntas-e-respostas-HPV.pdf> Acesso em: 20 out. 2020.
26. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Rastreio, diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2017.
27. Shirata NK, Ducatt C, Yamamoto LSU, Pereira SMM, Etlinger D, Aguiar LS et al. Estudo retrospectivo dos diagnósticos cito-histopatológicos nas atipias de significado indeterminado. Rev. Inst. Adolfo Lutz. 2009; 68(1):133-9. Disponível em: http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0073-98552009000100018&lng=pt Acesso em: 17 nov. 2020.
28. Gimenez FS, Silva ITC, Guimarães AGDP, Ferreira LCL, Araújo JR, Rocha RP et al. Prevalência de lesões precursoras do câncer anal em indivíduos HIV positivos, atendidos na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, experiência inicial em Manaus. Rev bras. colo-proctol. 2008; 28(1):72-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-98802008000100010&lng=en doi: <https://doi.org/10.1590/S0101-98802008000100010> Acesso em: 20 nov. 2020.
29. Ministério da Saúde (MS). Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Condiloma acuminado (Papilomavírus Humano - HPV). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-sao-ist/condiloma-acuminado-papilomavirus-humano-hpv> Acesso em: 4 fev. 2021.
30. Monteiro BKSM, Santos JGC, Maia MM, Freitas DN, Silveira JRS, Farias TS, Dias JMG. Papilomavírus humano em região anal: revisão de literatura. Rev. Médica de Minas Gerais. 2019;29. Disponível em: C:/Users/Microsoft-PC/Downloads/v29e2027%20(1).pdf Acesso em: 20 set. 2020.
31. Zardo GP, Farah FP, Mendes FG, Franco CAGS, Molina GVM, Melo GN et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. Ciênc. saúde coletiva. 2014;19(9):3799-808. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232014000903799&lng=en Acesso em: 20 fev. 2021.

Correspondência para/Reprint request to:

William Pereira Santos

Rua Catulo Breviglieri, s/n, bairro

Santa Catarina, Juiz de Fora/MG, Brasil

CEP: 36036-110

E-mail: pereirasantoswilliam@gmail.com

Recebido em: 16/04/2021

Aceito em: 03/08/2022