

CLÁUDIA MÁRCIA DE AZEVEDO JACYNTHO

**PREVALÊNCIA DE LESÃO INTRA-EPITELIAL
ESCAMOSA ANAL EM MULHERES COM LESÃO
INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA GENITAL**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO

**UNICAMP
2005**

CLÁUDIA MÁRCIA DE AZEVEDO JACYNTHO

**PREVALÊNCIA DE LESÃO INTRA-EPITELIAL
ESCAMOSA ANAL EM MULHERES COM LESÃO
INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA GENITAL**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO

**UNICAMP
2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS/UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

J21p

Jacyntho, Cláudia Márcia de Azevedo
Prevalência de lesão intra-epitelial escamosa anal em
mulheres com lesão intra-epitelial escamosa genital /
Cláudia Márcia de Azevedo Jacyntho. Campinas, SP:
[s.n.], 2005.

Orientador: Paulo César Giraldo
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Vírus do papiloma. 2. Fatores de risco. 3. Neoplasia
Intra-epitelial. 4. Pappilomavírus Humano. I. Giraldo,
Paulo César. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(slp/fcm)

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: CLÁUDIA MÁRCIA DE AZEVEDO JACYNTHO

Orientador: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 29/08/2005

Dedicamos esta Tese ...

*Como não poderia deixar de ser, à nossa
“GRANDE FAMÍLIA GRANDE”,
base sólida formada por JJ pai,
exemplo ainda muito vivo entre nós,*

mas em especial...

*À vovó,
à mamãe,
à filhota e
à “pessoinha-neta” que mui breve deve chegar!*

Assim como ao maridão companheiro!

*Agradecemos especialmente...
Àqueles que mergulharam conosco neste projeto
como se lhes pertencesse também,
na pessoa da amiga Su, a Sueli Chaves
que dá suporte técnico a todos que solicitam, mas...
que pela empatia que houve entre nós desde nosso primeiro dia no CAISM,
mais do que técnico, deu-nos suporte emocional,
impulsionando nosso trabalho junto com Marta, nossa secretária.*

Agradecimentos

Às nossas pacientes, pois sem elas nada começaria e por elas tudo começou.

À Prof^{ta}. Dr^a Sophie Derchain, por nos ter “provocado” nas Jornadas e Congressos, cobrando este título.

Ao Prof.Dr. Paulo César Giraldo, por nos ter acatado como orientanda.

Ao Prof.Dr.Luiz Carlos Zeferino, por nos acalantar nos momentos de tensão.

A todos os amigos, docentes e funcionários do CAISM, do HSE-RJ-MS, do HNSS-USM, do Lar de Frei Luiz e de nosso consultório, em especial à Marta, Renatinha, Su Regina, , Márcia, Jaque, Alê, Nandita, Aninha, Madá, Angelinha e Carlinha.

Às queridas estatísticas Sirlei e Thaís.

À equipe de cito e anatomopatologistas que caminha conosco há 20 anos, na profissão e na vida: Tinoca (Prof^{ta}. Cristina Mendonça Costa), Con (Prof^{ta}. Consuelo Gondim) e Tônico (Prof. Antônio Luiz Almada Horta), com agradecimento-mor ao nosso grande mestre (nosso e da turma acima) da Patologia Cervical, Prof. Nísio Marcondes Fonseca (in memoriam).

MEDICINA, antes de ciência, é a ARTE da cura e...

ARTE é a expressão mais pura de uma capacidade criativa...

Então...

Nada seríamos se fôssemos di, tri, ou quadricotomizados;

*Necessitamos do conhecimento FILOSÓFICO,
que traduz a VERDADE resultante de reflexões e raciocínio;*

*Necessitamos do conhecimento TEOLÓGICO,
que traduz a VERDADE embasada na fé, energia misteriosa;*

*Necessitamos do conhecimento EMPÍRICO,
que traduz a VERDADE da experiência atual e acumulada;*

*Necessitamos do conhecimento CIENTÍFICO,
que traduz a VERDADE objetivada, facilitando o entendimento globalizado;*

Mas...

MEDICINA, antes de ciência é ARTE, então:

*Muito mais que ter apenas o CONHECIMENTO CIENTÍFICO,
que pressupõe uma aprendizagem superior,
se faz necessário ser completo
(com conhecimentos filosóficos, empíricos e, quiçá teológicos, além da ciência)*

para nos lembrarmos do dia em que decidimos nos tornar médicos.

Vale refletir e reflexão é FILOSOFIA !

Cláudia Jacyntho

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xvii
Resumo	xix
Summary	xxi
1. Introdução	23
2. Objetivos	35
2.1. Objetivo geral	35
2.2. Objetivos específicos dos Artigos 1 e 2	35
2.3. Objetivos específicos do Artigo 3	36
3. Publicações	37
3.1. Artigo 1	38
3.2. Artigo 2	40
3.3. Artigo 3	66
4. Discussão	87
5. Conclusões	93
6. Referências Bibliográficas	95
7. Bibliografia de Normatizações	103
8. Anexos	105
8.1. Anexo 1 – Questionário	105
8.2. Anexo 2 – Termos de consentimento livre e esclarecido	108
8.3. Anexo 3 – Declaração	110
8.4. Anexo 4 – Ilustrações	111
8.5. Anexo 5 – Versão em português do Artigo 2	Erro! Indicador não definido.

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ASIL	<i>Anal Squamous Intraepithelial Lesion</i>
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CD4+	Marcador antigênico de células T (também designado OKT4, T4, Leu3)
CDC	<i>Center for Diseases Control</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIN	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>
Csociodemográficas	Características sociodemográficas
Dbenignas	Doenças anais benignas não infecciosas
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DST	Doença Sexualmente Transmissível
DTG	Departamento de Tocoginecologia
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
GC	Grupo-comparativo ou de comparação
GE	Grupo-estudo
GSIL	<i>Genital Squamous Intraepithelial Lesion</i>
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i>
HG	<i>High Grade</i>

HG-ASIL	<i>High Grade Anal Squamous Intraepithelial Lesion</i>
HG-GSIL	<i>High Grade Genital Squamous Intraepithelial Lesion</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HNSS-USM	Hospital Nossa Senhora da Saúde – Universidade Souza Marques
HPV	<i>Human Papillomavirus</i>
HSE-RJ-MS	Hospital dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro – Ministério da Saúde
HSV	<i>Herpes Simplex Virus</i>
IC	Intervalo de Confiança
IgA	Imunoglobulina A
IG-UFRJ	Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro
ISSVD	<i>International Society for the Study on Vulvar and Vaginal Diseases</i>
JEC	Junção Escamocolumnar
JEE	Junção Escamo-escamosa
LG	<i>Low Grade</i>
LG-ASIL	<i>Low Grade Anal Squamous Intraepithelial Lesion</i>
LG-GSIL	<i>Low Grade Genital Squamous Intraepithelial Lesion</i>
N	Tamanho amostral
Nº	Número
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
Reg log	Regressão logística
RP	Razão de Prevalência
SIL	<i>Squamous Intraepithelial Lesion</i>
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

A lesão escamosa intra-epitelial anal (ASIL) vem aumentando significativamente sua incidência nos últimos anos em pacientes masculinos com infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV), e mais recentemente em mulheres também HIV-positivas. Não se sabe, entretanto, se ASIL está em processo concomitante de crescimento em mulheres portadoras de lesões escamosas intra-epiteliais genitais (GSIL), independentemente da positividade para o HIV ou outros estados imunossupressivos. O objetivo desta pesquisa foi verificar a prevalência de ASIL em mulheres com GSIL, utilizando anuscopia e histopatologia. Trata-se de estudo de corte transversal, observacional, que comparou 211 mulheres com GSIL, cujo diagnóstico foi firmado por citopatologia, colposcopia e histopatologia, com outras 80 mulheres com exames citocolposcópicos normais, que foram assistidas no Ambulatório de Colposcopia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio do Janeiro - Ministério da Saúde, no Ambulatório de Infecções Genitais do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher do Departamento de Tocoginecologia da Unicamp e no Ambulatório de Colposcopia do Hospital Nossa Senhora da Saúde – Universidade Souza Marques - Rio de Janeiro. Após anamnese dirigida foram realizados exames clínico geral, ginecológico e

colposcópico. Foram também colhidas células esfoliadas do ânus para estudo citopatológico e realizadas anuscopias de alta resolução usando-se soluções contrastantes de ácido acético a 2% e de lugol. Biópsias com estudo histopatológico foram realizadas quando existiram lesões. Para a análise estatística foram empregados testes qui-quadrado ou exato de Fisher, a fim de estabelecer possíveis diferenças entre os grupos estudados. Empregaram-se análises bi e multivariada com regressão logística passo a passo para identificar fatores associados. O estudo teve a duração de 14 meses. Observou-se 19,5% de ASIL no grupo de mulheres com GSIL, ao passo que no grupo-comparativo, a prevalência de ASIL foi 2,5%. As ASIL de alto grau foram somente observadas no grupo-estudo, com 4,3% de prevalência. A persistência das GSIL mostrou-se um fator de associação com a presença de ASIL, $RP=14,8$ [IC(95%) 3,2; 68,2]. A multicentricidade de GSIL também se mostrou um fator relacionado à presença de ASIL, $RP= 13,1$ [IC(95%) 2.7; 63.3]. Concluiu-se que o grupo de mulheres com GSIL persistente e/ou multicêntrica apresentou significativa associação com ASIL.

Summary

Anal squamous intra-epithelial lesion (ASIL) has been significantly increased in the last decades, mainly among HIV-positive population. It is important to define other risk groups for ASIL, like genital squamous intra-epithelial lesion GSIL-positive women. The goal of this study was to verify ASIL prevalence in women with GSIL, by anoscopy and histopathology. In this descriptive cross-sectional study, 291 women were evaluated. They answered a questionnaire and were submitted to a clinical exam, including anoscopy and biopsies if anal lesions were seen. It was a comparative study among 211 GSIL-positive women, confirmed by cytology, colposcopy and histopatology and 80 GSIL-negative women, confirmed by two consecutives normal Pap smears and normal colposcopy. This study was performed at *Servidores do Estado do Rio de Janeiro* Hospital-Department of Colposcopy; Women's Health Center of the State University of Campinas- UNICAMP-Department of Genital Infectious Diseases and *Nossa Senhora da Saúde* Hospital - Souza Marques University/Rio de Janeiro-Department of Colposcopy. The ASIL prevalence in the two groups was compared using prevalence ratio, calculated with 95% confidence interval, p-value and stepwise logistic regression analysis. Comparing ASIL prevalence in the two

groups, 19.5% ASIL in the GSIL-positive group and 2.5% in the other were found. All of high grade ASIL were only observed in the GSIL-positive group (4.3%). The persistence of GSIL was associated with ASIL, PR=14,8 [IC (95%) 3,2; 68,2]. The multicentric GSIL was also related to ASIL, PR=13.1[IC (95%) (2.7; 63.3)]. In conclusion, persistent and multicentric GSIL showed significative association with ASIL.

1. Introdução

Os condilomas genitais são conhecidos há séculos, entretanto só há três décadas elucidou-se a relação do vírus do papiloma humano (HPV) com essas verrugas e com as neoplasias intra-epiteliais cervicais (CIN) ou lesões intra-epiteliais escamosas (SIL) do colo uterino, à luz dos achados histocitocolposcópicos (Meisels e Fortin, 1977).

A doença induzida pelo HPV apresenta-se não somente em sua forma proliferativa ou condilomatosa, mas também com outros aspectos clínicos e subclínicos de lesão intra-epitelial escamosa genital (GSIL), acometendo colo, vagina, vulva e áreas extragenitais como ânus, boca, laringe e conjuntiva (Brux et al., 1983; Ferenczy et al., 2003).

Estudos multiplicaram-se no mundo e revolucionaram o conhecimento da patologia cervical uterina, que passou a ser denominada patologia do trato genital inferior, devido à topografia multicêntrica da papilomavirose. A multicentricidade ocorre em 25% a 30% dos casos (Friedrich et al., 1980; Buscema et al., 1990; Ferenczy et al., 2003).

Vários tipos de HPV (mais de 100) foram identificados e dividem-se em dois grupos, de acordo com seu potencial carcinogênico, caracterizando os HPV de alto risco, dos quais o 16 é o mais prevalente nas lesões anogenitais e o 18 um dos mais agressivos, além de outros componentes desse grupo, que estão também relacionados à carcinogênese anogenital. Compondo o grupo de HPV de baixo risco estão aqueles relacionados aos condilomas genitais, dos quais o 6 e o 11 são os mais prevalentes (Gérard et al., 1991; Hausen, 2002; Koutsky, et al., 2002; Munõz et al., 2003).

A associação de tipos diferentes de HPV em um mesmo sítio não é rara, podendo existir concomitantemente a doença proliferativa virótica e a doença neoplásica (Unger et al., 1997; Stebbing et al., 2003). Vale ressaltar que principalmente nos pacientes imunodeprimidos há multiplicidade de expressão virótica, relacionada a maior exposição sexual e/ou ao menor controle imunológico, permitindo replicação de vários tipos de HPV em quantidade suficiente para detecção da infecção por testes moleculares, como a PCR (reação de polimerase em cadeia) para pesquisa do DNA dos HPV (Palefsky, 2004).

O HPV tem sido aceito como um importante fator causal na carcinogênese cervical uterina, com base em estudos de longo seguimento (coortes prospectivos) realizados por Syrjänen desde 1980, na Finlândia. Os dados acumulados sugerem que a história natural das infecções clínicas cervicais pelo HPV seja idêntica à das CIN ou SIL cervical. Tanto a papilomavirose como as SIL cervicais podem progredir, persistir ou regredir, dependendo do grau da lesão inicial (Syrjänen, 2004).

Na dependência de cofatores físicos (traumas), químicos (trimetilamina liberada na vaginose bacteriana), infecciosos (herpes simples genital, cervicite por *Clamidia trachomatis*), nutricionais (deficiência em vitamina A) e, sobretudo, do *status* imunológico do hospedeiro, a integração do genoma de HPV de alto risco com a célula hospedeira se faz mais intensa e rapidamente, favorecendo a carcinogênese. A imunidade celular sistêmica ou local, quando alterada, permite a expressão virótica como doença transformante, a lesão intra-epitelial de alto grau (geralmente por HPV de alto risco) ou proliferativa condilomatosa, a lesão intra-epitelial de baixo grau (geralmente por HPV de baixo risco), dependendo dos tipos de HPV em atividade (Monsonigo et al., 1993; Scott et al., 2001; Munõz et al., 2003).

Apesar dos numerosos estudos em relação à doença HPV-induzida, Syrjänen (2004) declarou que os dados ainda estão incompletos, em parte contraditórios, quanto aos fatos temporais dos eventos viróticos (aquisição e *clearance*) e seus equivalentes clínicos (lesões intra-epiteliais escamosas no colo uterino).

Nos anos 80, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), caracterizada por baixa resposta da imunidade celular retardada, com significativa diminuição dos linfócitos CD4+, favoreceu o aparecimento de formas clínicas exuberantes da doença induzida pelo HPV, tanto na sua forma proliferativa condilomatosa quanto também estimulando a carcinogênese cervical (Ferenczy et al., 2003). Por este motivo o carcinoma escamoso invasor do colo uterino é uma das doenças definidoras do quadro de AIDS, segundo o *Center for Diseases Control* de Atlanta, 1993 (Boletim do CDC).

A doença induzida pelo HPV teve e tem sua história natural mais bem estudada nos pacientes imunossuprimidos. Parece claro que todos os cânceres induzidos por vírus aceleram seu processo diante de diminuição significativa de linfócitos CD4+, sobretudo aqueles nos quais os vírus sejam os indutores fundamentais ou, no mínimo, principais. (Frisch et al., 2000; Palefsky , 2003; Goldie et al., 2004; Massad et al., 2004).

Nessa linha de raciocínio destacaram-se os primeiros estudos (Kiviat et al., 1990; Palefsky et al., 1990; van Landuyt et al., 1993; Vernon et al., 1994), demonstrando a presença de lesão intra-epitelial escamosa anal (ASIL), associada aos HPV de alto risco, com prevalência significativamente maior em homens homo ou bissexuais com AIDS, demonstrando que a imunossupressão e talvez o coito anal receptivo sejam fatores de risco para ASIL, provável lesão precursora do câncer de canal anal.

Os cânceres de canal e de margem anal eram considerados raros até a década de 70, com relação mulher: homem de 1,5:1 (Wexner et al., 1987). Estes autores demonstraram a grande mudança desse padrão, no período de 1977 a 1986, com aumento significativo do número de casos, principalmente entre homo e bissexuais masculinos. A prática de sexo anal receptivo chegou a elevar em 25 a 50 vezes a incidência do câncer anal nesses grupos, quando comparados à população masculina heterossexual (Daling et al., 1987). Porém esse, isoladamente, não parece ser o único fator implicado na carcinogênese anal. Histórias de infecção por HPV, sobretudo por tipos de alto risco (16 e 18), por HSV (vírus da herpes simples), assim como tabagismo e irritação anal

crônica, que ocorre em casos de fissuras e fístulas, são outros fatores associados à maioria das lesões precursoras do câncer anal (Holly et al., 1989; Frisch, 2002; Daling et al., 2004).

Fang (1996) investigou doenças neoplásicas e infecciosas coloproctológicas em 90 pacientes (homens e mulheres) com AIDS, encontrando lesões condilomatosas (segundo achado mais freqüente após as ulcerações) em 24 pacientes (27%), sendo que 17 dessas associadas ao HPV. Outros 12 casos de infecção pelo HPV estavam associados às lesões ulceradas, das quais os agentes etiológicos mais freqüentes foram o HSV e o HPV. Alterações displásicas foram encontradas na citopatologia e/ou histopatologia de lesões em 49 pacientes, sendo que em 22 casos (45%), as lesões apresentaram sinais de doença por HPV e em 18 (37%) apareceram alterações sugestivas de doença HPV-induzida à luz da cito e/ou histopatologia. Vale ressaltar que esta autora pesquisou as lesões escamosas HPV-induzidas e não somente a infecção pelo HPV com técnicas de biologia molecular. Essas lesões foram investigadas com histopatologia anuscopicamente dirigida nesse estudo, provavelmente por ASIL corresponder à expressão de infecção por HPV e cofatores (Frisch, 2002).

Um possível paralelo entre ASIL e GSIL (lesão intra-epitelial escamosa genital) cervical foi pesquisado por Scholefield et al. (1989) ao encontrar cinco casos de ASIL em 10 mulheres com GSIL cervical de alto grau e por Melbye e Sprogel (1991), ao observarem que a história prévia de câncer de colo uterino foi mais associada ao câncer de ânus do que a história de câncer vulvar. Não

foi encontrado na literatura um único estudo de prevalência de ASIL em mulheres com GSIL de baixo e alto graus.

O exame anuscópico, com colposcópico, após a perianuscopia é adequado para auxiliar no diagnóstico e classificar novas lesões HPV-induzidas no canal anal, diante de doença-HPV anogenital (Jacyntho, 2000).

Palefsky et al. (1990; 1998a; 2001b) e Palefsky (2004) avaliaram parâmetros clínicos, virológicos e imunológicos relacionados à incidência e progressão de ASIL em homens homo e bissexuais masculinos. Concluíram que o risco relativo para progressão de lesão intra-epitelial anal em homens HIV-positivos foi significativamente maior que nos HIV-negativos, principalmente naqueles com taxa baixa de linfócitos CD4+ ($< 200\text{mm}^3$). Referiram que a incidência de ASIL de alto grau (HG-ASIL) e a progressão de ASIL de baixo grau (LG-ASIL) para HG-ASIL em dois anos foi maior em homens homo e bissexuais HIV-positivos que HIV-negativos, mostrando a imunossupressão como fator de risco independente para ASIL. Os mesmos autores ainda referiram em seus estudos que a terapia anti-retrovirótica altamente ativa (HAART) não influenciou no prognóstico e na evolução das ASIL, apesar da diminuição da carga virótica de HIV.

A HAART prolonga a vida dos pacientes HIV-positivos, o que pode aumentar a prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas em indivíduos HIV-positivos (homens e mulheres). Há recentes evidências demonstrando que a HAART restaura a função imunológica, reduzindo infecções oportunistas e algumas neoplasias, apesar de não ter esse efeito sobre as lesões intra-

epiteliais anais (Martin e Bower, 2001). São necessários mais estudos sobre a evolução de ASIL (Ferenczy et al., 2003).

Foi demonstrada uma relação entre níveis baixos de linfócitos CD4+ com alta carga virótica de HPV de alto risco no ânus, sugerindo aumento na replicação endoanal dos HPV mais oncogênicos, diante de imunossupressão avançada (Palefsky et al., 2001a; Manzioni et al., 2004), relatando a deficiência imunológica como fator de risco para ASIL.

Holly et al. (2001) afirmaram que o câncer de ânus é precedido por ASIL e que mulheres HIV-positivas têm risco elevado para esta neoplasia, tendo como outros fatores de risco significativos a história de prática de coito anal e de citologia cervical uterina anormal. Estes autores encontraram ASIL de alto grau em 6% das mulheres HIV-positivas (n=251) e em 2% das HIV-negativas (n=68), diagnosticadas por citopatologia ou histopatologia. Acrescentando os casos de ASIL de baixo grau e de citologias indeterminadas, a percentagem aumentou para 26% das mulheres HIV-positivas e 8% das HIV-negativas. Concluíram que as mulheres HIV-positivas têm risco maior para anormalidades citológicas anais do que as HIV-negativas, e que se deve indicar anoscopia com biópsia, além de controle rigoroso, para as pacientes com citologias anais anormais.

Sobhani et al. (2001) observaram em estudo comparativo entre pacientes de ambos os sexos, HIV-positivos e negativos, que vários fatores diferem nos dois grupos, além da maior prevalência de infecção por HPV no primeiro grupo. O grupo HIV-positivo mostrou maior decréscimo nas células de Langerhans e

maiores freqüências de co-infecções por vírus de Epstein-Barr, citomegalovírus e vírus da herpes simples na mucosa anal, concomitantemente à maior prevalência de HPV de alto risco. É interessante notar que no grupo HIV-positivo, apenas 7% dos portadores de ASIL eram mulheres, enquanto que essa taxa aumentou para 27% no grupo HIV-negativo. Portanto, na população HIV-negativa as mulheres merecem atenção, devendo-se identificar outros fatores de risco para o desenvolvimento de ASIL que não a doença-HIV.

Frisch et al. (1997) relataram que a incidência de câncer anal tem aumentado nas últimas décadas, particularmente entre mulheres. Análises multivariadas revelaram associações consistentes de comportamento sexual não seguro com câncer anal em ambos os sexos. O coito anal precoce e doenças sexualmente transmissíveis no parceiro relacionaram-se com aumento do risco feminino para câncer de ânus. Ainda nesse estudo observou-se que HPV de alto risco, principalmente o HPV 16, foram detectados em 84% dos espécimes de biópsias de cânceres anais examinados.

O fato é que atualmente o câncer anal é 1,5 a 2,0 vezes mais freqüente em mulheres. A incidência anual é próxima de 1 / 100.000 habitantes na população heterossexual. Essa incidência é muito maior (mais de 35 / 100.000) em homens homo ou bissexuais (Greenlee et al., 2000). Em Campinas – SP, as incidências de cânceres de ânus e canal anal entre 1991 e 1995 foram de 0,63 / 100.000 e 0,48 / 100.000 em mulheres e homens, respectivamente. Em Manaus a taxa de incidência foi 1,66, em Natal 1,47, em Porto Alegre 1,04 e em Recife 1,9 (INCA, 2003).

Poletti et al. (1998) estudaram a presença de DNA-HPV em 80 amostras operatórias de câncer escamoso anal de mulheres e 42% foram positivas para HPV. Trinta e oito das 80 mulheres realizaram exames de Papanicolaou, dos quais 18% revelaram câncer cervical invasor ou *in situ*, mostrando associação entre câncer cervical e câncer anal.

Outro estudo com biologia molecular mostrou que o HPV 16 foi identificado em 16 / 21 espécimes de câncer anal, tal como observou-se no colo uterino (Youk et al., 2001). O estudo de revisão de Welton et al. (2004) relatou o provável papel fundamental do HPV na carcinogênese anal, conforme no colo uterino.

Segundo Moscicki et al. (1999), em pacientes HIV-negativas, o câncer anal é mais de quatro vezes mais freqüente em mulheres que em homens, e muito pouco se conhece sobre a história natural da infecção por HPV no ânus, assim como da evolução das lesões escamosas intra-epiteliais anais nas mulheres. Esses autores mostraram a prevalência e os riscos para anormalidades citológicas anais em mulheres jovens heterossexuais. Deste grupo de mulheres, 3,9% apresentaram citologia anal anormal. Vale ressaltar que a taxa é semelhante à encontrada para colo uterino na população geral feminina e que os fatores de risco associados à citologia anal anormal foram a história de sexo anal, de SIL cervical e infecções anais por HPV. Embora a ocorrência de cânceres cervical uterino e anal seja um fato em pessoas com AIDS, muitos ou todos esses cânceres resultam de doença-HPV e não propriamente da imunodeficiência (Goedert, 2000). O autor fez esta afirmação pelo fato de a HAART não ter alterado o curso da carcinogênese cervical e anal, tal como ocorre melhorando

a evolução do sarcoma de Kaposi e dos linfomas. Este estudo mostrou a similaridade de comportamento da carcinogênese cervical e anal, corroborando a hipótese de que a prevalência das lesões precursoras do câncer de ânus deve ser maior no grupo de mulheres com lesões precursoras do câncer cervical, conforme demonstrado por Scholefield et al. (1992), em pacientes com GSIL cervical de alto grau. Haga et al. (2001) também detectaram alterações cromossômiais semelhantes em ASIL e câncer de colo uterino, sugerindo que o mecanismo carcinogenético anal seja o mesmo que o cervical uterino.

Há diferenças para serem pesquisadas na história natural dos cânceres HPV-induzidos do canal anal, entre homens e mulheres e, como se sabe, a maioria dos estudos vêm sendo realizados em grupos masculinos homo e bissexuais, não levando em conta a variedade cultural quanto à prática de sexo anal pelas mulheres, que é um dos fatores predisponentes à carcinogênese (Daling et al., 1987; Moscicki et al., 1999; Welton et al., 2004).

Uma pesquisa com brasileiros mostrou que o principal fator de atração para os homens são as nádegas (Moura, 1984). O sexo anal tem sido praticado tanto entre os homossexuais quanto entre os heterossexuais, desde os tempos mais remotos, seja pelo prazer, seja como contracepção, seja para evitar o rompimento da membrana himenal ou seja para demonstrar domínio sobre a (o) parceira(o). Preconceitos em relação à prática do sexo anal persistem, levando à dificuldade na pesquisa das medidas de freqüência da mesma, sobretudo entre os ocidentais. Em 1990, 17 estados americanos tinham leis que consideravam ilegal o sexo anal consensual ou sádico (Love, 1997).

Segundo Giraldo et al. (1996), a frequência de coito anal entre as mulheres por eles estudadas foi de 35%. Os autores também relataram dados do Instituto Paulista de Pesquisa de Mercado, sobre hábitos e atitudes sexuais dos brasileiros, cujos resultados mostraram que 53% dos paulistas, 38,6% dos cariocas e 45% dos entrevistados de outras localidades do Brasil achavam o coito anal uma prática fora do normal. Entretanto, segundo Rodrigues de Sá (2004), cinco em cada dez mulheres entrevistadas no Rio de Janeiro praticavam o sexo anal, embora a maioria o fizesse para agradar o parceiro. Outros fatores comportamentais também estão implicados na gênese das lesões intra-epiteliais escamosas anogenitais, dentre eles o tabagismo (Derchain et al., 1999; Kjellberg et al., 2000).

Ryan et al. (2000) sugerem que o rastreamento com citologia anal nas populações de alto risco, a serem definidas, reduzirá a mortalidade por câncer de ânus. Muitos estudos são ainda necessários para instituir programas de triagem de ASIL em determinados grupos (Palefsky, 2002). É fato que doenças sexualmente transmissíveis estejam associadas ao câncer anal, e como a história natural é similar à do câncer cervical uterino, com o mesmo HPV 16 em questão, vários autores sugerem que o câncer anal seja prevenível (Ortholan et al., 2003, Palefsky, 2004, Welton et al., 2004).

O potencial de prevenção de câncer anal é grande, sugerindo a necessidade de triagem para as pessoas enquadradas em grupos de risco, provavelmente iniciando-se pela citologia, tal qual se faz para câncer cervical uterino. Apesar de a maioria dos estudos recentes investigarem a presença de DNA – HPV nas lesões anogenitais, na prática este parâmetro não designa doença (lesão intra-

epitelial), mas apenas infecção, que é um dos fatores de risco para o surgimento de lesão intra-epitelial escamosa anogenital. Esta é a verdadeira precursora do câncer, e ainda é fidedignamente diagnosticada pela histopatologia dirigida.

É imperioso definir grupos de alto risco para câncer de ânus, de acordo com as características da população de cada país, já que diferenças geográficas alteram a prevalência de lesão intra-epitelial genital (colo, vagina, vulva e área perianal), assim como diferenças socioculturais alteram o comportamento sexual. Este estudo visa avaliar a prevalência de lesão intra-epitelial escamosa anal em mulheres com lesão intra-epitelial escamosa genital, correlacionando com a prática de coito anal.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Verificar a prevalência de lesão intra-epitelial escamosa anal (ASIL) em mulheres com lesão intra-epitelial escamosa genital (GSIL) e identificar possíveis fatores associados.

2.2. Objetivos específicos dos Artigos 1 e 2

- Estabelecer e comparar a prevalência de ASIL em mulheres com e sem GSIL;
- Verificar e comparar a prevalência de ASIL de alto grau em mulheres com GSIL de baixo e alto grau;
- Correlacionar a presença de ASIL de alto grau com GSIL cervical;
- Estabelecer a frequência de ASIL em mulheres com GSIL persistente.

2.3. Objetivos específicos do Artigo 3

- Estabelecer e comparar a associação de ASIL em mulheres não imunossuprimidas portadoras de GSIL uni e multicêntrica;
- Verificar e comparar a associação de ASIL em mulheres não imunossuprimidas portadoras de GSIL nos quatro sítios discriminadamente;
- Verificar e correlacionar possíveis fatores associados com ASIL em mulheres não imunossuprimidas portadoras de GSIL.

3. Publicações

- Artigo 1. **A importância do exame cito-anuscópico sob visão ampliada para o diagnóstico das neoplasias intra-epiteliais anais em pacientes com neoplasias intra-epiteliais genitais**

Publicado na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 2005; 27(1):44-5.

- Artigo 2. **Prévalence de lésion intra-épithéliale squameuse anale chez les femmes porteuses de lésion intra-épithéliale squameuse génitale**

Foi enviado para publicação na revista francesa “**Annales de Dermathologie et Vénéréologie**”.

Versão em português (Anexo 5).

- Artigo 3. **Analyze of anal intraepithelial lesion associated factors relating to the positive gynecological sites in women with genital intraepithelial lesion**

Foi enviado para publicação na revista “**The Journal of Infectious Diseases (JID)**”

A importância do exame cito-anuscópico sob visão ampliada para o diagnóstico das neoplasias intra-epiteliais anais em pacientes com neoplasias intra-epiteliais genitais

3.1. Artigo 1

The role of cytology and high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia

Cláudia Jacyntho¹, Paulo Giraldo²

Inspirados nos trabalhos de Palefsky¹, pioneiro no estudo da investigação de lesões precursoras do câncer de ânus, sobretudo em homens homo e bissexuais HIV positivos, propusemo-nos a avaliar a prevalência de neoplasia intra-epitelial anal (NIA) em mulheres com neoplasias intra-epiteliais genitais (NIG), compreendendo as cervicais – NIC, as vaginais – NIVA, as vulvares NIV e as perianais – NIPA.

Recrutaram-se pacientes do ambulatório de Colposcopia do Hospital dos Servidores do Estado (HSE-RJ-MS) e do Ambulatório de Infecções Genitais do Departamento de Tocoginecologia da Unicamp, com diagnóstico histopatológico de NIG, submetendo-as ao estudo cito-anuscópico sob visão ampliada, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os casos que apresentaram lesões anais suspeitas de NIA foram biopsiados com pinça de Medina e o material foi enviado para estudo histopatológico para o serviço de anatomia patológica do HSE- RJ-MS.

Os resultados preliminares acenam para achados altamente intrigantes. Entre os primeiros 100 casos investigados encontraram-se 12% de NIA (NIA de alto grau - 1 caso e NIA de baixo grau - 11 casos) confirmados com estudo histológico e 18% de alterações citológicas (lesões intra-epiteliais de baixo grau - 3 casos e ASCUS - 15 casos). A anosscopia ajudou na identificação dos casos a serem biopsiados tendo identificado achados anormais (maiores ou menores) em 19% das mulheres investigadas. O caso de NIA de alto grau foi identificado em paciente portadora de NIC e NIV de alto grau concomitantes. Dos 11 casos de NIA de baixo grau, cinco tinham NIC de baixo grau isolado, dois tinham, além do NIC de baixo grau, outra neoplasia intra-epitelial associada. Dois

casos apresentaram doença multicêntrica completa (NIC, NIV, NIVA e NIPA) e dois casos não tiveram qualquer acometimento do colo uterino (NIVA/NIPA).

Nas últimas publicações de Palefsky¹ e Goldie et al.² eles referem que outros grupos, além dos homens homo e bissexuais HIV positivos, podem beneficiar-se do *rastreamento* anal, dentre eles, as mulheres com lesões de alto grau cervicais, vaginais ou vulvares, objeto deste estudo.

Hernandez e Goodman³ demonstraram, em estudo preliminar, que mulheres com infecção por HPV no colo uterino apresentam risco duas vezes maior para a presença de infecção por HPV anal concomitante. Alguns anos antes, Moscicki et al.⁴ referiram que mulheres jovens praticantes de sexo anal ou com história positiva para NIC apresentaram risco maior para citologias anais anormais.

Provavelmente os mesmos fatores que levaram à persistência da NIG influenciaram no aparecimento da NIA. Os dados agora apresentados, embora de caráter preliminar, são altamente expressivos, uma vez que a maioria de pacientes recrutadas neste estudo são HIV negativas e imunologicamente competentes, sugerindo que a prevenção de câncer de ânus em mulheres com NIG pode ser uma necessidade em nosso meio. Poucos estudos vêm sendo realizados em mulheres e acreditamos que este seja o primeiro a triar a NIA em mulheres com NIC e/ou NIVA e/ou NIV e/ou NIPA no Brasil.

Faz-se necessário agora aumentar a casuística de mulheres investigadas, bem como incluir no estudo um grupo-controle de mulheres que não tenham NIG.

Este trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa das instituições envolvidas

1 Setor de Colposcopia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro – Ministério da Saúde.

2 Ambulatório de Infecções Genitais do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) – UNICAMP – São Paulo.

Correspondência: Cláudia Jacyntho

Rua Visconde de Pirajá, 550 0 SL 2010 – Ipanema – 22410-002 – Rio de Janeiro – RJ – Tel.: 21 2274 5146 – Fax: 21-2294 6648 – e-mail: jacyntho@jacyntho.com.br

Recebido em: 30/11/2004

Aceito com modificações em: 20/12/2004

PALAVRAS-CHAVE: HPV. Neoplasia intraepitelial anal. Colo: lesões pré-neoplásicas. Câncer: ânus.

KEYWORDS: HPV. Anal intraepithelial neoplasia. Cervical intraepithelial neoplasia. Anal cancer prevention

Referências

1. Palefsky JM. Anal and perianal lesions AIN in HIV+ and HIV- women. Annals of the 21st International Conference & Clinical Workshop Papillomavirus; 2004 Feb 20-26; Mexico City, Mexico. Mexico City: International Papillomavirus Society; 2004. p. 25-6.
2. Goldie S, Palefsky JM, Workowski K. Anal cancer in HIV infection: to screen or not to screen? AIDS Clin Care. 2004; 16:53-5, 57.
3. Hernandez BY, Goodman MT. Concurrent cervical and anal HPV infection among a multiethnic cohort of women in Hawaii. Annals of the 21st International Conference & Clinical Workshop Papillomavirus; 2004 Feb 20-26; Mexico City, Mexico. Mexico City: International Papillomavirus Society; 2004. p. 115.
4. Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999; 8:173-8.

3.2. Artigo 2

PRÉVALENCE DE LÉSIONS INTRA-EPITHÉLIALES SQUAMEUSES ANALES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES DE LÉSIONS INTRA-EPITHÉLIALES SQUAMEUSES GÉNITALES

ANAL SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION IN WOMEN WITH GENITAL SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION

Paulo Giraldo, *Cláudia Jacyntho, *Cristina Costa, *Maruccia Iglesias,

***Consuelo Gondim, *Francisca G. Carvalho

**Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher – UNICAMP – SP – Brasil (CAISM)

*Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro – RJ- Brasil (HSE-RJ)

***Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IG – UFRJ)

Endereço para Correspondência

Paulo César Giraldo

Dom Francisco de Campos Barreto, 145

Nova Campinas, Campinas, SP – CEP:13092-360

E-mail: giraldo@unicamp.br

Resume

But de l'étude: étudier la prévalence de lésion intra-épithéliale anale (ASIL) chez les femmes porteuses de lésion intra-épithéliale génitale (GSIL) et aussi étudier l'association de ASIL avec la persistance de GSIL. **Méthodes:** étude de coupe transversale avec 211 femmes porteuses de GSIL e 80 sans GSIL, soumises à l'évaluation hystopathologique anale, sous vision colposcopique, pour la recherche de ASIL. **Résultats:** la fréquence de ASIL a été 19,5% chez les femmes avec GSIL (4,3% de ASIL de haut grade) et 2,5 chez les femmes sans GSIL (0% de ASIL de haut grade) ($p < 0,001$). La prévalence de ASIL a augmenté chez les femmes avec histoire de GSIL persistente pour deux ans ou plus (35,5%), avec une plus grande association entre ASIL et GSIL persistente, $RP=14,8$ [IC (95%) 3,2 ; 68,2]. Toutes les ASIL de haut grade ont été trouvées chez les femmes avec GSIL cervicale. **Conclusion:** la prévalence de ASIL a été significativement plus grande chez les femmes avec GSIL, surtout quand la GSIL a été persistente.

Mots-clés : lésion intra-épithéliale anale et femmes; néoplasie intra-épithéliale anogénitale; lésions intra-épithéliales persistentes.

Abstract

Purpose: To determine the frequency of anal squamous intra-epithelial lesion (ASIL) in women with genital squamous intra-epithelial lesion (GSIL) and relate it to the persistence of the genital disease. **Methods:** Cross sectional study involving 211 patients with histopatologic GSIL and 80 controls without GSIL (normal cytology and colposcopy) submitted to anoscopy followed by biopsies if lesions were seen. **Results:** The frequency of ASIL was 19,5% in the GSIL group (4,3% of high grade ASIL) and was 2,5% in the control group (0% of high grade ASIL) ($p < 0,001$). Among persistent GSIL (two years or more) the frequency have increased (35,5% of ASIL), showing higher association with ASIL, $PR = 14,8$ [IC(95%) 3,2; 68,2]. All of high-grade ASIL (HG-ASIL) were found from cervical GSIL positive women. **Conclusion:** The prevalence of ASIL is significantly higher in GSIL positive women, mainly in persistent GSIL.

Key-Words: anal intra-epithelial lesion and women; anogenital intra-epithelial neoplasia; persistent intra-epithelial lesions.

Introduction

L'incidence du cancer du canal anal a augmenté pendant les dernières décennies, surtout chez les femmes et chez les hommes homosexuels. Cet événement est lié à la révolution sexuelle, avec les changements de comportement^(1,2,3).

Il est difficile de savoir si le taux de cancer du canal anal est augmenté à cause des pratiques sexuelles, de l'immunodépression, du HIV lui-même ou des interactions HIV-HPV (4).

VERNON et al.⁽⁵⁾ ont mis en évidence une prévalence de 42.8% d'infection à HPV, définie par la présence d' DNA-HPV dans le vagin et le col utérin chez 124 femmes HIV-positives, contre 13.4% dans le groupe témoin HIV-négatif. Cela montre l'immunossuppression comme un risque pour ASIL^(6, 7, 8).

En établissant une analogie avec la carcinogénèse du col utérin, il y a l'hypothèse que le cancer anal soit lié à un facteur sexuellement transmissible, probablement le HPV (papillomavirus humain). Des études prospectives ont montré que vers 80% des cancers squameux du canal anal sont DNA-HPV positifs^(9, 10).

L'analyse rétrospective des tumeurs de la marge et du canal anaux montre que 90% des tumeurs de l'homme et 60% des tumeurs de la femme contiennent des HPV de haut risque. Plus les cancers sont haut situés dans le canal anal, plus la proportion de cancers HPV –positifs est importante⁽¹⁾.

Il est donc bien possible de faire un programme de prévention pour les cancers du canal anal, car le modèle oncogénique pour ceux-ci ressemble celui pour le col utérin, au moins dans la majorité des cas, lesquels se développent

probablement sur des lésions précancéreuses (lésions intra-épithéliales, appelées aussi dysplasies) induites par le HPV et cofacteurs ⁽²⁾.

VOLTZ et al. ⁽¹¹⁾ ont montré l'importance de l'examen clinique anogénital systématique (anuscopie avec le colposcope) chez les sujets à haut risque pour ASIL, comme par exemple, le groupe HIV-positif.

Des études épidémiologiques montrent des facteurs sexuellement transmissibles dans la carcinogénèse anale, dont les facteurs de risque chez les femmes sont la séropositivité pour HIV (virus de l'immunodéficience humaine), infection par le HPV (n'importe quelle site), néoplasie cervicale, nombre de partenaires sexuels supérieur à 10, premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans, rapports sexuels anaux (surtout avant l'âge de 30 ans) et partenaire à haut risque ^(2, 6, 11).

L'étude d'une cohorte de femmes a montré 8% du groupe des femmes HIV-négatives avec cytologies anales anormales. Le risque de lésion intra-épithéliale anale est augmenté lorsque la patiente présente des antécédents de rapports anaux et de lésion intra-épithéliale cervicale ⁽⁶⁾.

Il est donc nécessaire plus d'études dans des populations HIV-négatives, et surtout entre les femmes HIV-négatives, parce-que l'incidence du cancer anal a considérablement augmenté chez les femmes et les homosexuels ^(2, 3).

Des récentes études mettent en évidence de grandes similitudes entre l'histoire naturelle des lésions HPV-induites et leur transformation néoplasique dans le col utérin et dans le canal anal, la dernière moins étudiée, surtout chez les femmes ^(13, 14, 15).

C'est, donc, possible de faire le dépistage de lésions intra-épithéliales anales dans les programmes de prévention pour le cancer cervical, parce-que le

modèle carcinogénique pour ces deux cancers sont semblables, induits par HPV et cofacteurs⁽¹⁵⁾.

Le but principal de notre recherche a été l'évaluation de la prévalence de la positivité de ASIL chez les femmes porteuses de GSIL (groupe – étude) et chez les femmes sans GSIL (groupe - témoin). Nous avons aussi étudié l'association de ASIL avec la persistance de GSIL.

Sujets et Méthodes

Nous avons examiné 291 femmes dans les Départements de Colposcopie de l' Hôpital “Servidores do Estado do Rio de Janeiro” – Ministère de la Santé – Brésil et de l'Hôpital “ N. Sra. da Saúde ” – Université Souza Marques – Rio de Janeiro et dans le Département d' Infections Génitales“ – CAISM – UNICAMP (Université de Campinas – São Paulo) – Brésil, depuis novembre 2003 jusqu' à décembre 2004. La taille de l'échantillon a été établie en 178 femmes ou plus pour le groupe-étude et 97 femmes ou plus pou le groupe-témoin, avec l'article de Holly et al. ⁽⁶⁾ comme référence. Nous avons arrêté d'inviter des femmes pour le groupe-témoin avec 80 patientes, devant les résultats très significatives.

Les femmes ont été examinées après avoir signé la permission libre et informée, d'accord avec les Comités d'Étique en Recherche Clinique des trois hôpitaux.

Nous avons invité deux groupes à participer de cette étude, selon la présence histologique d'une GSIL (lésion intra-épithéliale génitale au col et/ou vagin et/ou vulve et/ou région péri-anale) dans les six derniers mois (groupe – étude, n=211) ou

l'absence complète (deux examens cliniques avec frottis cervicovaginaux périodiques négatives plus une colposcopie normale au moment du triage) des lésions intra-épithéliales génitales (GSIL), qui a constitué le deuxième groupe (groupe – témoin, n=80). Toutes les patientes avaient une vie sexuelle active.

Entre les 291 femmes de l'étude, 31 étaient immunosupprimées (maladie-HIV, greffe de reins, médicaments immunosupresseurs, drogues illicites (injectables ou inhalation) et hépatites B ou C actives.

Nous avons exclu de l'étude ou même pas admis, les patientes enceintes, les patientes sans vie sexuelle active les derniers six mois ou plus, les patientes porteuses de cancers génito-anaux ou celles qui n'ont pas accepté de faire l'examen cyto-anuscopique (seulement deux). Après avoir rempli un questionnaire avec les données sociodémographiques, les patientes ont été soumises à l'examen clinique (anamnesis plus examen génito-anal), avec l'accord verbal et écrit.

La génitoscopie a été faite dans le groupe négatif par rapport aux GSIL, avec deux colposcopies oncotiques périodiques et consécutives (intervalle de 12 à 18 mois) négatives, dont les femmes ont composé le groupe-témoin, si la « colposcopie » du col, vagin, vulve et région péri-anales (nous avons appelé génitoscopie) s'est montrée complètement normale.

Les femmes qui ont participé du groupe-étude sont déjà venues pour la colposcopie avec les résultats anormaux des cytologies oncotiques, génitoscopie et histologie, parce que la colposcopie a été indiquée pour ces femmes porteuses des lésions HPV-induites (lésions intra-épithéliales) histologiquement confirmées, soit au col, vagin, vulve et/ou région péri-anales (GSIL).

L'examen anal que nous avons fait dans toutes les patientes des deux groupes consiste de l'inspection visuelle de l'anus, suivie de l'anuscopie avec l'aide du colposcope et biopsie anale devant une lésion visible (condylomes ou images anuscopiques anormales).

L'anuscopie avec augmentation d'image sous vision «colposcopique» a été pratiqué par le même observateur dans la totalité des cas dans les deux groupes. D'abord, nous avons procédé à la simple inspection visuelle à l'oeil nu de la marge anale, suivie de l'examen du canal avec le colposcope (augmentation de deux à 16 à 25 fois). Avant l'introduction de l'anuscopie en plastique, fenestré, usage unique, lubrifié, nous avons fait le touché du canal anal systématiquement, en raison de faciliter la mise de l'anuscopie (spéculum anal) et de percevoir possibles lésions en relief. Ensuite, nous avons observé le canal anal sous vision colposcopique, avec et sans le filtre vert, suivi de l'application de l'acide acétique à 2% et du lugol, à la fin de l'examen, comme pour le col. Devant des images anormales (lésions aceto-blanches, ponctués et atypies vasculaires, leucoplasies ou kératosis, mosaïcisme, plaques micropapillaires ou condylomes) nous avons fait des biopsies avec la pince de Medina (pointe de 3 ou 5mm) ou la pince de Berger pour l'étude histopatologique, dans les Services de Pathologie des hôpitaux cités, avec révision des cas positifs à l'Institut de Gynécologie de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro. Les pièces ont été mises en pots plastiques avec formol 10% et l'inclusion postérieure en paraffine a été faite dans les Services de Pathologie des Hôpitaux inclus aux études, suivi des coupes et coloration. Les coupes ont été colorées à l'hématoxyline-éosine pour la lecture histologique. Les biopsies ont été réalisés sous anesthésie

locale (lidocaïne à 2%) seulement dans les cas où les lésions topographiquement étaient au-dessous de la ligne pectinée.

Nous avons adapté la terminologie de la réunion de Bethesda 1999 (lésions squameuses intra-épithéliales de bas grade et haut grade), déjà connue et utilisée au monde entier ⁽¹⁶⁾. Donc, pour les displasies légères et condylomes, on les a appelées LG-ASIL (lésion squameuse intra-épithéliale anale de bas grade), pendant que pour les displasies modérés et sévères, on a dit HG-ASIL (lésion squameuse intra-épithéliale anale de haut grade), une adaptation de Bethesda avec la définition décrite dans l'article de Scully et al., 1994⁽¹⁷⁾. Il n'y a pas encore une classification établie pour les lésions intra-éthéliales anales⁽¹⁸⁾.

Nous avons déterminé la prévalence de ASIL dans les groupes étude et témoin et nous avons utilisé intervalles de confiance de 95% pour les raisons de prévalence(RP). Les tests d'indépendance utilisés ont été le qui-carré et l'exact de Fisher. Nous avons adopté probabilité p vers 0,05 pour l'analyse bivariée des tables de contingence. L'âge a été ajusté par estratification dans les deux groupes, avec ajuste automatique de l'escolarité et contraception.

Cette étude a été approuvée par les Comités d'Éthique em Recherche Clinique de la Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Université de Campinas – S. Paulo – Brésil), par le numéro 648 et de l'Hôpital Servidores – Rio de Janeiro – Brésil, par le numéro 167, ainsi que par le Chef de Service de Gynécologie de l'Hôpital N. Sra. Saúde – Université Souza Marques – Rio de Janeiro – Brésil.

Résultats

Parmi les 211 femmes porteuses de GSIL et les 80 femmes sans GSIL, nous avons trouvé quelques différences par rapport à l'âge, escolarité et méthode de contraception. Les deux échantillons ont été homogènes par rapport aux autres facteurs sociodémographiques distribués à la table I. Les raisons de prévalence (RP) calculées dans cette étude ont été mises en place par rapport à l'âge, escolarité et méthode de contraception. On a observé 27 et 4 femmes immunosupprimées dans les groupes étude et témoin, respectivement.

Trois femmes (97%) immunosupprimées avaient HG-ASIL et six (19,4%) LG-ASIL (Table II). Regardez les différences entre les deux groupes par rapport à l'immunossuppression ($p=0,021$) et présence de maladies anales bénignes non-infectieuses ($p=0,486$) sur cette table.

On a observé 19,5% de ASIL chez les femmes avec GSIL et 2,5% chez celles sans GSIL (Table II). On a vu que les prévalences de HG-ASIL et LG-ASIL (lésion de haut et bas grade) ont été significativement plus grandes dans les groupes de femmes avec GSIL de haut (10,9% et 8,7%) et bas grade (2,4% et 17,0%), que dans le groupe de femmes sans GSIL (0% et 2,5%), respectivement, $p<0,001$ (Table IV). Dans le groupe avec GSIL persistente (histoire de persistance ou récurrence de la maladie pour deux ans ou plus), on a observé 35,5% de ASIL ($p<0,001$), distribuées par le grade des lésions anales anales sur la Table V.

La raison de prévalence (RP) déjà ajustée a montré que les femmes avec HG-GSIL ont présenté 8,2 [IC(95%)1,7 ; 39,5] fois (RP) plus ASIL que les femmes sans GSIL (Table IV).

C'est important de dire que trois HG-ASIL sont apparues chez les immunosupprimées (Table II). On voit aussi que les femmes porteuses de LG-GSIL ont présenté 8,1 fois plus ASIL que le groupe-témoin, $RP= 8,1$ [IC(95%) 1,7 ; 37,5] conforme vu sur la Table IV.

La raison de prévalence ajusté par l'âge a montré que les femmes avec GSIL persistente ont eu 14,8 fois plus ASIL que le groupe-témoin, $RP= 14,8$ [IC (95%) 3,2 ; 68,2]. Il faut montrer que 7/9 lésions de haut grade (HG-ASIL) ont été trouvées chez les patientes avec GSIL persistente ou récidivante pour deux ans ou plus (Table V).

La distribution des patientes avec et sans ASIL par rapport la localisation de la GSIL est vue sur la Table VI, où on voit 9/9 (100%) des HG-ASIL associées avec GSIL cervicale, de la même façon que la majorité des LG-ASIL(79%). Quand nous avons comparé la prévalence de ASIL chez les femmes avec GSIL cervicale par rapport aux autres sites génitaux (vagin et/ou vulve et/ou perianus), l'association de ASIL avec GSIL cervical s'est montrée $RP=8,3$ [IC(95%) 1,1 ; 63,8] et avec GSIL dans les autres sites génitaux $RP= 7,7$ [IC(95%) 1,0 ; 59,5].

Discussion

Malgré n'avoir pas eu atteint les 97 femmes pour le groupe-témoin, nous avons arrêté l'invitation de femmes pour ce groupe, devant les analyses statistiques préliminaires, qui ont montré des différences très significatives.

Dans cette étude, nous avons eu une haute prévalence de ASIL, diagnostiquées par l'histopathologie, dans le groupe des femmes porteuses de

GSIL (19,5%), surtout quand nous avons observé la persistance de GSIL pour deux ans ou plus(35,5%) contre 2,5% dans le groupe-témoin. Cela nous a montré que la multicentricité de la lésion intra-épithéliale anogénitale (ASIL avec GSIL) a existé probablement ayant les mêmes facteurs de risques pour la présence de ASIL ainsi que pour la persistance de GSIL. Dans la littérature nous avons trouvé quelques études qui montrent cette association (GSIL et ASIL), surtout aux femmes HIV-positives, dans lesquelles le status de séropositivité, bien que le bas nombre de lymphocytes CD4+ on été décrits comme facteurs de risque pour la présence de ASIL^(6, 19, 20, 21). La plupart des études a été faite aux hommes homo ou bissexuels HIV-positifs, en représentant le groupe avec le plus grand risque pour le cancer du canal anal^(13, 22, 23, 24, 25, 26, 27) cependant l'incidence de ce cancer augmente pas seulement dans cette population, mais aussi chez les femmes^(1, 18, 28).

Entre les études pionnières chez les femmes nous avons celui de Williams et al.⁽¹⁹⁾, qui a trouvé 32% de DNA-HPV anal chez les femmes HIV-positives et 14% chez les négatives, suivie de celui de HILLEMANN et al.⁽²⁰⁾ qu' a démontré 26% d'anormalités cytologiques anales sur 102 femmes HIV-positives et 7% sur 96 HIV-négatives. Dans l'étude de HOLLY et al.⁽¹⁰⁾, ils ont trouvé 26% de cytologies anales anormales chez les femmes HIV-positives et 8% chez les HIV-négatives, proche de nos résultats dans le groupe-témoin (2,5% de ASIL) et chez nos patientes immunosupprimées (19,4% de LG-ASIL et 9,7% de HG-ASIL).

Pour étudier la maladie HPV-induite endo-anal, nous avons besoin de la cytopathologie, anoscopie et histopathologie, analoguement à la prévention du cancer cervical, qui est fait par les trois méthodes, ayant la cythologie comme la méthode de triage de la maladie pré-cancéreuse, avec postérieures adresses

pour la colposcopie et histopathologie, devant les anormalités cytologiques. Alors, les essais décrits dans la littérature suivent cette modèle, avec la recherche de DNA de l'HPV (seulement infection) associée à la détection de maladie HPV-induite (ASIL) par la cytopathologie endo-anal et si la cytopathologie est anormale, les patientes sont adressés à l'anuscopie pour la confirmation histopathologique par des biopsies dirigées^(7,8,10, 18, 26, 27, 28, 30).

Nous n'avons pas recherché la présence de DNA-HPV. C'est vraie que l'HPV doit être impliqué dans la carcinogénèse squameuse anale, cependant d'autres facteurs sont nécessaires pour que cela se développe, em outre de la présence de l'HPV à haut risque^(15, 31).

Nous avons trouvé 19,5% de ASIL dans le groupe avec GSIL, proche aux résultats de Scholefield et al. (32), qui ont trouvé 19% de ASIL dans un groupe de femmes avec HG-GSIL cervicale, modèle d'étude plus proche de la nôtre.

Il faut noter que la fréquence de HG-ASIL a été 10,9% dans le groupe de femmes avec HG-GSIL et 8,9% dans le groupe avec GSIL persistente, ce qui montre un possible risque carcinogénique anal dans les groupes, malgré la nécessité de plus études prospectives.

Comme dans la littérature^(6, 18, 29, 32, 33), qui montre l'histoire de lésion intra-épithélial cervical (GSIL cervicale) comme facteur de risque pour ASIL, nous avons démontré sur la Table VI la plus grande prévalence d'ASIL dans le groupe pas seulement porteur de GSIL cervicale, mais aussi vaginale, périanale et/ou vulvaire. Cependant, la majorité des ASIL et toutes les HG-ASIL ont été trouvées chez les femmes avec GSIL cervicale, peut-être à cause de la métaplasie dans ces deux locaux.

Nous devons remarquer que dans la littérature⁽¹⁸⁾, les auteurs n'ont pas séparé les GSIL périanales (de la marge anale) et les ASIL (lésions du canal anal) et les deux sont des conditions cliniques différentes, parce-que la première c'est une maladie de la peau à s'étendre pour la marge anale et contient la jonction squamo-squameuse de la marge anale, avec les mêmes possibilités carcinogénétiques que la peau vulvaire et du pénis, qui comprennent la voie induite par l'HPV et cofacteurs ainsi que la voie des dermatosis, sur laquelle le lichen scléreux hyperplasique c'est le plus important, suivie du lichen plan et de la radiodermite ⁽³⁴⁾. Dans notre étude, nous avons inclu les lésions de la peau périanal(GSIL périanales) dans le groupe-étude, pendant que les lésions endo-anales (ASIL) ont été vraiment notre variable d'intérêt. Ça veut dire qu'ASIL sont les lésions du canal anal qui passent par la jonction squameux-cylindrique du canal anal. Toutes les neuf ASIL de haut grade trouvées ont été diagnostiquées à la proximité de la jonction squameux-cylindrique endo-anal, pendant que plus de la moitié des ASIL de bas grade ont été situées plus distalement, loin de la jonction squameux-cylindrique du canal anal et à la proximité de la jonction squamo-squameuse, dans la limite avec la peau péri-anale, justement la limite entre GSIL périanales et ASIL, que des fois c'est impossible de le faire, quand la lésion s'étende, surtout pour les lésions condylomateuses, qui sont des lésions de bas grade. Ont est d'accord avec l'affirmation d'Ortholan et al.⁽⁴⁾.

Par rapport aux rapports anaux, nous n'avons pas trouvé une différence très significative entre les groupes avec ASIL par rapport aux sujets sans ASIL. La maladie HPV-induite peut être transmise par voie sexuelle, mais pas seulement pour cette voie. PIKETTY et al., 2004⁽³⁵⁾ ont montré la même prévalence d'ASIL de haut grade dans deux groupes d'hommes HIV-positives homo ou bissexuels

et un autre hétérosexuel (drogues veineuses). Ils ont trouvé 18% de HG-ASIL dans les deux groupes. D'autres auteurs avaient déjà rapporté que le sexe anal n'était pas un facteur de risque pour ASIL^(19, 36). Par contre, MOSCIKI et al.⁽²⁹⁾ ont montré une forte association entre les rapports anaux et le développement des ASIL.

Deux sur neuf HG-ASIL étaient HIV-positives, chiffre très importante dans une étude où nous n'avons que 6 patientes HIV-positives en tout (dans les deux groupes), ainsi que 1/9 avait la greffe de reins (immunosupprimée). Donc, dans les 9 patientes avec ASIL de haut grade, trois étaient immunodéprimées, dans deux séries de 211 (GE) plus 80 (GT) patientes, dont seulement 31 étaient immunosupprimées (HIV-positives ou greffes ou hépatites ou drogues). Ça veut dire que l'immunosuppression s'est montrée très importante, d'accord avec la littérature^(15, 35).

La présence histopathologique de GSIL a montré association à peu près huit fois plus que dans le groupe-témoin. Encore plus intéressant a été la significative plus grande prévalence de ASIL dans le groupe de femmes avec GSIL persistente ou récidivante pour deux ans ou plus ($p < 0,0001$), dans lequel se sont concentrées 65,1% (28/43) des ASIL et presque toutes (7/9 – 77,8%) les HG-ASIL. Cela montre que le même terrain immunologique qui a permis le développement d'une lésion intra-épithéliale génitale persistente ou récidivante, a aussi permis le développement des ASIL, ce qui a montré le caractère multicentrique^(32, 37, 38) des lésions intra-épithéliales, avec les mêmes facteurs causaux, soient génitales ou anales.

Peut-être dans quelques années nous ferons la prévention du cancer anal de la même façon que le cancer cervical, mais chez les groupes à haut risque comme les immunosupprimés, déjà décrit dans la littérature et d'autres groupes à s'établir comme par exemple le groupe de femmes porteuses de GSIL persistente et/ou de haut grade.

Références Bibliographiques

1. Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *Br Med J* 1993; 306:419-22.
2. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Danish Med Bull* 2002; 3: 194-209.
3. Jemal A, Murray T. Cancer statistic. *Cancer J Clin* 2003; 53:5-26.
4. Ortholan C, François E, Gérard JP. Lésions prénéoplasiques et cancer du canal anal. *Bull Cancer* 2003; 90:405-11.
5. Vernon SD, Holmes KK, Reeves WC. Human papillomavirus infection and associated disease in person infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21(Suppl 1):121-4.
6. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *Nat Cancer Inst* 2001; 93:843-9.
7. Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMJA* 2003; 169:431-4.
8. Goldie S, Palefsky JM, Workowski K. Anal cancer in HIV infection: to screen or not to screen? *AIDS Clin Care* 2004; 16:53-7.
9. Gérard F, Drouet E, Matuszezak M, Denoyel G, Grimaud JA, Gérard JP. Présence d'ADN de papillomavirus humains dans les cancers du canal anal. *Lyon Chir* 1991; 87:88-9.

10. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJC, Sorensen P, Chris JL, Meijer M. et al. Variant of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999; 59:753-7.
11. Voltz JM, Drobacheff C, Dérancourt C, Coumes-Marquet S, Mougin C, Laurent R. Lésions anogénitales à papillomavirus chez 121 hommes séropositifs pour le HIV. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126:424-9.
12. Frisch M, Glimelius B, Van Den Brule AJC, Wohlfahrt J, Meijer CJLM, Walboomers JMM. et al. Sexually Transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 19:1350-8.
13. Palefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol* 2000; 27:471-9.
14. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in immunodeficiency virus HIV-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001; 183:383-91.
15. Palefsky J. Lesions in immunosuppressed patients. *Anais do 21st International Conference & Clinical Workshop Papillomavirus*, Mexico City, 2004. p.61-2 e 25-6.
16. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses-definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York. Springer – Verlag 1994.
17. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RI, Silverberg SG, Wilkins EJ. Classification of tumours. Histological typing of female genital tract tumours. 2nd Ed. Springer Verlag, 1994.
18. Welton ML, Sharkey FE, Kahlemberg MS. The etiology and epidemiology of anal cancer. *Sur Oncol Clin N Am* 2004; 13:263-75.

19. Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, Ochia C, Moss AR, Palefsky JM. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1994; 83:205-11.
20. Hillemanns P, Ellerbrock TV, McPhillips S, Dol P, Alperstein S, Johnson D. et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-seropositive women. *AIDS* 1996; 10:1641-7.
21. Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F. et al. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the canal anal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology* 2001; 120:857-66.
22. Palefsky JM, Gonzales J, Greenblatt R, Hollander H. Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV-disease. *JAMA* 1990, 263:2911-6.
23. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998 177:361-7.
24. Kiviat N, Rompalo A, Bowden R, Galloway D, Holmes KK, Corey L. et al. Anal human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-seropositive and seronegative men. *J Infect Dis* 1990; 162:358-61.
25. Landuyt van H, Mougin C, Drobacheff C, Bernard C, Merle C, Lab M, Laurent R. Lésions anogénitales à papillomavirus chez l'homme infecté ou non par le VIH. *Ann Dermatol Venereol* 1993 120:281-6.

26. Frazer IH, Crapper RM, Medley G, Brown TC, Mackay IR. Association between anorectal dysplasia, human papillomavirus and human immunodeficiency virus infection in homosexual men. *Lancet* 1986; 2:657-60.
27. Caussy D, Goedert JJ, Palefsky J. Interaction of human immunodeficiency and papilloma viruses: association with anal intraepithelial abnormality in homosexual men. *Int J Cancer* 1990; 46:214-9.
28. Holmes F, Borek D, Owen-Kummer M, Hassanein R, Fishback J, Behbehani A. et al. Anal cancer in women. *Gastroenterol* 1988; 95:107-11.
29. Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, Darragh TM, Jay N, Powe K. et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 1999; 8:173-8.
30. Vernon SD, Reeves WC, Clancy KA, Laga M, St Louis M, Gary HE Jr. et al. A longitudinal study of human papillomavirus DNA detection in human immunodeficiency virus type-HIV seropositive and seronegative women. *J Infect Dis* 1994; 169:1108-12.
31. Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. ***Br J Surv*** 2005; 92:277-90.
32. Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet* 1992; 340:1271-3.
33. Melbye M, Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet* 1991; 338:657-9.
34. Pelisse M. Néoplasies intra-épithéliales (VIN) et cancers invasifs de la vulve, In: *La Vulve, de la clinique au traitement*, éditions Med'com, Paris, 2004. p.95-106.

35. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD. et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003; 138:453-9.
36. Beckmann AM, Daling JR, Sherman KJ, Maden C, Miller BA, Coates RJ, et al. Human papillomavirus infection and anal cancer. *Int J Cancer* 1989; 43:1042-9.
37. Stebbing J, Portsmouth S, Fox P, Brock C, Bower M. Multiple human papillomavirus types appear to be a feature of anal not cervical intra-epithelial neoplasia. *AIDS* 2003; 17:2401-5.
38. Bjorge T, Engeland A, Luostarinen T, Mork J, Gislefoss RE, Jellum E. et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2004; 91:226-30.

Table I: Distribution des patientes par rapport les caractéristiques sociodémographiques

Socio-Démographiques		GSIL				p-value
		Positif Groupe-étude		Négatif Groupe-témoin		
		n	%	n	%	
Âge	< 40	168	79,2	44	20,8	0 ***
	> 40	43	54,4	36	45,6	
Race*	Blanche / métices	188	71,6	74	28,2	0,519
	Noir / mulâtres	23	79,3	6	20,7	
Escolarité**	1 et 2	135	78,5	37	21,5	0,009
	3	76	63,9	43	36,1	
Tabac	Négatif	165	71,0	67	28,8	0,374
	Positif	46	78,0	13	22,0	
Nombre partenaires dans le vie	Une	32	62,3	19	37,0	0,351
	Deux à cinq	120	73,6	43	26,4	
	Cinq à dix	37	75,5	12	24,5	
	Plus de dix	22	78,6	6	21,4	
Contraception	Rien ou pas hormonales	131	67,9	62	32,1	0,019
	Hormonales	80	81,6	18	18,4	
Drogues ilicites	Négatif	185	70,9	76	29,1	0,106
	Positif	26	86,7	4	13,3	
Partenaires drogués	Négatif	168	70,0	72	30,0	0,057
	Positif	43	84,3	8	15,7	
Parité	Ø	112	76,0	35	23,8	0,315
	1 ou 2	66	70,2	28	29,8	
	3 ou plus	33	66,0	17	34,0	

* Blanche/métices – Toutes les blanches et blanches / indiennes. Noir/mulâtres – Toutes les noires, mulâtres et noire/ indiennes.

** Escolarité 1 et 2 – jusqu'au deuxième degré. 3 – deuxième degré complet ou plus.

*** À cause de la différence entre les deux groupes, l'âge a été ajusté (adjusted) par stratification et l'escolarité et la contraception ont été automatiquement ajustés, après la stratification par l'âge.

Table II: Distribution des femmes avec ASIL dans les groupes avec et sans immunosuppression et avec et sans maladies anales bénignes non infectieuses

					ASIL		p-valeur	RP	IC(RP,95%)
	Présente				Absente				
	HG		LG		n	%			
	n	%	n	%					
Immunosuppression							0,021	2,20	(0,3; 15,1)
Présente	3	9,7	6	19,4	22	71,0			
Absente	6	2,3	28	10,8	226	86,9			
Maladies bénignes*							0,486		
Présente	5	5,3	11	11,6	79	83,2			
Absente	4	2,0	23	11,7	169	86,2			

*Maladies bénignes: Hémorroïde, polype ou fistule à l'examen

-RP= Raison de prévalence -IC= Intervalle de confiance

-HG= High Grade -LG= Low Grade

Table III: Distribution des femmes avec ASIL dans les groupes avec et sans GSIL

GSIL	ASIL				p-value	RP	IC(RP,95%)
	Présente		Absente				
	n	%	n	%			
Présente	41	19,5	170	80,5	< 0,001	8,2	(1,8; 37,7)
Absente	2	2,5	78	97,5			

-RP= Raison de prévalénea
-HG= High Grade

-IC= Intervalle de confiance
-LG= Low Grade

Table IV: Fréquence d'ASIL chez les patientes avec et sans GSIL de haut et bas grade

	ASIL									
	Présente				Absente		p-valeur	RP ajust	IC(RPajust,95%)	
	HG		LG		n	%				
	n	%	n	%						
GSIL										
HG	5	10,9	4	8,7	37	80,4	0,001	8,2	(1,7; 39,5)	
LG	4	2,4	28	17,0	133	80,6		8,1	(1,7; 37,5)	
GT	0	0,0	2	2,5	78	97,5		1		

-GT= GroupeTémoin

-RP=Raison de prévalênea

-HG= High Grade

-IC= Intervalle de confiance

-LG= Low Grade

Table V: Distribution des femmes avec ASIL dans les groupes avec GSIL récente et persistente

GSIL	ASIL								
	Présente				Absente		p-valeur	RP	IC(RP,95%)
	HG		LG		n	%			
	n	%	n	%					
*Récente	2	1,5	11	8,3	119	90,2	< 0,001	4,2	(0,9; 19,7)
**Persistente	7	8,9	21	26,6	51	64,6		14,8	(3,2; 68,2)
GT	0	0,0	2	2,5	78	97,5		1	

-GT= GroupeTémoin

-RP=Raison de prévalênea -IC= Intervalle de confiance

-HG= High Grade -LG= Low Grade

-*GSIL diagnostiqué six mois ou moins

-**GSIL recente plus l'histoire de persistance ou récidence deux ans ou plus

Table VI: Distribution des ASIL chez les patientes porteuses de GSIL au col et d'autres localisations (vagin, vulve et/ou région périnéale)

	ASIL									
	Présente				Absente		p-valeur	RP ajust	IC(RPajust,95%)	
	HG		LG		n	%				
	n	%	n	%						
GSIL										
Col	9	100,0	27	79	148	60	0,004	8,3	(1,1; 63,8)	
D'autres	0	0,0	5	15	22	9		7,7	(1,0; 59,5)	
GT	0	0,0	2	6	78	31		1		

-GT= GroupeTémoin

-RP=Raison de prévalência

-HG= High Grade

-IC= Intervalle de confiance

-LG= Low Grade

3.3. Artigo 3

Analyze of anal intraepithelial lesion associated factors relating to the positive gynecological sites in women with genital intraepithelial lesion

Cláudia Jacyntho¹, Paulo Giraldo², Antônio Almada Horta³; Rosana Grandelle³; Ana Katherine Gonçalves⁴; José Eleutério Junior⁵, Thaís Fonseca⁶

^{1,3}Souza Marques University, Rio de Janeiro, Brazil; ^{2,5} Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brazil; ⁴Federal University of Rio Grande do Norte, Brazil; ⁶Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

Corresponding author:

Cláudia Jacyntho

Rua Visconde de Pirajá, 550 / 2010

Ipanema – Rio de Janeiro / RJ – CEP: 22410-0002

Telefone - Fax: (21) 2274-5146 / 2294-6648

e-mail: jacyntho@jacyntho.com.br

Abstract

Purpose: to evaluate anal squamous intra-epithelial lesion (ASIL) association with genital squamous intra-epithelial lesion (GSIL) in the cervix, vagina, vulva and perianal skin each area analyzed individually and multicentrically in immunocompetent women relating them to other possible risk factors for ASIL. **Methods:** It's a cross-sectional study involving 260 women without immunosuppression. Among them, 184 were GSIL positive women and 76 controls without these lesions (two normal consecutive Pap smears and normal genitoscopy at the moment that they were included in this study). All of them were submitted to anoscopy with the colposcope, followed by histopathology if lesions were seen. **Results:** The possibility to have ASIL was 13,1 fold increased when three or four genital sites were compromised in relation to the control group, PR = 13,1 [CI (95%) 2,7; 63,3], while in the isolated lesion group it was 4,9, PR = 4,9 [CI (95%) 1,0; 23,3]. All of six cases of high grade ASIL were found in women with cervical GSIL and positive perianal site (perianal GSIL) showed higher association with ASIL when compared to the control group, relating to the other sites, PR = 21,4 [CI (95%) 4,6; 100,0]. Among the other possible risk factors the anal intercourse without condom revealed important, PR = 2,6 [CI (95%) 1,3; 5,3] when compared to the women without this practice. **Conclusions:** Our data showed strong association between ASIL and genital multicentric intra-epithelial neoplasia and perianal GSIL was the more frequently site related to ASIL in immunocompetent women. Other factor related to ASIL was the unprotected anal intercourse practice but this subject requires further investigation.

Introduction

The majority of papers published do not make a distinction between endoanal (ASIL) and perianal (GSIL* perianal) intra – epithelial lesion and classification must be based on histotopographic features. Its prognosis and evolution are probably different because these lesions are found in mucosa and skin respectively (Welton et al., 2004).

** GSIL is defined as genital squamous intra-epithelial lesions found in perianal area and/or vulva and/or vagina and/or uterine cervix.*

Many authors refer similarity between cervical uterine and anal canal carcinogenesis (Beckmann et al., 1989; Scholefield et al., 1989; Frisch, 2002; Palefsky, 2004). Therefore, it is no longer acceptable to face these two distinct entities (GSIL perianal of skin and mucosa's ASIL) as the same disease in clinical trials so as to better understanding both natural history (Frisch et al., 1999).

Some papers have been showing association between ASIL and history of cervicovaginal intra – epithelial lesion (GSIL cervicovaginal) or abnormal cytological findings at Pap smear (Williams et al., 1984; Moscicki et al., 1999; Holly et al., 2001; Palefsky et al., 2001). Scholefield et al (1992) reported higher ASIL prevalence in patients with cervix, vagina and vulva GSIL.

Others trials have referred history of vulvar intra-epithelial lesion (GSIL vulvar) as a risk factor for ASIL (Moscicki et al., 1999; Stier et al., 2004) demonstrating the inherent multicentricity of anogenital squamous intra-epithelial lesions (Scholefield et al., 1992; Ferenczy et al., 2003) which are related to HPV – human papillomavirus (Munõz et al., 2003; Welton et al., 2004).

It is not possible to estimate due to lack of uniform terminology the real ASIL and GSIL perianal prevalence which are mixed up (Welton et al., 2004). It should be pointed out that ASIL perianal is a skin lesion as vulvar GSIL and is grouped at lesions found in two major carcinogenic lines: HPV and its co-factors in 30 to 50% and dermatosis spread route in which hyperplastic lichen sclerosus is predominant (Pelisse, 2004).

Endoanal cancer and cancer of anal margins were considered rare until the seventies with 1.5:1 women / men ratio (Wexner et al., 1987). These authors presented a great change of this pattern from 1977 to 1986 showing a significant increase of reported cases especially among homo and bisexual men. The practice of receptive anal sex increases 25 to 50 fold the incidence of anal cancer among these groups compared to heterosexual men (Daling et al., 1987). Nevertheless, this practice does not seem to be the only factor related to anal carcinogenesis. History of HPV infection (especially high risk types as 16 and 18), of HSV (herpes simplex virus), tabagism and chronic anal irritation which occurs with fissures and fistulas are others factors associated to most of cancer anal precursor lesions (Holly et al., 2001; Frisch, 2002; Daling et al., 2004).

Frisch et al (1997) observed that anal cancer has been increasing in the last decades, especially in women. Multivariate analysis revealed strong association between unprotected sexual intercourse and anal cancer in both sexes. Also was observed that early history of anal intercourse and sexually transmitted diseases were linked to a higher female risk for anal cancer.

There are distinctions that need to be elucidated in natural history of HPV induced anal cancer among men and women, but as has been noted, most studies are performed with homo and bisexual men, disregarding cultural variety in respect to anal

sex intercourse by women which is a predispose factor to anal carcinogenesis (Daling et al., 1987; Moscicki et al., 1999; Welton et al., 2004).

The major objective of this study is to compare ASIL frequency in women with squamous intra-epithelial lesion in cervical and vaginal mucosa as in vulvar and perianal skin, checking if multicentricity and site of lesion itself are associated to ASIL, correlating possible risk factors.

Patients and Methods

260 HIV negative women were investigated, age ranging from 15 to 40 years old (mean = 28) in the first group and from 41 to 72 years old (mean = 46) on the second from November 2003 and December 2004.

This group consisted of 184 HIV negative women with genital squamous intra-epithelial lesion (GSIL) in cervix, vagina, vulva and/or perianal area and 76 HIV negative women without GSIL. The first group was referred to office for cytological abnormalities and/or squamous intra-epithelial vulvar and/or perianal lesions composing the study group. The second was invited to participate as control group because genital squamous intra-epithelial lesions were not visible, after agreeing spontaneously to a well explained oral and written informed consent.

Moreover sociodemographic data of the studied women, the following aspects were checked on the medical history: illicit drugs abuse, another sexually transmitted diseases (STD), use of immunosuppressors, hepatitis, history of chronic degenerative diseases, anal illness like fissures, fistulas, polyps and haemorrhoids, sexual habits and tabagism.

The anogenital exam included perianoscopy, vulvoscopy, colposcopy (genitoscopy) and anoscopy with magnified image and every suspicious lesion were biopsied. Clinical exam was performed in all patients by the same observer at the three hospitals. Serological tests including HIV, HBV and syphilis were realized in all women. HIV- positive women and those committed by chronic degenerative diseases (hepatitis B or C, collagenosis, neoplasia, insulin dependent diabetes) as those in use of immunossuppressors or illicit drugs were excluded. Women that refused to be submitted to anogenital exam for being afraid of possible discomfort by the anoscopy were also excluded (only two).

Inclusion criteria in the study group was histological presence of GSIL . To enrol in the control group (comparative) patients attended at the same hospitals with two consecutive negative Pap smear (interval of 12 – 18 months) were submitted to colposcopy, vulvoscopy and perianoscopy before anoscopy which was only performed if genitoscopy was normal after an oral and written informed consent.

The anal canal exam was composed by anoscopy with colposcopic magnified image from 16 to 25 fold and use of acetic acid 2% solution, followed by Schiller test analogously to classic colposcopy. Facing all abnormal findings, biopsies were made with Medina biopsy's tweezer (3 to 5 mm tip). Fragments were fixed with formol 10% solution for standard hematoxilin-eosin histopathological exam. All anoscopies with or without biopsies were only performed with spontaneous signed patient approval. Histological results were classified as normal, low grade anal intra-epithelial lesion (LG-ASIL) when atypical cells were limited to the one-third lower epithelium and high grade anal intra-epithelial lesion (HG-ASIL) when atypia reached 2/3 or all epithelium thickness.

Calculation of sample size was based on aproximation to normal for prevalence probability in both groups with < 0,05 significance level. Using a limitation of 0,10 for

distance between real and estimated prevalence it should be able to reach $n \geq 100$ for the study group and $n \geq 60$ for the comparative one based on Holly et al (2001) results which showed 8% ASIL prevalence in HIV negative women ($n= 68$) with or without GSIL.

Statistical analysis with 95% confidence interval was used for prevalence reason. Qui-square and Fisher's exact independent and homogeneous tests were applied. Age was adjusted by stratification into two groups with 40-year-old cutoff. Approximately 0,05 probability was adopted for bivariate analysis of the contingency tables and multiple logistic regression was realized to get rid of confusing varieties.

Project was approved by Ethics Research Committee (CEP – Comitê de Ética em Pesquisa) of Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp number 547, of HSE-RJ-MS number 167, as well by Chief-Staff of Gynecology department of Hospital Nossa Senhora da Saúde / RJ.

Results

From the 260 women studied, 184 presented cervical and / or vaginal and /or vulvar and / or perianal area squamous intraepithelial lesion and 76 were not found any of these affections. Racial and socio – demographic features, except for age, education level and contraceptive method (adjusted for stratification and age with 40-year-old cutoff) were similar.

Most of patients were under age of 40 (72,2%). Behavior variables like smoking habits, number of sexual partners, marijuana use, sexual practices and STD history were similar in both groups with and without GSIL.

Among women in comparative group, 2 (2,6%) presented ASIL (low grade only) in contrast to 17,4% ($p < 0.001$) among study-group. It was noticed that when three or

more GSIL lesions were simultaneously observed (Cervix and / or vagina and / or vulva and / or perianal area). Chances of finding ASIL were 13,1 fold higher than in women in comparative group. PR = 13,1 [CI (95%) 2,7:63,3]. It was also observed a progressive ASIL higher risk as more genital sites were affected (Table 01).

Potential risk of each genital site was determined comparing low and high grade ASIL frequencies in GSIL subgroups found in cervix, vagina, vulva and perianal area distinctively and when was found perianal GSIL, ASIL frequency was 21,4 fold higher than comparative group. In contrast, in cervical or vaginal or vulvar GSIL subgroups ASIL frequency was 7,0:7,8 and 9,4 fold higher than comparative group respectively. Prevalence ratio and respective confidence interval (95%) are shown at table 02.

Age, smoking habits, number of sexual partners during entire life, regular use of marijuana, STD history (except for herpes and HPV-illness) and non infectious benign anal disease history did not present significant differences in groups with or without ASIL (Table 3).

Positive history of anal intercourse higher than four times a year showed to be a risk factor: PR = 2,5 [CI (95%) 1,3 : 5,1]. Another possible risk factor for ASIL is genital herpes history. PR = 1,8 [CI (95%) 1,0:3,4] (Table 3). It is worth to remember that immunosuppression great risk factor for ASIL was an exclusion criterion for this study.

The major risk factor associated to ASIL was GSIL affection followed by unprotected anal intercourse that kept relevant values after logistic regression including socio-demographic, behavioral and clinical factors. Evidence of non infectious benign anal diseases (hemorrhoids, fissures, fistulas and polyps showed to be associated to ASIL only after logistic regression (table 03).

Discussion

There are no available data about ASIL prevalence and risk factors among HIV-negative women without other immunosuppression conditions (Moscicki et al., 1999).

This study excluded HIV-positive women, users of immunosuppressant medication, cocaine or IV drug users and those with chronic degenerative diseases in order to study possible socio-demographic, sexual and clinical factors associated to ASIL according to the number of genital sites affected and also verify discriminately and thoroughly the potential ASIL association with cervix, vagina, vulva and perianal area lesions.

There was a progressive risk factor for ASIL as higher number of sites were affected suggesting that the same cause, perhaps modified local immunologic response, is the basis of multicentric neoplastic process. When three or four genital sites were positive for intraepithelial lesion, it also showed to be more frequent in anal canal, revealing a much higher risk $PR = 13,1$ [CI (95%) 2,7;63,3] than an unique genital site affected. $PR = 4,9$ [CI (95%) 1,0; 23,3] which were comparable to Scholefield et al (1992) data with 7% ASIL in women with cervical GSIL increasing to 19% when they presented vulvar and / or vaginal GSIL concomitantly. Various essays in literature state that anogenital intraepithelial lesion is multicentric (Scholefield et al., 1989; Melbye e Sprogel, 1991; Frisch et al., 2000; Ferenczy et al., 2003). This study showed higher ASIL risk as it presents a higher multicentric potential in healthy women without any known immunologic problems. The higher ASIL frequency in women with multicentric genital intraepithelial lesion is probably due to small and selected immunologic disturbances. Theoretical possibility to explain multiplicity of lesions could be dependent in a genital and anal mucosa secretory IgA deficiency as described by Gonçalves et al. (2005) whom concluded that secretory IgA deficiency is simultaneously

found in many mucosas, including oral, being possible to a multicentric HPV-illness (intraepithelial lesion) predict a higher risk in other sites, even far from the original affection.

Bertagni et al. (2003) reported a perianal Bowen disease (GSIL perianal) case associated to vulvar papillomavirus (vulvar GSIL) because it is not usual to find Bowen plaques in perianal GSILs. This study reported two perianal GSILs in plaques (Figures 1a and 2a) and perianal GSIL presence implicated in a higher risk for ASIL. PR = 21,4 [CI (95%) 4,6: 100,0] compared to cervical, vaginal and vulvar GSIL presence which PR were 7,0: 7,8 and 9,4 respectively. Scholefield et al. (1992) and Abbasakoor and Boulos (2005) stated that cervical, vaginal and vulvar GSIL history showed to be risk factors to ASIL. So far, there is no published risk study for site individually affected (cervix, vagina, vulva and perianal area) making distinction of perianal GSIL (skin) from ASIL (anal canal mucosa). Perianal GSIL presence is probably the most relevant risk factor for cervical or vaginal or vulvar GSIL presence due to the possible contiguity disease spread.

Another interesting fact was the inclusion of six cases of high grade ASIL in cervical GSIL group that deserved a reflection about squamous metaplasia that normally occurs in cervix and anal canal, facilitating carcinogenic agents action. This phenomenon does not occur in vulva, vagina and perianal area. Additional studies are necessary to define higher risk ASIL subgroups in women with genital intraepithelial lesions, therefore, cervix and perianal area affection showed to be more important for the significantly higher risk when there was perianal GSIL and because high grade ASIL were diagnosed in women with cervical GSIL.

Analysis of associated factors as age, smoking habits, number of partners during entire life, STD history, presence of non infectious benign anal diseases and marijuana use did not show significant differences in groups with or without ASIL. These findings agree to Welton et al., 2004 report and to Holly et al., (2001 results that also did not find

significant association between tobacco, cocaine, marijuana, non infectious benign anal diseases and STD history with ASIL.

It is worth to reinforce that in this discussion comparisons were made with distinct studies because there were not in literature any essays of risk factors for ASIL in HIV-negative women without immunosuppression and with genital intraepithelial lesion. Because they had genital intraepithelial lesion changed the evaluation of some risk factors usual to both conditions (genital and anal) that are exactly these mentioned factors that did not show significant differences except for non infectious benign anal disease presence, mainly fissures and fistulas that could be port of entrance of infectious co-factors, referred as possible risk factor for ASIL (Frisch, 2002). This result could be influenced by the higher number of anal benign diseases in patients of comparative group whom were interested in participating in this study to be examined and referred to specialized treatment for these diseases.

The majority of researches pointed to anal receptive coitus as risk factor for ASIL (Moscicki et al., 1999; Frisch, 2002; Daling et al., 2004; Welton et al., 2004). More refined studies related to sexual anal frequency are necessary. According to previous literature, a higher number of ASIL were found here in women with more than four anal sex per year. PR = 2,5 [CI (95%) 1,3: 5,1] and this association was maintained in whom did not systematically use condom. PR = 2,6 [CI (95%) 1,3: 5,3].

Therefore, this study concluded that women group with genital intraepithelial lesions, HIV-negative, without known immunosuppression, the subgroup with higher risk for ASIL was composed by women with multicentric genital intraepithelial lesion, mainly when there was perianal and / or cervical involvement.

References

- Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92:277-90.
- Beckmann AM, Daling JR, Sherman KJ. et al. Human papillomavirus infection and anal cancer. *Int J Cancer* 1989; 43:1042-9.
- Bertagni A, Vagliasindi A; Ascari Raccagni A, Valmori L, Verdecchia GM. Perianal bowen's disease: a case report and review of the literature. *Tumori* 2003; 89(Suppl 4):16-8.
- Daling JR, Weiss NS, Hislop TG. et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987 317:973-7.
- Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMJA* 2003; 169:431-4.
- Frisch M, Fenger C, van den Brule AJC. et al. Variant of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999; 59:753-7.
- Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92:1500-10.
- Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Danish Med Bull* 2002; 49: 194-209.
- Gonçalves AKS, Giraldo P, Barros-Mazon S, Gondo ML, Amaral RL, Jacyntho C. Secretory immunoglobulin A in saliva of women with oral and genital HPV infection. *Obstet Gynecol* 2005 (no prelo).
- Holly EA, Ralston ML, Darragh TM. et al. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *Nat Cancer Inst* 2001; 93:843-9.

Melbye M, Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet* 1991; 338:657-9.

Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S. et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:173-8.

Munõz N, Bosch X, San Jose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl Med* 2003; 348:527-8.

Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML. et al. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in immunodeficiency virus HIV-positive and HIV-negative women. *J infect Dis* 2001; 183:383-91.

Palefsky J. Lesions in immunossupresed patients. **Anais do 21st International Conference & Clinical Workshop Papillomavirus**, Mexico City, p.61-2 e 25-6, 2004.

Pelisse M. Néoplasies intra-épithéliales (VIN) et cancers invasifs de la vulve, In: La Vulve, de la clinique au traitement. Paris: Éditions Med'com; 2004. p.95-106.

Scholefield JH, Sonnex C, Talbot IC. et al. Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel. *Lancet* 1989; 2:765-8.

Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet* 1992; 340:1271-3.

Stier EA, Krown SE, Chi DS, Brown CL, Chiao EY, Lin O. Anal dysplasia in HIV-infected women with cervical and vulvar dysplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 4:272-5.

Welton ML, Sharkey FE, Kahlemberg MS. The etiology and epidemiology of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13:263-75.

Table 01

Women distribution with and without squamous anal intraepithelial lesion (ASIL) with risk estimation for ASIL in relation to the number of positive genital sites (cervix, vagina and perianal area)

	HG-ASIL	LG-ASIL	without ASIL	PR	CI (PR 95%)
1 Site	3	10	92	4,9	(1,0; 23,3)
2 Sites	1	10	45	7,7	(1,6; 36,4)
3 or 4 Sites	2	6	15	13,1	(2,7; 63,3)
CG	0	2	74	1	

CG= Comparative group

PR= Prevalence ratio adjusted for age

CI= Confidence Interval

HG=High Grade

LG=Low Grade

Table 02

Risk comparison of anal intraepithelial lesion according to genital intraepithelial lesion (GSIL) presence in cervix, vagina, vulva and perianal area with subgroups without their respective affections, but positive in other genital sites.

	HG-ASIL	LG-ASIL	without ASIL	PR	CI (PR 95%)
Cervix:					
pos	6	22		7,0	(1,5; 32,5)
neg	0	4	21	5,9	(1,1; 31,0)
Vagina:					
pos	1	12		7,8	(1,6; 36,7)
neg	5	14	99	6,6	(1,4; 30,9)
Vulva:					
pos	3	9		9,4	(2,0; 44,6)
neg	3	17	115	6,0	(1,3; 27,9)
Perianal:					
pos	2	9		21,4	(4,6; 100,0)
neg	4	17	143	4,9	(1,0; 22,9)
CG	0	2	74	1	

CG = Comparative group

PR = Prevalence ratio adjusted for age

CI = Confidence interval

HG=High Grade

LG=Low Grade

Table 03

Factors associated to anal intraepithelial lesion in women without any known immunosuppression adjusted by genital intraepithelial lesion (GSIL) presence

	HG- ASIL	LG- ASIL	without ASIL	p-value	PR	CI (95%)	PR logreg	CI logreg (95%)
GSIL								
Present	6	26	152	<0,001	6,9*	(1,5; 32,0)	8,1	(2,1; 21,0)
Absent	0	2	74				1	
Age								
+ 40	2	6	63	0,683				
- 40	4	22	163					
Tobacco								
Positive	2	3	47	0,496				
Negative	4	25	179					
N Partners								
2 to 5	4	15	131	0,515				
5 to 10	0	4	37					
+ 10	2	3	17					
1	0	6	41					
Anal Coitus								
Positive	6	18	102	0,006	2,5	(1,3; 5,1)	2,4	(1,2; 4,5)
Negative	0	10	124					
Regular use of marijuana								
Positive	0	2	19	1				
Negative	6	26	207					
Other STD**								
History								
Positive	3	12	70	0,169				
Negative	3	16	156					
Condom use***								
Negative	5	15	84	0,014	2,6	(1,3; 5,3)		
Positive	1	3	18		2,4	(0,8; 7,0)		
-	0	10	124		1			
Herpes History								
Positive	3	11	58	0,067	1,8	(1,0; 3,4)	1,9	(1,0; 3,4)
Negative	3	17	168				1	
Presence of anal benign diseases*****								
Positive	4	10	70	0,243			2,0	(1,0; 3,5)
Negative	2	18	156				1	

Values calculated using qui-square and Fisher's exact tests.

* Adjusted for age

** History of other STDs was not used in regression because of strong correlation to genital herpes history.

*** Condom use was not used in regression due to strong correlation to anal coitus.

**** Hemorrhoids, fissures, fistulas and polyps at clinical exam.

Analysis of possible risk factors associated to anal intraepithelial lesion according to gynecological committed sites in women with genital intraepithelial lesion.

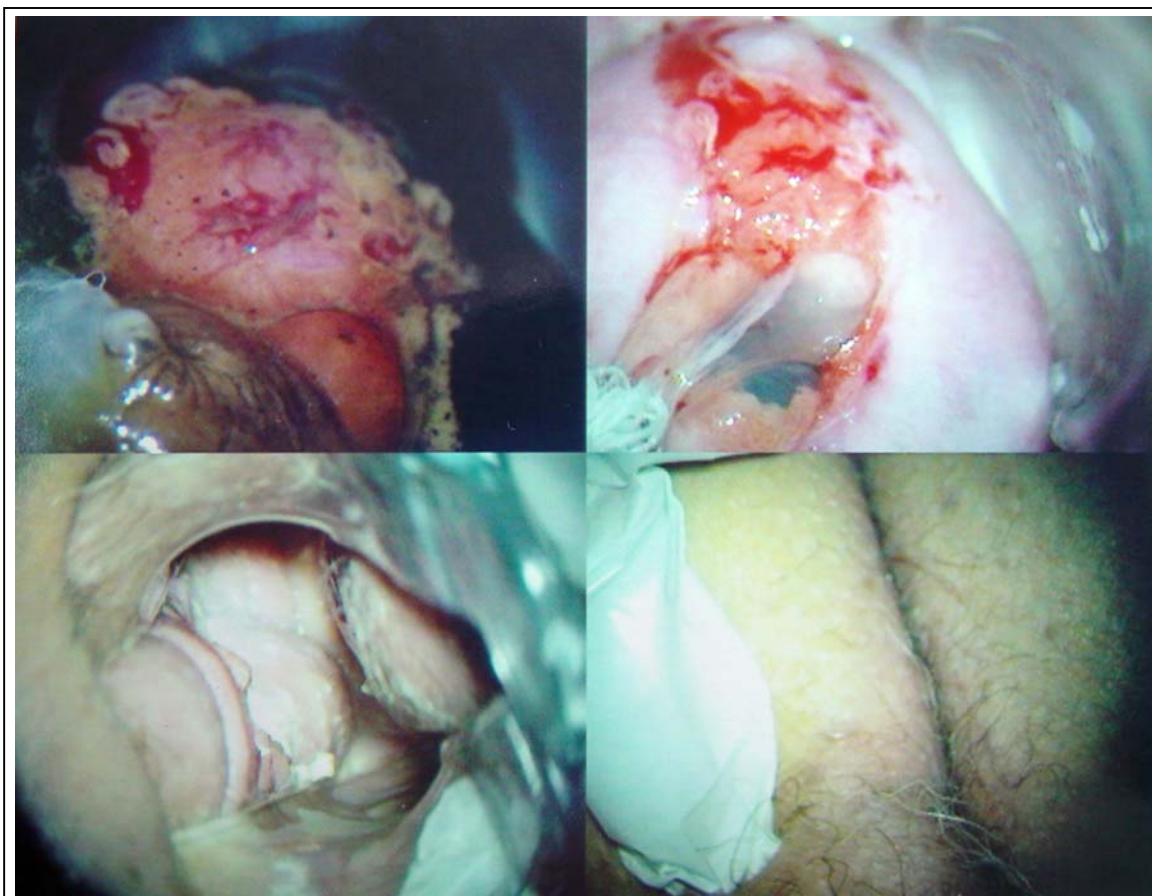


Figure 1A: Perianal HG-GSIL (Bowen's disease) + candidosis + cervical HG-GSIL

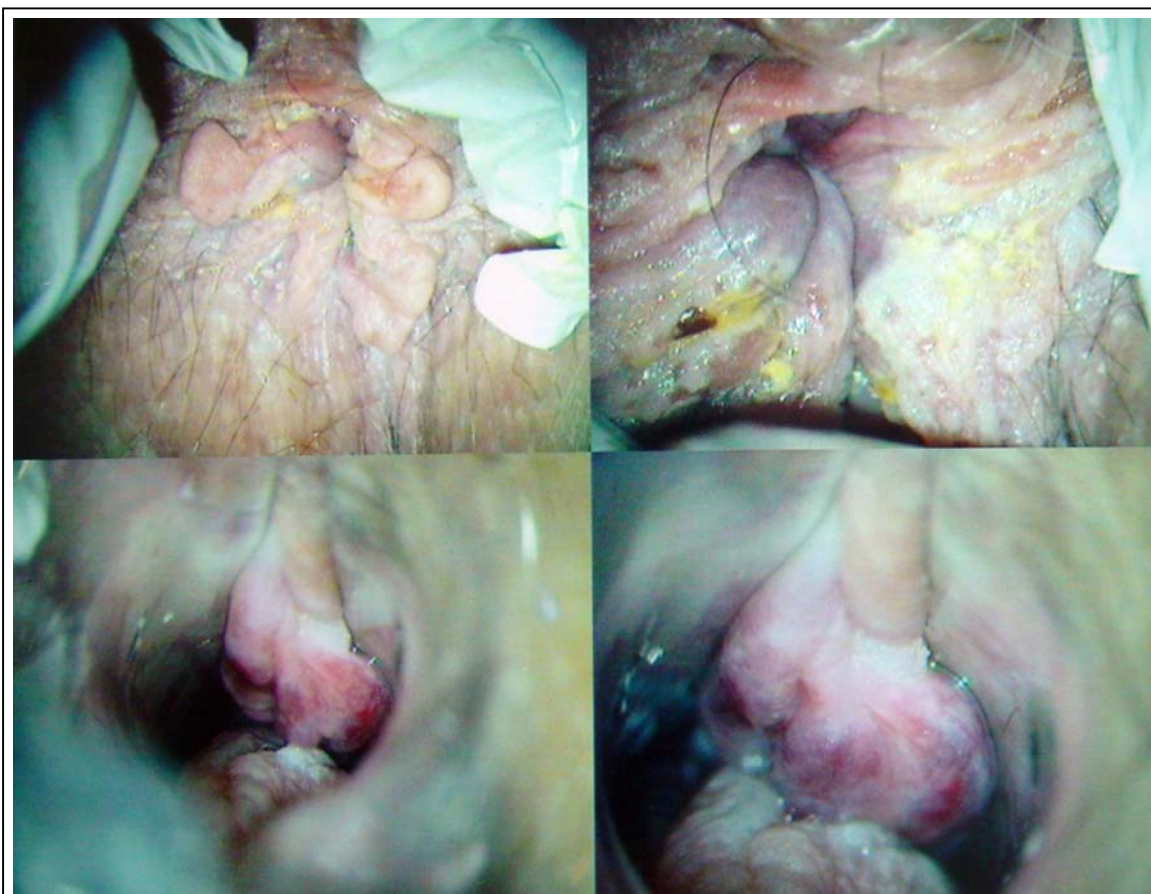


Figure 1B: High magnification (Perianal HG-GSIL) and HG-ASIL



Figure 2A1: Vulvar and cervix after treatment of SIL

Figure 2A2: Vaginal LG-GSIL

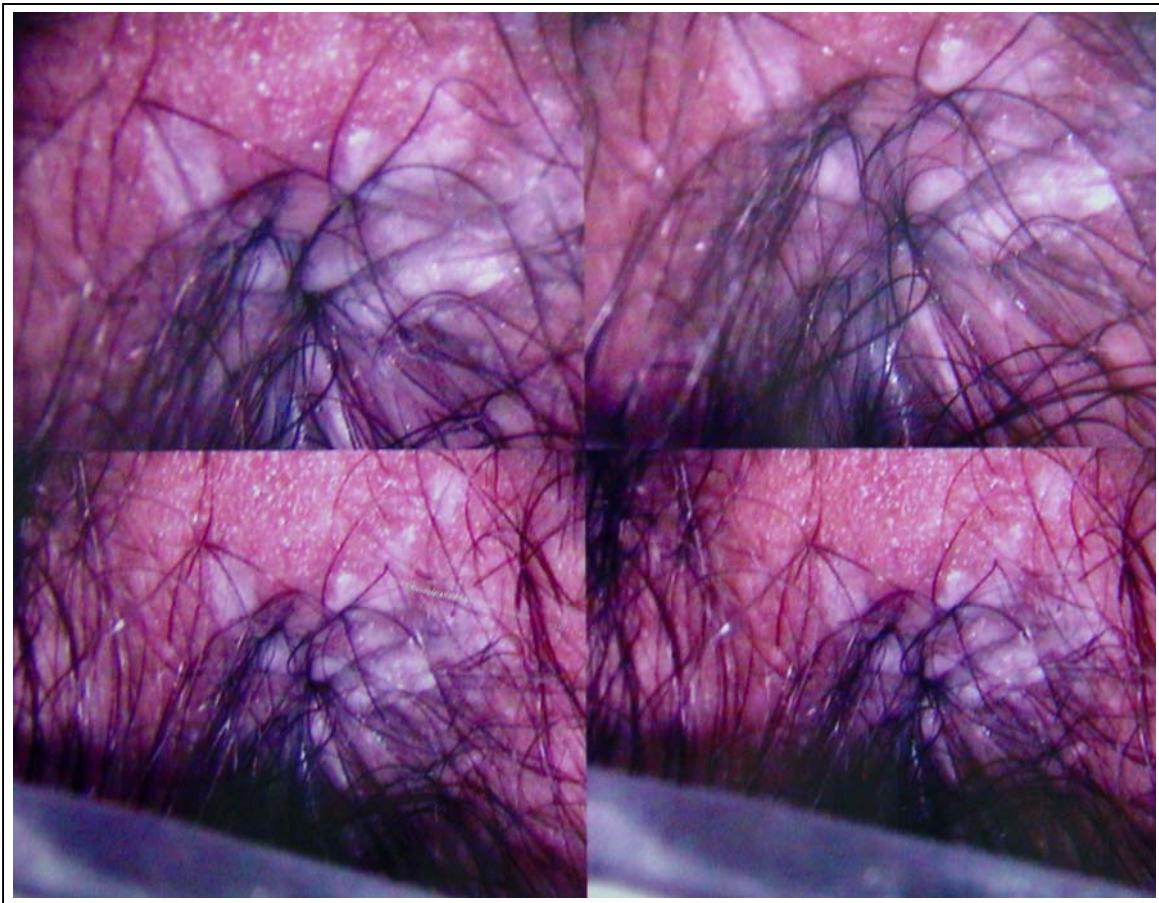


Figure 2B: Perianal HG-GSIL (Bowen's disease)

4. Discussão

É importante comentar que todas as ASIL de alto grau, independentemente da presença de imunossupressão, foram encontradas em mulheres portadoras de GSIL cervical, concordando com os dados da literatura, que descreveram uma analogia entre a carcinogênese anal e a cervical uterina (Scholefield et al., 1989; Melbye et al., 1991). Provavelmente deve-se ao fato de existir metaplasia escamosa nos dois sítios citados, o que não ocorre com os outros locais estudados (vulva, vagina e área perianal). O tecido metaplásico, por seu inerente dinamismo, é mais susceptível às agressões químicas, físicas e infecciosas. Como as neoplasias ou lesões intra-epiteliais ocorrem principalmente por ação conjunta de HPV oncogênicos e cofatores químicos (certas aminas liberadas por bactérias, por exemplo a trimetilamina), físicos (o ato sexual genital ou anal) e infecciosos (herpes genital, clamidiose e outros), dentre outros, elas, preferencialmente, aparecem no tecido metaplásico existente no colo uterino e no canal anal. Por isso, as mulheres portadoras de GSIL cervical de alto grau merecem atenção quanto a possíveis lesões no canal anal (ASIL), dependendo de outros fatores que possam aumentar o risco para câncer de canal anal.

Outro fato interessante para comentar é que o sítio com maior potencial isolado de associação com ASIL foi o perianal, sendo 21,4 vezes mais relacionado com ASIL, enquanto o colo, a vagina e a vulva ficaram entre sete e dez vezes mais associados com ASIL se quando comparou, isoladamente, cada sítio acometido com os demais. Provavelmente este resultado signifique presença de ASIL por contigüidade, às custas da maior proximidade do períneo em relação aos outros sítios. Fatores infecciosos como o HPV têm relação com ASIL (Abbasakoor e Boulos, 2005), podendo explicar este evento, no qual 11 de 20 mulheres com GSIL perianal apresentaram ASIL, sendo que nove delas correspondiam a LG-ASIL. Diziam Brux et al. (1983) que o HPV perde poder oncogênico à medida que ganha poder infectante, efeito visível morfológicamente nas lesões intra-epiteliais. Esse efeito, do qual o Prof. Jean de Brux falava, eram as atipias nucleares marcantes, com poucos coilócitos nas lesões de alto grau e quase nenhuma atipia nuclear, com muitos coilócitos nas lesões de baixo grau, denotando alta infectividade, o que explica o grande número de LG-ASIL sobrevividas de GSIL perianal, provavelmente por contigüidade, por causa do alto potencial de contaminação na maioria das lesões de baixo grau. Por isso, as mulheres portadoras de GSIL perianal de baixo grau merecem atenção quanto a possíveis lesões no canal anal (ASIL).

Depois deste relato depreende-se que GSIL perianal e ASIL são duas doenças topograficamente e, por vezes, histopatologicamente diferentes, não podendo ser consideradas em conjunto como ASIL, como ocorre na maioria dos ensaios clínicos (Welton et al., 2004). Daí a necessidade de nova classificação dessas

lesões, internacionalmente. Dentre as GSIL perianais, um grupo não é relacionado ao HPV e sim às dermatoses (Pelisse, 2004).

Das nove HG-ASIL, três eram imunossuprimidas e portadoras de GSIL vulvar confluyente, entidade clínica descrita por Monique Pelisse em 1988 (comunicação pessoal), consistindo de multicentricidade e multifocalidade de lesões HPV-induzidas polimórficas vulvoperianais, que acomete pacientes imunossuprimidas (dados não mostrados neste estudo). Por terem GSIL vulvar confluyente, a área perianal era sabidamente comprometida. O exame do canal anal já vem sendo realizado por muitos pesquisadores nessas pacientes - comunicação interna em reuniões da International Society for the Study on Vulvar and Vaginal Diseases (ISSVD) -, à procura de possíveis lesões precursoras do câncer anal, e justamente por serem pacientes imunossuprimidas, o que facilita a carcinogênese em vários locais. Por isso, as mulheres portadoras de GSIL vulvar confluyente - SIL vulvoperianal de alto e baixo graus - merecem atenção quanto a possíveis lesões no canal anal (ASIL).

Não somente diante de imunossupressão, a multicentricidade destaca-se como possível fator de risco para ASIL, conforme demonstrado no Artigo 3 deste estudo, em acorde com outros ensaios clínicos (Scholefield et al., 1992; Ogunbivi et al., 1994; Beurden et al., 1995). Quando três ou quatro sítios genitais foram acometidos, encontrou-se ASIL 13,1 vezes mais que no grupo-comparativo (sem GSIL), enquanto que as razões de prevalência foram de 7,7 e 4,9, respectivamente, quando dois ou um único sítio genital esteve comprometido.

Por isso, as mulheres portadoras de GSIL multicêntrica merecem atenção quanto a possíveis lesões no canal anal (ASIL).

A GSIL presente, com ou sem multicentricidade e com ou sem imunossupressão, mostrou-se associada à presença de ASIL, com frequência de 19,5% contra 2,5% no grupo-comparativo (sem GSIL), além das HG-ASIL só terem sido achadas no grupo com GSIL (4,3%). Viu-se a similaridade da frequência de ASIL no grupo-comparativo, com a frequência de GSIL cervical na população geral, que varia de 3% a 10% na maioria dos estudos. Apesar de frequências similares há muito menos câncer anal que de colo uterino, devendo haver outros fatores até então desconhecidos na carcinogênese cervical e anal, que provavelmente acontecem entre a lesão de alto grau e o carcinoma invasor (Palefsky, 2004). Mas vale refletir que homens homo e bissexuais, nos Estados Unidos da América, apresentam taxas de incidência de câncer anal similares às taxas de incidência de câncer cervical uterino antes dos programas efetivos de prevenção deste (Palefsky et al., 1998^a). Por este motivo, precisa-se pesquisar a prática de sexo anal como possível fator implicando a carcinogênese. Neste estudo, viu-se que praticar coito anal sem condom associou-se com as lesões precursoras (ASIL) do câncer anal em mulheres, mesmo sem imunossupressão, de acordo com os estudos de Moscicki et al., (1999) e Frisch (2002). Entretanto, outros estudos, dentre eles o de Hillemanns (1996), referiram que o coito anal não interferiu na frequência de ASIL.

Ainda há controvérsias na literatura e mais pesquisas são necessárias em relação à prática de sexo anal, incluindo a frequência deste. Outros possíveis fatores de risco pra ASIL também foram estudados neste trabalho, mas vale ressaltar

que a grande associação de GSIL com ASIL pode ter encoberto o real valor de outros fatores comuns às duas doenças, apesar da regressão logística aplicada. Como o coito anal desprotegido mostrou-se associado à ASIL em pacientes sem imunossupressão, vale refletir se as mulheres, mesmo sem imunossupressão, que praticam sexo anal sem condom, merecem atenção quanto a possíveis lesões no canal anal (ASIL).

A forte relação de GSIL com ASIL aumentou sobremaneira quando a GSIL foi persistente ou recidivante por mais de dois anos, na anamnese. A frequência de ASIL chegou a 35,5% nesses casos. Por isso, as mulheres portadoras de GSIL persistente merecem atenção quanto a possíveis lesões no canal anal (ASIL).

Observou-se apenas 31 mulheres imunossuprimidas neste estudo. Além disso, imunossupressão e presença de GSIL são variáveis colineares, não permitindo análise por modelo de regressão logística. É sabido na literatura que a imunossupressão é fator de risco para ASIL (Palefsky et al., 2000; 2001; Holly et al., 2001; Hillemanns, 1996). Note-se que no Artigo 2 deste trabalho foram identificadas nove mulheres com HG – ASIL, dentre as 211 portadoras de GSIL, e três dessas nove mulheres eram imunossuprimidas (duas com doença-HIV e uma transplantada renal). Por isso, as mulheres imunossuprimidas devem ter muita atenção quanto a possíveis lesões no canal anal (ASIL).

Com esta pesquisa tentou-se contribuir para a elucidação de grupos de mulheres com risco, que mereçam avaliação do canal anal, para prevenção de câncer. Faltam dados na literatura relacionados à prevalência e fatores de risco

em mulheres, e sobretudo naquelas não imunossuprimidas (Moscicki et al., 1999; Piketty et al., 2003).

Deve-se examinar o canal anal de mulheres imunossuprimidas com GSIL vulvar confluyente, pois a carcinogênese acelerada acontece nesse grupo de mulheres (Pelisse, comunicação pessoal), e fica a sugestão para examinarmos o canal anal de mulheres com lesão intra-epitelial genital persistente e multicêntrica, principalmente se forem portadoras de GSIL cervical de alto grau e/ou GSIL perianal e/ou praticante de sexo anal desprotegido.

5. Conclusões

- A prevalência de lesão intra-epitelial escamosa anal (ASIL) foi maior no grupo de mulheres com lesão intra-epitelial genital (GSIL) que no grupo sem essas lesões (19,5% e 2,5% respectivamente, $p < 0,001$).
- A prevalência de HG-ASIL foi 10,9% no grupo de mulheres com HG-GSIL, enquanto naquelas com LG-GSIL encontrou-se 2,4%.
- Todas as HG-ASIL (100%) foram encontradas em mulheres com GSIL cervicais, das quais cinco (55,5%) foram achadas em lesões cervicais também de alto grau.
- A prevalência de ASIL aumentou consideravelmente no grupo com GSIL persistente (35,5%), incluindo sete das nove HG-ASIL encontradas no estudo.
- GSIL multicêntrica mostrou maior associação com ASIL, $RP = 13,1$ [IC (95%) 2,7; 63,3] no estudo com mulheres sem imunossupressão reconhecida.
- GSIL perianal teve maior relação com ASIL quando comparada aos demais sítios genitais, $RP = 21,4$ [IC (95%) 4,6; 100,0] no estudo com mulheres sem imunossupressão reconhecida.
- A prática de sexo anal sem condom mostrou-se associada com ASIL no estudo com mulheres sem imunossupressão reconhecida, $RP = 2,6$ [IC (95%) 1,3; 5,3].

6. Referências Bibliográficas

Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. **Br J Surg** 2005; 92:277-90.

Beurden M, Ten Kate FJ, Smits HL, Berkhout RJ, de Crean AJ, van der Vange N, Lammes FB, ter Schegget J. Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus. **Cancer** 1995; 75 (12): 2879-84.

Boletim do Center for Disease Control and Prevention – USA- 1993: AIDS-indicator conditions diagnosed in patients reported in 1993, by age group, United States (table 12). HIV / AIDS **Surveill Rep**, 5(4): 16, 1994. Available: www.cdc.gov/hiv/stats/hivsur54.pdf .

Brux J, Orth G, Croissant O, Cochard B, Ionesco M. Lésions condylomateuses du col utérin: évolution chez 2.466 patientes. **Bull Cancer** 1983; 70:410-22.

Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ. et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases and the incidence of anal cancer. **N Engl J Med** 1987; 317:973-7.

Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA. et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. **Cancer** 2004; 101:270-80.

Derchain SF, Rotelli-Martins CM, Syrjänen KJ, Abreu HJ, Martinez EZ, Alves VA. Association of oncogenic human papillomavirus DNA with high grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of cigarette smoking. **Sex Transm Infect** 1999; 75:406-8.

Fang HL. **Estudo diagnóstico de doenças coloproctológicas em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida**. Rio de Janeiro, 1996. [Dissertação – Mestrado – Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ].

Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. **CMJA** 2003; 169:431-4.

Frisch M, Gimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJLM, Walboomers JM. et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. **N Engl J Med** 1997; 6:1350-8.

Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. **J Nat Cancer Inst** 2000; 92:1500-10.

Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. **Danish Med Bull** 2002; 49:194-209.

Gérard F, Drouet E, Matuszezak M, Denoyel G, Grimaud JA, Gérard J P. Présence d'ADN de papillomavirus humains dans les cancers du canal anal. **Lyon Chir** 1991; 87:88-9.

Giraldo PC, Simões JA, Ribeiro Filho AD, Tambascia JK Dias ALV, Pacello PCC. Avaliação Citológica da Orofaringe de Mulheres Portadoras do HPV genital. **RBGO** 1996; 18:737-42.

Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. **Semin Oncol** 2000; 27:390-401.

Goldie S, Palefsky JM, Workowski K. Anal cancer in HIV infection: to screen or not to screen? **AIDS Clin Care** 2004; 16:53-7.

Greenlee RT; Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistic, 200. **CA Cancer J Clin** 2000; 50:7-33.

Haga T, Kim SH, Jensen RH, Darragh T, Palefsky JM. Detection of genetic changes in anal intraepithelial neoplasia (AIN) of HIV-positive and HIV-negative men. **Acquir Immune Defic Syndr** 2001; 26:256-62.

Hausen zür H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nat Rev Cancer** 2002; 2:342-51.

Hillemanns P, Ellerbrock TV, McPhillips S, Dol P, Alperstein S, Johnson D. et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-seropositive women. **AIDS**, 10:1641-1647, 1996.

Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. **Nat Cancer Inst**, 93:843-9, 2001.

Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. **J Natl Cancer Inst** 1989; 81:1726-31.

INCA. Câncer no Brasil, dados dos registros de base populacional. Volume 3, Ministério da Saúde, 2003, Rio de Janeiro: INCA, 2003. Disponível no site do INCA: www.inca.gov.br, conforme consulta em 2003.

Jacyntho C. Propedêutica complementar: colposcopia, vulvoscopia, peniscopia, In: Oliveira HC, Lemgruber I. (eds.). **Tratado de ginecologia**. Febrasgo. Rio de Janeiro: Revinter: 2000. p.154-80.

Kiviat N, Rompalo A, Bowden R, Galloway D, Holmes KK, Corey L. et al. Anal human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-seropositive and seronegative men. **J Infect Dis** 1990; 162:358-61.

Kjellberg L, Hallmans G, Johansson R, Bergman F, Angström T et al. Smoking, diet pregnancy and oral contraceptive user as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. **Br J Cancer** 2000; 82: 1332-8.

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. **N Engl Med** 2002; 347:1645-51.

Landuyt vanH, Mougin C, Drobacheff C, Bernard C, Merle C, Lab M. et al. Lésions anogénitales à papillomavirus chez l'homme infecté ou non par le VIH. **Ann Dermatol Venereol** 1993; 120:281-6.

Love B, Enciclopédia de práticas sexuais. Tradução: Maria de Fátima Rodrigues. Rio de Janeiro: Gryphus, 1997.

Martin F, Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. **Sex Transm Infect** 2001; 77:327-31.

Massad LS, Silverberg MJ, Springer G, Minkoff H, Hessol N, Palefsky JM. et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency vírus. **Am J Obstet Gynecol** 2004; 190:1241-8.

Meisels A, Fortin R. Condilomatous lesion of the cervix and vagina: I. Cytologia patterns. **Acta Cytol** 1977; 21:379-83.

Melbye M, Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. **Lancet** 1991; 338:657-9.

Monsonego J, Dargent D, Naud P. Infecção pelo papilomavírus humano. In: Naud, P. **DST e AIDS**. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993. p.118-31.

- Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, Darragh TM, Jay N, Powe K. et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1999; 8:173-8.
- Moura M. A revolução feminina. 12ªed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1984.
- Munõz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsaguê X, Shah KV. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl Med** 2003; 348:527-8.
- Ortholan C, François E, Gérard JP. Lésions préneoplasiques et cancer du canal anal. **Bull Cancer** 2003; 90:405-11.
- Ogunbivi OA, Scholefield jh, Robertson G, Smith JH, Sharp F, Rogers K, Anal human papillomavirus infection and squamous neoplasia in patients with invasive vulvar cancer. **Obstet Gynecol** 1994; 83 (2): 212-6.
- Palefsky JM, Gonzales J, Greenblatt R, Hollander H. Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV-disease. **JAMA** 1990; 263:2911-6.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus-HIV-positive and HIV-negative homosexual men. **J Infect Dis** 1998; 177:361-7.
- Palefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1999; 21(Suppl 1):42-8.
- Palefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. **Semin Oncol** 2000; 27:471-9.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Costa M, Greenblat RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. **J infect Dis** 2001a; 183:383-91.

Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Costa M, Bonner H, Jay N. et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal human papillomavirus infection. **Acquir Immune Defic Syndr** 2001; 28:422-8.

Palefsky J. Screening and treatment of anal intraepithelial neoplasia. From HIV/AIDS Annual Update 2002, Incorporating the Proceedings of the 12th Annual Clinical Care Options for HIV Symposium, posted 28/10/2002.

Palefsky J. Lesions in immunosuppressed patients. Anais do 21st International Conference & Clinical Workshop Papillomavirus. Mexico City, p.61-2 e 25-6, 2004.

Pelisse M. Néoplasies intra-épithéliales (VIN) et cancers invasifs de la vulve, In: Pelisse M. **La Vulve, de la clinique au traitement**. Paris: Éditions Med'com; 2004. p.95-106.

Piketty C, Darragh TM, da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD. et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. **Ann Intern Med** 2003; 138:453-9.

Poletti PA, Halfon A, Marti MC. Papillomavirus and anal carcinoma. **Int J Colorectal Dis** 1998; 13:108-11.

Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. **N Engl J Med** 2000; 342:792-800.

Scholefield JH, Sonnex C, Talbot IC, Palmer JG, Whatrup C, Mindel A. et al. Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel. **Lancet** 1989; 2:765-8.

Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. **Lancet** 1992; 340:1271-3.

Scott M, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell mediated immune response to human papillomavirus infection. ***Clin Diagn Lab Immunol*** 2001; 8:209-20.

Stebbing J, Portsmouth S, Fox P, Brock C, Bower M. Multiple human papillomavirus types appear to be a feature of anal not cervical intra-epithelial neoplasia. ***AIDS*** 2003; 17:2401-5.

Syrjänen K. Natural history - Anais do 21st International Conference & Clinical Workshop Papillomavirus, Mexico City, 2004, p.8-9.

Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F. et al. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the canal anal in human papillomavirus-infected individuals. ***Gastroenterology*** 2001; 120:857-66.

Unger ER, Vernon SD, Lee DR, Miller DL, Sharma S, Clancy KA. et al. Human papillomavirus type in anal epithelial lesions is influenced by human immunodeficiency virus. ***Arch Pathol Lab Med*** 1997; 12:820-4.

Vernon SD, Reeves WC, Clancy KA, Laga M, St Louis M, Gary HE Jr. et al. A longitudinal study of human papillomavirus DNA detection in human immunodeficiency virus type HIV seropositive and seronegative women. ***J Infect Dis*** 1994; 169:1108-12.

Welton ML, Sharkey FE, Kahlemberg MS. The etiology and epidemiology of anal cancer. ***Sur Oncol Clin N Am*** 2004; 13:263-75.

Wexner SD, Milson JW, Dailey RH. The demographics factors of anal cancer are changing. Identification of a high risk population. ***Dis Colon Rectum*** 1987; 30:942-6.

Youk EG, Ku JL, Park JG. Detection and typing of human papillomavirus in epidermoid carcinomas: sequence variation in the E gene of human papillomavirus Type. ***Dis Colon Rectum*** 2001; 44:236-42.

7. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2005).

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Questionário

Pesquisa: Prevalência de Lesão Intra-Epitelial Escamosa Anal em mulheres com Lesão Intra-Epitelial Escamosa Genital

1. Idade da paciente _____ anos
2. Cor da paciente: ☐ branca ☐ não branca
3. Até que série completou na escola? _____ série _____ grau
4. A senhora é fumante? Sim ☐ Não ☐
5. Quantos cigarros a senhora fuma por dia?
☐ Até 5/dia ☐ 5-10/dia ☐ 10-15/dia ☐ 15-20/dia ☐ 20-25/dia ☐ mais de 25/dia
6. Você usa algum método para evitar filhos? Sim ☐ Não ☐
7. Qual? _____
8. Quantas vezes ficou grávida? _____ gravidezes, se nenhuma.
9. Quantos filhos nasceram vivos? _____ filhos
10. Quantos abortos teve? _____ abortos
11. Com quantos homens você já teve relação? (incluindo o parceiro atual) _____

12. Você já teve alguma doença transmitida por relação sexual?

Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐

13. Qual (is)? _____

14. Você já realizou tratamento para HPV, condiloma ou verrugas genitais ou doença pré-câncer genital?

Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐

15. Algum parceiro seu tem ou teve o HPV ou doença pré-câncer de pênis?

Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐

16. Quantas relações sexuais você tem por mês? _____

17. Durante a relação sexual seu(s) parceiro(s) introduz o pênis no seu ânus?

Sim ☐ quando for freqüente (mais de quatro vezes ao ano)

Não ☐ quando o ato for raro (menos de quatro vezes ao ano) ou inexistente.

Com camisinha _____ Sem camisinha _____

18. A senhora usa ou já usou drogas?

Sim ☐ Não ☐

19. Qual (is)? _____

20. Quantas vezes por mês?

Sim ☐ quando for freqüente (mais de quatro vezes ao ano)

Não ☐ quando o ato for raro (menos de quatro vezes ao ano) ou inexistente.

21. Já teve ou tem algum parceiro usuário de drogas? Sim ☐ Não ☐

22. Já teve ou tem algum parceiro bissexual? Sim ☐ Não ☐

23. A senhora é uma pessoa muito alérgica? Sim ☐ Não ☐

24. A senhora já teve ou tem alguma doença anal? Sim ☐ Não ☐

25. Qual? _____

26. A senhora já teve sangramento pelo seu ânus? Sim ☐ Não ☐

27. A senhora tem religião? Sim ☐ Não ☐

28. Qual? _____

Exame Ginecológico:

1. Lesões genitais (NIG/HPV): ☐ presente ☐ ausente

2. Localização: _____

☐ Vulva N° _____ Tipo _____

☐ Vagina N° _____ Tipo _____

☐ Colo N° _____ Tipo _____

☐ Perianus N° _____ Tipo _____

Exames Complementares:

Trato Genital:

1. Histopatológico:

☐ CIN ☐ VaIN ☐ VIN ☐ PaIN

CIN – neoplasia intra-epitelial cervical

VaIN – neoplasia intra-epitelial vaginal

VIN – neoplasia intra-epitelial vulvar

PaIN – neoplasia intra-epitelial perianal

2. Citologia de Papanicolaou:

☐ CIN I ☐ CIN II ☐ CIN III ☐ ASCUS

Ânus:

1. Ectoscopia: ☐ Normal ☐ Anormal

2. Anuscopia de alta resolução: ☐ Normal ☐ Anormal ☐ Maior ☐ Menor

3. Histopatológico: ☐ LG-ASIL ☐ HG-ASIL ☐ Inflamação ☐ Normal

8.2. Anexo 2 – Termos de consentimento livre e esclarecido

Pesquisa: Prevalência de Lesão Intra-Epitelial Escamosa Anal em mulheres com Lesão Intra-Epitelial Escamosa Genital

Eu, _____, _____ anos, portadora da identificação _____ endereço _____ cidade de _____, registrada no Hospital de Clínicas da UNICAMP com o N.º _____ ou Ambulatório de Colposcopia do HSE – RJ – MS, com o N.º _____, declaro concordar por minha livre e espontânea vontade em participar dessa pesquisa que busca uma associação entre neoplasia intra-epitelial cervical e neoplasia intra-epitelial anal. Esse trabalho será realizado no Ambulatório de Colposcopia do HSE-RJ-MS e Ambulatório de Patologia Cervical – DTG-UNICAMP, pela aluna Dra. Claudia Márcia de Azevedo Jacyntho e supervisionado pelo Prof. Dr. Paulo César Giraldo. Caso essa associação seja confirmada, poderemos prevenir câncer de ânus através do exame anal de Papanicolaou e anoscopia de alta resolução com biópsia, se necessária. Estou sabendo que:

1. Serei examinada pelos médicos responsáveis pelo estudo e que serão colhidas células e/ou, quando necessário, fragmentos (biópsias) anais, com material apropriado. Tais procedimentos poderão causar desconforto momentâneo, mas são necessários.
2. A coleta das células e/ou fragmentos de tecido anal não irão me trazer nenhum tipo de prejuízo.
3. Não irei receber qualquer benefício a mais por participar da pesquisa, a não ser o próprio diagnóstico da lesão pré-cancerosa de ânus, se for existente, sendo tratada em nossos Serviços, propiciando prevenção de possível câncer anal futuro.
4. Tenho o direito de receber resposta a qualquer dúvida que eu tenha a respeito da pesquisa.

5. Tenho o direito de abandonar a pesquisa quando desejar, sem que isso me traga algum prejuízo agora e no futuro para mim ou para outros membros de minha família.
6. Todas as informações a meu respeito nunca serão feitas com a divulgação do meu nome e sim com o meu número de identificação.
7. Qualquer dúvida que eu tenha a respeito de minha participação na pesquisa poderei entrar em contato com a aluna Dra. Cláudia (Ramal Ginecologia) ou com o Dr. Paulo César pelos telefones, (21) 2291-3131/9177-0178 (19) 3788-9306 de Segunda a Sexta-feira, em horário comercial.
8. Qualquer outra dúvida que eu tenha, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pelo telefone (19) 3788-8936 de segunda à sexta-feira em horário comercial.

Campinas, ____ / ____ / ____ .

Assinatura da paciente _____

Assinatura da pesquisadora _____

8.3. Anexo 3 – Declaração

Pesquisa: Prevalência de Lesão Intra-Epitelial Escamosa Anal em mulheres com Lesão Intra-Epitelial Escamosa Genital

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins, que permito que a Dra. Cláudia Márcia de Azevedo Jacyntho realize parte de sua Tese em meu Serviço de Ginecologia do Hospital Nossa Senhora da Saúde, Universidade Souza Marques, Setor de Colposcopia. Para tal quero que utilize o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo CEP UNICAMP.

Rio de Janeiro, 02 de março de 2002.

Prof. Marcelo Lemgruber

Chefe do Serviço de Ginecologia do Hosp. N. Sra. Saúde

8.4. Anexo 4 – Ilustrações



Figura 1: MTMF, GSIL persistente e multicêntrica com acometimento vulvar e cervicovaginal (1^a. Visita)

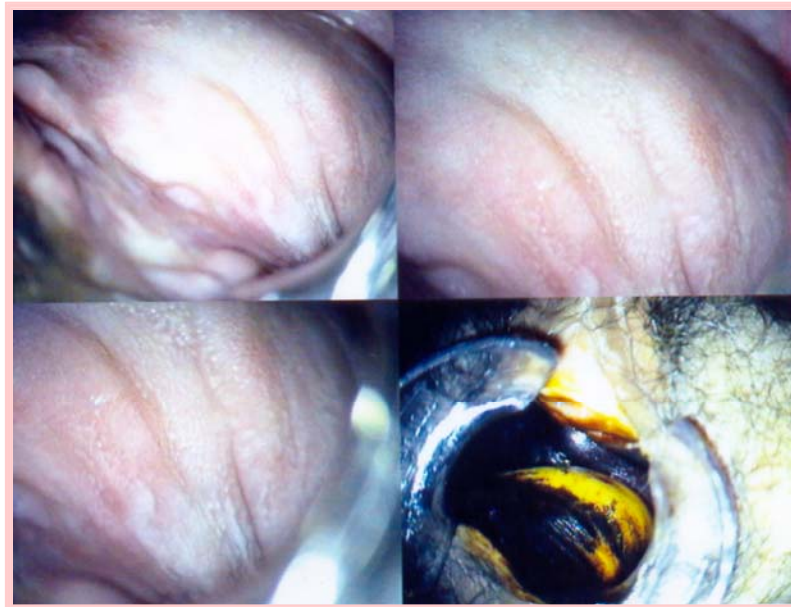


Figura 2: MTMF, GSIL persistente com acometimento vaginal (2^a. Visita)

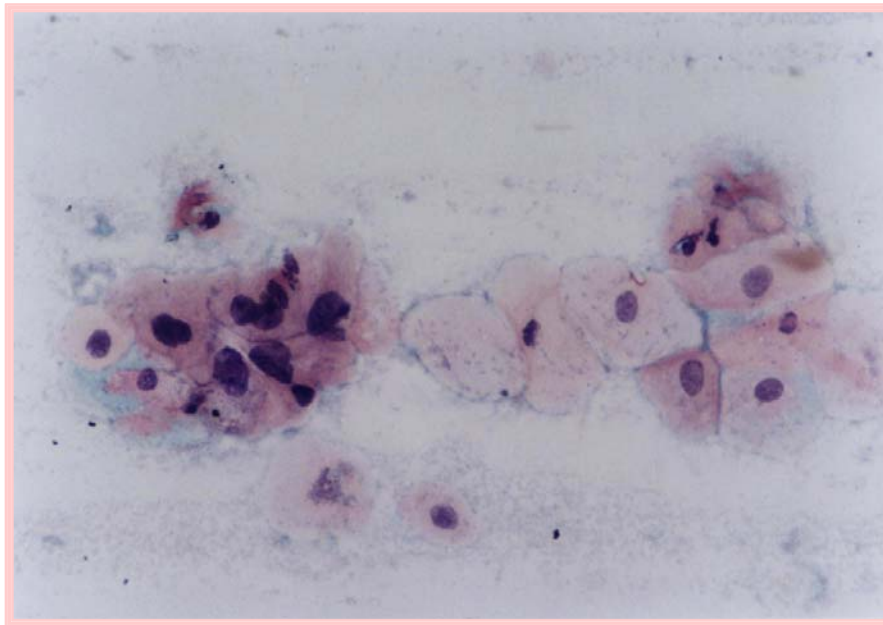


Figura 3: MTMF, citopatologia anal: ASIL de alto grau

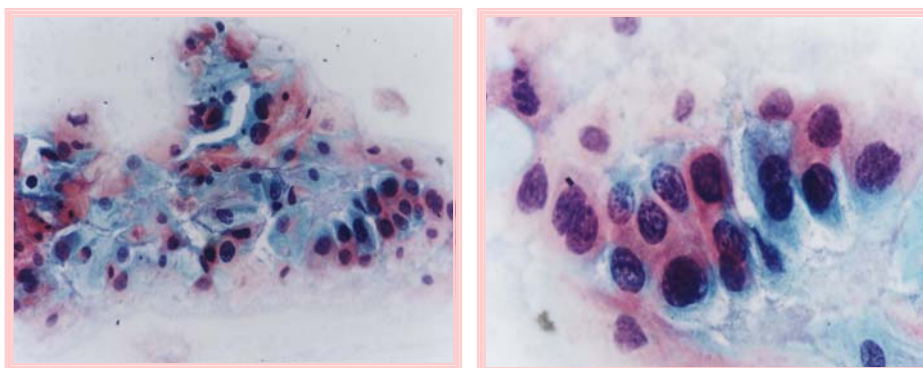


Figura 4: MTMF, citopatologia anal: ASIL de alto grau

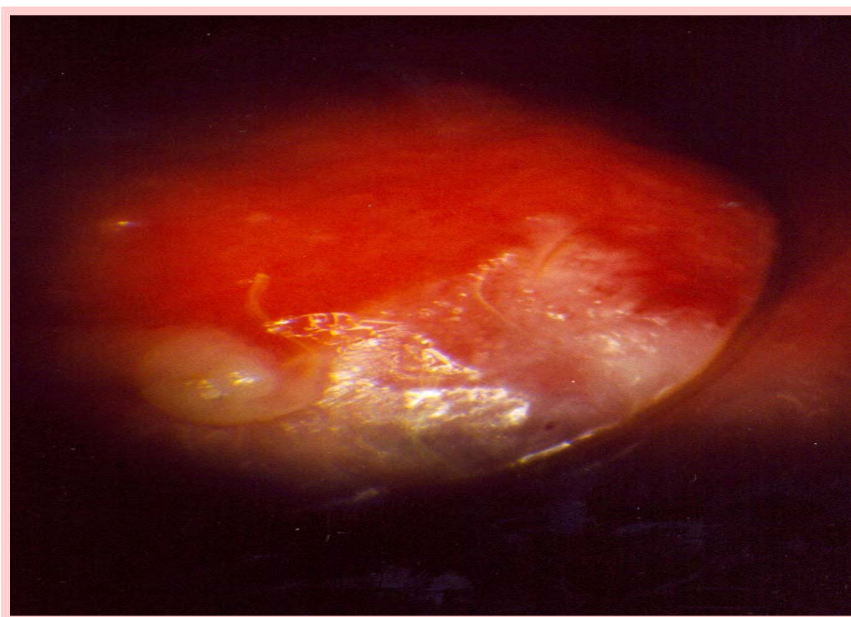


Figura 5: MTMF, anuscopia com ampliação de imagem:
achado anormal, após solução de ácido acético 2%

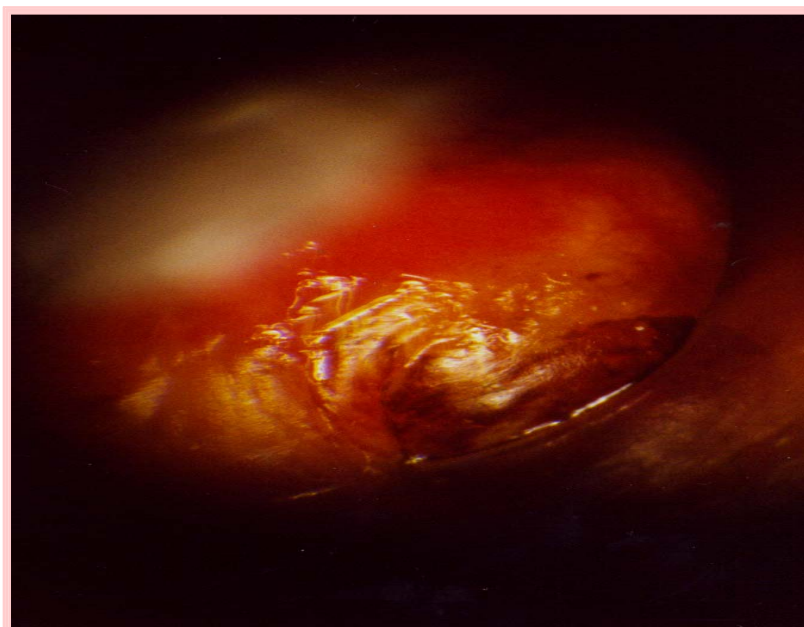


Figura 6: MTMF, anuscopia com ampliação de imagem:
achado anormal, após Teste de Shiller



Figura 7: MTMF. Histopatologia: HG-ASIL

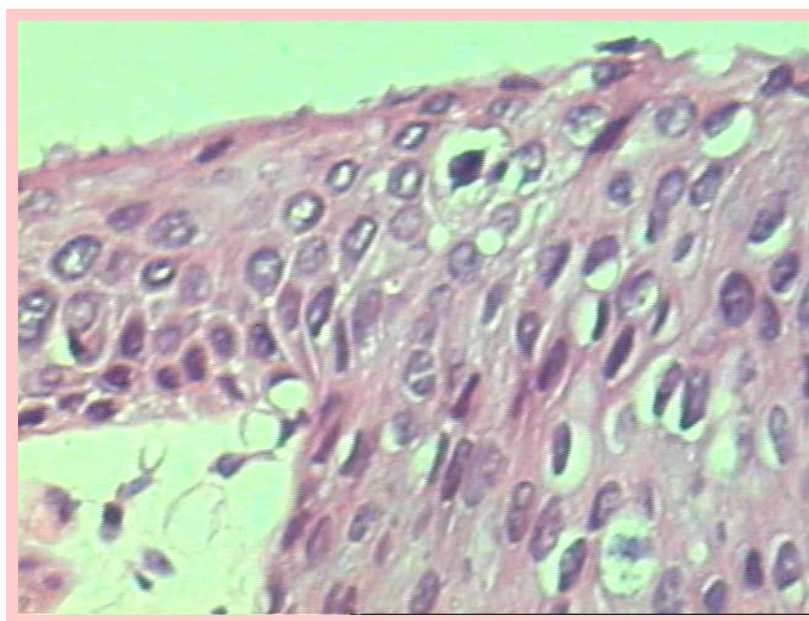


Figura 8: MTMF. Histopatologia: HG-ASIL

PREVALÊNCIA DE LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA ANAL EM MULHERES COM LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA GENITAL

* Paulo Giraldo , ** Cláudia Jacyntho, ***Cristina Costa, *Maruccia Iglesias,
***Consuelo Gondim, *Francisca Carvalho

*Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher – UNICAMP/CAISM/SP - BRASIL

**Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro – HSE/RJ/MS - BRASIL

***Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro -
IG/UFRJ- BRASIL

Endereço para Correspondência

Paulo César Giraldo

Dom Francisco de Campos Barreto, 145

Nova Campinas, Campinas, SP – CEP:13092-360

E-mail: giraldo@unicamp.br

Resumo

Objetivos: Determinar a prevalência de lesão intra-epitelial escamosa anal (ASIL) em mulheres com lesão intra-epitelial escamosa genital (GSIL) e relacioná-la com a persistência da doença genital. **Métodos:** Estudo de corte transversal com 211 mulheres portadoras de GSIL e 80 sem GSIL, submetidas à avaliação histopatológica anal, sob visão colposcópica, para pesquisa de ASIL. **Resultados:** A frequência de ASIL foi 19,5% nas mulheres com GSIL (4,3% de ASIL de alto grau) e de 2,5% naquelas sem GSIL (0% de ASIL de alto grau) ($p < 0,001$). Esta frequência aumentou entre as pacientes com história de GSIL persistente por dois ou mais anos (35,5% de ASIL), mostrando ainda maior associação com ASIL, quando comparou-se com as mulheres sem GSIL, $RP = 14,8$ [IC(95%) 3,2; 68,2]. Todas as ASIL de alto grau (HG-ASIL) foram encontradas em mulheres com GSIL cervical. **Conclusão:** a prevalência de ASIL foi significativamente mais alta em mulheres com GSIL, sobretudo quando a GSIL foi persistente.

Palavras-Chave: lesão intra-epitelial anal e mulheres; neoplasia intra-epitelial anogenital; lesões intra-epiteliais persistentes.

Abstract

Purpose: To determine the frequency of anal squamous intra-epithelial lesion (ASIL) in women with genital squamous intra-epithelial lesion (GSIL) and relate it to the persistence of the genital disease. **Methods:** Cross sectional study involving 211 patients with histopatologic GSIL and 80 controls without GSIL (normal cytology and colposcopy) submitted to anoscopy followed by biopsies if lesions were seen. **Results:** The frequency of ASIL was 19,5% in the GSIL group (4,3% of high grade ASIL) and was 2,5% in the control group (0% of high grade ASIL) ($p < 0,001$). Among persistent GSIL (two years or more) the frequency have increased (35,5% of ASIL), showing higher association with ASIL, $PR = 14,8$ [IC(95%) 3,2; 68,2]. All of high-grade ASIL (HG-ASIL) were found from cervical GSIL positive women. **Conclusion:** The prevalence of ASIL is significantly higher in GSIL positive women, mainly in persistent GSIL.

Key-Words: anal intra-epithelial lesion and women; anogenital intra-epithelial neoplasia; persistent intra-epithelial lesions.

Introdução

A incidência do câncer de canal anal aumentou nos últimos decênios, sobretudo em mulheres e em homens homo e bissexuais. Este fato está ligado à revolução sexual, com mudanças comportamentais^(1, 2, 3).

É difícil saber se a taxa de câncer do canal anal aumentou por causa das práticas sexuais, da imunossupressão conseqüente à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) propriamente dita ou de interações entre o HIV e o vírus do papiloma humano (HPV)⁽⁴⁾.

Vernon et al.,⁽⁵⁾ relataram uma prevalência de 42,8% de infecção por HPV, definida pela presença de DNA-HPV cervicovaginal, em um grupo de 124 mulheres HIV-positivas, enquanto que no grupo comparativo composto de mulheres HIV-negativas, essa prevalência foi de 13,4%. Outros autores também demonstraram grande diferença na freqüência de infecção por HPV entre pacientes HIV-positivas e negativas, mostrando que a imunossupressão é fator de risco para infecção por HPV e, conseqüentemente, para lesão intra-epitelial escamosa anal (ASIL), precursora do câncer de ânus^(6,7,8).

Estabelecendo uma analogia com a carcinogênese do colo uterino, há a hipótese de que o câncer anal seja relacionado a um fator ou fatores sexualmente transmissíveis, sendo o HPV fundamental. Estudos mostraram que cerca de 80% dos cânceres escamosos do canal anal contêm DNA-HPV^(9,10).

A análise retrospectiva dos tumores do canal e da margem anais mostrou que 90% dos tumores dos homens e 60% dos tumores das mulheres contêm

HPV de alto risco. Quanto mais superiores estavam situados os cânceres no canal anal, maior a proporção de positividade para DNA-HPV nesses tumores⁽¹⁾. Portanto o canal anal deveria ser investigado para prevenção de câncer anal, em determinados grupos de risco a serem estabelecidos, para pesquisa de ASIL, que mui provavelmente é induzida por HPV e cofatores⁽²⁾.

Voltz et al.,⁽¹¹⁾ sublinharam a importância do exame clínico anogenital sistemático (com anoscopia de alta resolução) em grupos com risco para ASIL, como por exemplo o grupo de pacientes HIV-positivos.

Pesquisas epidemiológicas mostraram agentes sexualmente transmissíveis na carcinogênese anal feminina, considerando-se fatores de risco a soropositividade para HIV, a infecção pelo HPV, a história de neoplasia cervical uterina, o número de parceiros sexuais superior a 10, a primeira relação sexual antes dos 16 anos de idade, as relações sexuais anais e os parceiros sexuais de alto risco para doenças sexualmente transmissíveis (DST)^(2,6,11).

Um estudo de uma coorte de mulheres mostrou 8% do grupo das HIV-negativas apresentando citologias anais anormais. O risco de ASIL revelou-se aumentado desde que as pacientes apresentassem antecedentes de relações anais e de lesão intra-epitelial escamosa cervical⁽⁶⁾. Outros estudos são, portanto, necessários em populações HIV-negativas, e principalmente entre as mulheres, já que a incidência de câncer anal aumentou entre elas^(2,3).

Recentes estudos evidenciaram grande similaridade entre a história natural das lesões HPV-induzidas e sua transformação neoplásica no colo uterino e no canal anal, esta menos estudada, principalmente entre as

mulheres^(13,14,15), nas quais deve-se definir grupos de risco para possíveis escrutínios.

Diante do relatado, percebe-se que seria possível incluir o rastreamento de lesões precursoras do câncer anal nos programas de prevenção para o câncer cervical, pois o modelo oncogênico para esses cânceres é semelhante e eles se desenvolvem provavelmente sobre lesões pré-cancerosas (neoplasias intra-epiteliais, também denominadas displasias ou lesões intra-epiteliais) induzidas por HPV e co-fatores⁽¹⁵⁾.

O objetivo deste estudo foi verificar se existiu associação entre lesões intra-epiteliais escamosas do canal anal (ASIL) e lesões intra-epiteliais escamosas genitais (GSIL), correlacionando com a persistência das últimas.

Sujeitos e Métodos

Em estudo de corte transversal, observacional e comparativo, pesquisou-se a presença de ASIL em 211 mulheres com GSIL e em outras 80 sem qualquer lesão semelhante, que foram assistidas nos Ambulatórios de Colposcopia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro – Ministério da Saúde e do Hospital Nossa Senhora da Saúde – Universidade Souza Marques – Rio de Janeiro, Brasil, assim como no Ambulatório de Infecções Genitais – CAISM – UNICAMP – São Paulo, Brasil, no período de novembro de 2003 até dezembro de 2004. O tamanho amostral foi estabelecido em 178 pacientes ou mais para o grupo-estudo e 97 pacientes ou mais para o grupo-comparativo, tendo o trabalho de Holly et al.⁽⁶⁾ como referência. Parou-se de convidar mulheres para

participar do grupo-comparativo ao se completar 80 pacientes, diante dos resultados muito significativos.

As pacientes foram examinadas após terem assinado o Termo de Consentimento Livre e Informado, de acordo com os Comitês de Ética em Pesquisa Clínica dos três hospitais supracitados.

Participaram do estudo, 180 mulheres sem e 31 com estados imunossupressivos, que apresentaram lesões intra-epiteliais escamosas (no colo e/ou vagina e/ou vulva e /ou área perianal) nos seis últimos meses (grupo-estudo, n = 211) ou ausência de lesões em dois exames periódicos com colpocitologias negativas e uma colposcopia (genitoscopia) normal no momento da triagem (grupo-comparativo, n = 80). Todas as mulheres tinham vida sexual ativa. Os estados de imunossupressão encontrados foram doença-HIV, transplante renal, uso de medicamentos imunossupressores ou de drogas ilícitas (injetáveis ou inaláveis) e hepatites B ou C.

Excluiu-se da pesquisa as mulheres grávidas, as portadoras de cânceres anogenitais e as que não aceitaram submeter-se ao exame anuscópico (apenas duas não aceitaram, com receio do desconforto pela introdução do anuscópio). Após preencherem um questionário com dados sociodemográficos, as pacientes foram submetidas a exame clínico e ginecológico com genistoscopia (exame do colo, vagina, vulva e área perianal com o colposcópio) e anuscopia sob visão também colposcópica.

As mulheres do grupo-estudo apresentavam resultados anormais (GSIL) das citologias oncóticas, genitoscopia e histologia. Todos os casos considerados só foram incluídos no estudo com confirmação histológica de GSIL. As

pacientes do grupo de comparação foram provenientes dos ambulatórios gerais ginecológicos dos mesmos hospitais supracitados.

O exame anal realizado em todas as 291 pacientes foi feito com inspeção visual do ânus, seguida da anuscopia com auxílio do colposcópio (aumento de 16 a 25 vezes) e biópsia diante de lesão visível (condiloma ou imagem anuscópica anormal). Todos os casos foram vistos pelo mesmo observador nos três centros (12 mulheres no Ambulatório de Infecções Genitais do CAISM e as restantes em nossos Serviços de Colposcopia do HSE-RJ-MS e HNSS-RJ-USM) . Antes da colocação do anuscópio plástico fenestrado, descartável e lubrificado, realizou-se toque anorretal sistematicamente, em razão de facilitar a introdução do anuscópio, além de possibilitar a percepção de possíveis lesões em relevo. Em seguida, observou-se o canal anal sob visão colposcópica, com e sem o filtro verde, continuando com aplicação de ácido acético a 2% e solução de lugol no fim do exame, da mesma maneira que para o colo uterino. Diante de imagens anormais (lesões acetobranças, pontilhados e atipias vasculares, leucoplasias ou queratoses, mosaicismo, placas micropapilares ou condilomas) realizamos biópsias, sob anestesia local apenas nas lesões abaixo da linha pectínea, com pinça de Medina (ponta de 3 ou 5mm) ou pinça de Berger, para estudo histopatológico, avaliados na rotina dos Serviços de Anatomia Patológica do HSE – RJ-MS, HNSS-RJ-USM e o excedente no IG – UFRJ, assim como as revisões dos casos positivos. As peças foram colocadas em recipientes plásticos com solução de formol a 10% para posterior inclusão em parafina, procedimento já realizado nos Setores de Anatomia Patológica dos hospitais supracitados, assim como os cortes histológicos e coloração com hematoxilina-eosina para a leitura histológica.

Utilizou-se a classificação das lesões segundo a terminologia de Bethesda, 1999 (lesões escamosas intra-epiteliais de baixo e de alto grau)⁽¹⁶⁾, adaptada às definições histopatológicas descritas no artigo de Scully et al. (1994)⁽¹⁷⁾: os condilomas acuminados e as antigas displasias leves compuseram o grupo das lesões intra-epiteliais escamosas anais de baixo grau (LG-ASIL), enquanto as lesões outrora denominadas displasias moderadas, acentuadas e carcinomas *in situ*, o grupo das lesões intra-epiteliais escamosas anais de alto grau (HG-ASIL). Como não há classificação de lesões intra-epiteliais anais estabelecida na literatura mundial⁽¹⁸⁾, preferiu-se utilizar LG-ASIL e HG-ASIL, analogamente à patologia cervical uterina.

Determinou-se a prevalência de ASIL nos dois grupos e utilizou-se intervalos de confiança de 95% para as razões de prevalência. Os testes de independência e homogeneidade utilizados foram o qui-quadrado e o exato de Fisher. A idade foi ajustada por estratos nos grupos estudo e comparativo, com ajuste automático da escolaridade e dos métodos contraceptivos. Adotou-se probabilidade de aproximadamente 0,05 para a análise bivariada nas tabelas de contingência.

O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP sob o número 547, do HSE-RJ-MS sob o número 167, assim como pela chefia de Serviço da Ginecologia do HNSS-USM-RJ.

Resultados

Dentre as 211 mulheres portadoras de GSIL e as 80 mulheres do grupo de comparação (GC), encontrou-se algumas diferenças em relação à idade, escolaridade e método de contracepção. As amostras foram homogêneas em relação aos outros fatores sociodemográficos (Tabela 1). As razões de prevalência (RP) calculadas foram ajustadas pela idade e os estratos resultantes tornaram-se todos homogêneos com esse ajuste. Observou-se 27, assim como quatro mulheres imunossuprimidas nos grupos com e sem GSIL, respectivamente. Três mulheres (9,7%) imunossuprimidas apresentaram HG-ASIL e seis (19,4%) LG-ASIL (Tabela 2). Nesta mesma tabela observou-se as diferenças encontradas nos grupos com e sem ASIL, em relação à imunossupressão ($p=0,021$) e à presença de doenças anais benignas (hemorróidas, fissuras, fístulas e pólipos), que não foi estatisticamente significativa ($p=0,486$).

Encontrou-se lesões intra-epiteliais escamosas anais em 19,5% das mulheres com GSIL e em 2,5% daquelas sem lesões genitais (Tabela 3). Observou-se que as prevalências de HG-ASIL e LG-ASIL (lesões intra-epiteliais escamosas anais de alto e baixo grau) foram significativamente maiores nos grupos de mulheres com GSIL de alto (10,9% e 8,7%) e baixo grau (2,4% e 17,0%) que no grupo de mulheres sem GSIL (0% e 2,5%), respectivamente, $p=0,001$ (Tabela 4). No grupo com GSIL persistente (história de persistência ou recidiva da doença por dois ou mais anos) achou-se 35,5% de ASIL ($p<0,001$), distribuídas pelo grau das lesões anais na Tabela 5.

A razão de prevalência já ajustada mostrou que mulheres com HG-GSIL apresentaram 8,2 [IC (95%) 1,7; 39,5] vezes (RP) mais ASIL que as mulheres sem GSIL investigadas (Tabela 4). Note-se que três HG-ASIL apresentaram-se em pacientes imunossuprimidas (Tabela 2). Pode-se ver também que as pacientes portadoras de LG-GSIL apresentaram 8,1 vezes mais ASIL que o grupo-comparativo, RP = 8,1 [IC (95%) 1,7; 37,5] como vista na Tabela 4.

A razão de prevalência ajustada pela idade mostrou que as mulheres com GSIL persistente tiveram 14,8 vezes mais ASIL que o grupo-comparativo, RP = 14,8 [IC (95%) 3,2; 68,2]. Vale salientar que sete das nove lesões de alto grau no ânus (HG-ASIL) apareceram em pacientes com GSIL persistente ou recidivante por dois anos ou mais (Tabela 5).

A distribuição das pacientes com e sem ASIL de acordo com a localização da GSIL está esplanada na tabela 6, mostrando que 9 / 9 (100%) das HG-ASIL estavam associadas com GSIL cervical, assim como a maioria das LG-ASIL (79%). Quando se comparou a prevalência de ASIL em pacientes com GSIL cervical, em relação aos outros sítios genitais (vagina e/ou vulva e/ou períneus), encontrou-se associação de ASIL com GSIL cervical, RP=8,3 [IC (95%) 1,1; 63,8] e com GSIL em outras áreas, RP = 7,7 [IC (95%) 1,0; 59,5].

Discussão

Apesar de não se ter atingido as 97 pacientes para o grupo-comparativo, optou-se pela interrupção do estudo com 80 mulheres neste grupo, em função das análises estatísticas iniciais mostrarem diferenças muito significantes.

No presente estudo, uma alta prevalência de lesões intra-epiteliais escamosas anais (ASIL), diagnosticadas histopatologicamente por biópsias dirigidas pela anuscopia, foi encontrada nas mulheres portadoras de lesões intra-epiteliais escamosas genitais - GSIL (19,5%), principalmente quando houve persistência da GSIL (35,5%), contra apenas 2,5% no grupo-comparativo. Na literatura encontramos alguns estudos que demonstraram essa associação (GSIL e ASIL), sobretudo em mulheres HIV-positivas, nas quais o *status* de soropositividade e a contagem baixa de linfócitos CD4+ foram referidos como fatores de risco para a presença de ASIL ^(6,19,20,21), em acorde com os resultados encontrados nas mulheres imunossuprimidas, neste estudo. A maioria dos estudos de prevalência de ASIL foram realizados em homens homo ou bissexuais HIV-positivos, que representam o grupo de maior risco para câncer de canal anal ^(13,22,23,24,25,26,27), entretanto a incidência deste vem aumentando não só nessa população, mas também na população feminina ^(1,18,28). Dentre os primeiros estudos sobre infecção-HPV e lesão intra-epitelial escamosa anal em mulheres estão o de Williams et al.⁽¹⁹⁾, que encontraram 32% de DNA-HPV anal em mulheres HIV-positivas e 14% nas HIV-negativas, e o de Hillemanns et al.⁽²⁰⁾, que mostraram 26% de anormalidades citológicas anais em 102 mulheres HIV-positivas e em 7% de 96 mulheres HIV-negativas. Holly et al.⁽⁶⁾, encontraram 26% de citologias anais anormais em mulheres HIV-positivas e 8% em mulheres HIV-negativas, próximo aos nossos resultados do grupo-comparativo (2,5% de ASIL) e das mulheres imunossuprimidas (19,4% de LG-ASIL e 9,7% de HG-ASIL).

Para se estudar a doença HPV-induzida endo-anal (ASIL), necessita-se da citologia e/ou anuscopia com histopatologia, analogamente à prevenção do

câncer cervical, que é realizada pelos três métodos, sendo a citologia o método de triagem da doença pré-invasiva, com posterior encaminhamento para colposcopia e histopatologia, diante de alterações citopatológicas. A maioria dos ensaios relatados na literatura seguiram este modelo, acrescentando a pesquisa de infecção-HPV (DNA virótico), associada à detecção de doença induzida pelo HPV, isto é, ASIL, por meio de citologia anal e, apenas quando esta se mostrou patológica, os pacientes foram encaminhados à anuscopia para confirmação histopatológica com biópsias dirigidas^(6,13,14,19,20,21,29,30). Neste estudo, trabalhou-se com anuscopia sistemática e histopatologia, cujo poder diagnóstico é maior que o da citopatologia. Note-se que a carcinogênese cervical e anal são similares, tendo os HPV oncogênicos, prevalecendo o HPV 16, implicados no processo⁽³¹⁾. A carcinogênese acelera-se diante da expressão concomitante de múltiplos HPV, podendo os de baixo risco serem co-fatores para integração do genoma dos HPV de alto risco com o material genético das células hospedeiras⁽¹⁵⁾.

Este estudo encontrou 19,5% de ASIL no grupo com GSIL, similar ao resultado pioneiro de Scholefield et al.⁽³²⁾, que referiram frequência de 19% de ASIL em grupo de mulheres com HG-GSIL cervical, modelo comparativo mais próximo deste estudo.

Vale ressaltar que a frequência de HG-ASIL foi de 10,9% no grupo de mulheres com HG-GSIL e de 8,9% no grupo de mulheres com GSIL persistente, mostrando um possível risco carcinogênico anal nesses grupos, requerendo mais estudos randomizados e prospectivos.

Em acorde com a literatura mundial, que refere a história de GSIL cervical como fator de risco para ASIL^(6,18,29,32,33) esplanou-se na Tabela 6 os riscos similares para ASIL, tanto no grupo de mulheres somente com GSIL cervical, quanto naquele com GSIL vulvar e/ou vaginal e/ou perianal. Entretanto, a maioria das ASIL e todas as HG-ASIL, apresentaram-se nas pacientes com GSIL cervical, demonstrando que alterações imunológicas gerais e o fenômeno metaplásico são tão ou mais importantes que a contaminação por contigüidade, seja só pelo HPV ou por este e co-fatores infecciosos. Deve-se ressaltar que na maioria dos estudos na literatura⁽¹⁸⁾ não houve distinção de GSIL perianal e SIL endoanal (ASIL), sendo estas duas entidades clínicas diferentes. Aquela é uma doença de pele, com as mesmas vias carcinogênicas que a pele vulvar e peniana, que compreende a via induzida pelo HPV e co-fatores, além da via das dermatoses, na qual o líquen escleroso hiperplásico impera, seguido pelo líquen plano e pela radiodermite⁽³⁴⁾. Neste estudo teve-se o cuidado de separar as lesões de pele no períneo como GSIL perianal, enquanto as ASIL foram definidas apenas como lesões endoanais, isto é, do canal anal. Todas as nove ASIL de alto grau (HG-ASIL) foram diagnosticadas próximas à JEC (junção escamocolunar) endoanal, enquanto que mais da metade das ASIL de baixo grau (LG-ASIL) estavam situadas mais distalmente no canal anal, longe da JEC e próximas à JEE (junção escamo-escamosa) orificial, a qual definiu-se como limite entre GSIL perianal e ASIL, concordando com a afirmação de Ortholan et al.⁽⁴⁾.

Recente pesquisa francesa com dois grupos HIV-positivos (um grupo homo ou bissexual com coito anal receptivo e outro grupo usuário de drogas injetáveis, heterossexual, sem coito anal receptivo) mostrou a mesma prevalência

de HG-ASIL em ambos os grupos (18%), demonstrando que HG-ASIL existe com freqüência em pacientes imunossuprimidos, mesmo em ausência de coito anal⁽³⁵⁾. Os autores referiram que possivelmente a infecção-HPV tenha ocorrido a partir dos dedos ou objetos contaminados, assim como disseminação por contigüidade, a partir de outros sítios genitais. Outros autores concordaram que o coito anal não tenha sido necessário para formação de ASIL e câncer anal^(19,36). Entretanto, há discordância na literatura, como por exemplo, o trabalho de Moscicki et al.⁽²⁹⁾ que mostrou forte associação entre coito anal e desenvolvimento de ASIL.

Das nove pacientes com HG-ASIL, duas eram HIV-positivas com doença instalada, num estudo onde observou-se apenas sete pacientes HIV-positivas e uma (1/ 9) era transplantada renal, quando apenas uma transplantada (1/291) fez parte da pesquisa. Esses resultados são consistentes com os dados da literatura^(15,35) em relação à imunossupressão como fator de risco significativo para ASIL, sobretudo HG-ASIL.

A presença histopatológica de GSIL mostrou associação com ASIL cerca de oito vezes mais que no grupo-comparativo. Ainda mais interessante foi a significativa maior prevalência de ASIL no grupo com GSIL persistente ou recidivante por dois anos ou mais ($p<0,001$), no qual se concentraram 65,1% (28/43) das ASIL e nessas se encontraram quase todas (7/9 – 77,8%) as HG-ASIL. Isso demonstra que o mesmo terreno imunológico de base que propiciou o desenvolvimento de uma lesão intra-epitelial genital persistente ou recidivante, também propiciou o desenvolvimento de ASIL, confirmando o caráter multicêntrico^(32,37,38) das lesões intra-epiteliais, que compartilham provavelmente os mesmos fatores causais, sejam elas genitais ou anais.

Estes resultados sugerem a necessidade de investigação sistemática de lesões intra-epiteliais anais em mulheres portadoras de lesões intra-epiteliais genitais, em especial, aquelas de alto grau e persistentes.

Referências Bibliográficas

1. Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. Br Med J 1993; 306:419-22.
2. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. Danish Med Bull 2002; 3: 194-209.
3. Jemal A, Murray T. Cancer statistic. Cancer J Clin 2003; 53:5-26.
4. Ortholan C, François E, Gérard JP. Lésions préneoplasiques et cancer du canal anal. Bull Cancer 2003; 90:405-11.
5. Vernon SD, Holmes KK, Reeves WC. Human papillomavirus infection and associated disease in person infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995; 21(Suppl 1):121-4.
6. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. Nat Cancer Inst 2001; 93:843-9.
7. Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. CMJA 2003; 169:431-4.

8. Goldie S, Palefsky JM, Workowski K. Anal cancer in HIV infection: to screen or not to screen? *AIDS Clin Care* 2004; 16:53-7.
9. Gérard F, Drouet E, Matuszezak M, Denoyel G, Grimaud JA, Gérard JP. Présence d'ADN de papillomavirus humains dans les cancers du canal anal. *Lyon Chir* 1991; 87:88-9.
10. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJC, Sorensen P, Chris JL, Meijer M. et al. Variant of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999; 59:753-7.
11. Voltz JM, Drobacheff C, Dérancourt C, Coumes-Marquet S, Mougin C, Laurent R. Lésions anogénitales à papillomavirus chez 121 hommes séropositifs pour le HIV. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126:424-9.
12. Frisch M, Glimelius B, Van Den Brule AJC, Wohlfahrt J, Meijer CJLM, Walboomers JMM. et al. Sexually Transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 19:1350-8.
13. Palefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol* 2000; 27:471-9.
14. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Costa M, Greenblat RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in immunodeficiency virus HIV-positive and HIV-negative women. *J infect Dis* 2001; 183:383-91.
15. Palefsky J. Lesions in immunosuppressed patients. *Anais do 21st International Conference & Clinical Workshop Papillomavirus*, Mexico City, 2004. p.61-2 e 25-6.
16. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses-definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York. Springer – Verlag 1994.

17. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RI, Silverberg SG, Wilkins EJ. Classification of tumours. Histological typing of female genital tract tumours. 2nd Ed. Springer Verlag, 1994.
18. Welton ML, Sharkey FE, Kahlemberg MS. The etiology and epidemiology of anal cancer. *Sur Oncol Clin N Am* 2004; 13:263-75.
19. Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, Ochia C, Moss AR, Palefsky JM. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1994; 83:205-11.
20. Hillemanns P, Ellerbrock TV, McPhillips S, Dol P, Alperstein S, Johnson D. et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-seropositive women. *AIDS* 1996; 10:1641-7.
21. Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F. et al. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the canal anal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology* 2001; 120:857-66.
22. Palefsky JM, Gonzales J, Greenblatt R, Hollander H. Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV-disease. *JAMA* 1990, 263:2911-6.
23. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998 177:361-7.

24. Kiviat N, Rompalo A, Bowden R, Galloway D, Holmes KK, Corey L. et al. Anal human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-seropositive and seronegative men. *J Infect Dis* 1990; 162:358-61.
25. Landuyt van H, Mougin C, Drobacheff C, Bernard C, Merle C, Lab M, Laurent R. Lésions anogénitales à papillomavirus chez l'homme infecté ou non par le VIH. *Ann Dermatol Venereol* 1993 120:281-6.
26. Frazer IH, Crapper RM, Medley G, Brown TC, Mackay IR. Association between anorectal dysplasia, human papillomavirus and human immunodeficiency virus infection in homosexual men. *Lancet* 1986; 2:657-60.
27. Caussy D, Goedert JJ, Palefsky J. Interaction of human immunodeficiency and papilloma viruses: association with anal intraepithelial abnormality in homosexual men. *Int J Cancer* 1990; 46:214-9.
28. Holmes F, Borek D, Owen-Kummer M, Hassanein R, Fishback J, Behbehani A. et al. Anal cancer in women. *Gastroenterol* 1988; 95:107-11.
29. Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, Darragh TM, Jay N, Powe K. et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 1999; 8:173-8.
30. Vernon SD, Reeves WC, Clancy KA, Laga M, St Louis M, Gary HE Jr. et al. A longitudinal study of human papillomavirus DNA detection in human immunodeficiency virus type-HIV seropositive and seronegative women. *J Infect Dis* 1994; 169:1108-12.
31. Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. ***Br J Surv*** 2005; 92:277-90.

32. Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet* 1992; 340:1271-3.
33. Melbye M, Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet* 1991; 338:657-9.
34. Pelisse M. Néoplasies intra-épithéliales (VIN) et cancers invasifs de la vulve, In: *La Vulve, de la clinique au traitement*, éditions Med'com, Paris, 2004. p.95-106.
35. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD. et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003; 138:453-9.
36. Beckmann AM, Daling JR, Sherman KJ, Maden C, Miller BA, Coates RJ, et al. Human papillomavirus infection and anal cancer. *Int J Cancer* 1989; 43:1042-9.
37. Stebbing J, Portsmouth S, Fox P, Brock C, Bower M. Multiple human papillomavirus types appear to be a feature of anal not cervical intra-epithelial neoplasia. *AIDS* 2003; 17:2401-5.
38. Bjorge T, Engeland A, Luostarinen T, Mork J, Gislefoss RE, Jellum E. et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2004; 91:226-30.

Tabela 1: Distribuição das pacientes de acordo com as características sociodemográficas

C.Sociodemográficas		GSIL				p-valor
		Positivo - Grupo-estudo		Negativo - Grupo de comparação		
		n	%	n	%	
Idade	< 40	168	79,2	44	20,8	<0,001**
	> 40	43	54,4	36	45,6	
Cor	Branca	188	71,6	74	28,2	0,519
	Não branca	23	79,3	6	20,7	
Escolaridade*	1 e 2	135	78,5	37	21,5	0,009
	3	76	63,9	43	36,1	
Fumo	Negativo	165	71,0	67	28,8	0,374
	Positivo	46	78,0	13	22,0	
Nº de parceiros na vida	Um	32	62,3	19	37,0	0,351
	Dois a cinco	120	73,6	43	26,4	
	Cinco a dez	37	75,5	12	24,5	
	Mais de dez	22	78,6	6	21,4	
Método contraceptivo	Não hormonal ou nada	131	67,9	62	32,1	0,019
	Hormonal	80	81,6	18	18,4	
Drogas ilícitas	Negativo	185	70,9	76	29,1	0,106
	Positivo	26	86,7	4	13,3	
Parceiro usuário habitual de drogas ilícitas	Negativo	168	70,0	72	30,0	0,057
	Positivo	43	84,3	8	15,7	
Paridade	Nenhum	112	76,0	35	23,8	0,315
	1 ou 2	66	70,2	28	29,8	
	3 ou mais	33	66,0	17	34,0	

* Escolaridade 1 e 2 – até segundo grau incompleto. 3 – segundo grau completo ou mais.

** Como houve diferença significativa entre as idades nos dois grupos, essa variável foi ajustada por estratificação e automaticamente se ajustaram também a escolaridade e método contraceptivo

Tabela 2: Distribuição de mulheres com lesão intra-epitelial escamosa anal (ASIL) nos grupos com e sem imunossupressão e com e sem doenças anais benignas não infecciosas

					ASIL		p-valor	RP	IC(RP,95%)
	Presente				Ausente				
	HG		LG		n	%			
	n	%	n	%					
Imunossupressão							0,021	2,20	(0,3; 15,1)
Presente	3	9,7	6	19,4	22	71,0			
Ausente	6	2,3	28	10,8	226	86,9			
DBenignas*							0,486		
Presente	5	5,3	11	11,6	79	83,2			
Ausente	4	2,0	23	11,7	169	86,2			

*DBenignas= Hemorróida, fissura, pólipos ou fístula ao exame clínico

-RP= Razão de prevalência -IC= Intervalo de confiança

-HG= High Grade -LG= Low Grade

Tabela 3: Distribuição de mulheres com lesão intra-epitelial escamosa anal (ASIL) com e sem lesão intra-epitelial escamosa genital (GSIL)

GSIL	ASIL						
	Presente		Ausente		p-valor	RP	IC(RP,95%)
	n	%	n	%			
Presente	41	19,5	170	80,5	< 0,001	8,2	(1,8; 37,7)
Ausente	2	2,5	78	97,5			

-RP= Razão de prevalência
-HG= High Grade

-IC= Intervalo de confiança
-LG= Low Grade

Tabela 4: Frequência de lesão intra-epitelial escamosa anal (ASIL) em pacientes com(n=211) e sem(n=80) lesão intra-epitelial escamosa genital (GSIL)

	ASIL									
	Presente				Ausente		p-valor	RP	IC(RPajust,95%)	
	HG		LG		n	%				
	n	%	n	%						
GSIL										
HG	5	10,9	4	8,7	37	80,4	0,001	8,2	(1,7; 39,5)	
LG	4	2,4	28	17,0	133	80,6		8,1	(1,7; 37,5)	
GC	0	0,0	2	2,5	78	97,5		1		

-GC= Grupo de comparação

-RP=Razão de prevalência ajustada pela idade -IC=Intervalo de confiança

-HG=High Grade

-LG=Low Grade

p-valor calculado pelos testes do qui-quadrado e exato de Fisher

Tabela 5: Distribuição de mulheres com lesão intra-epitelial escamosa anal (ASIL) nos grupos com lesão intra-epitelial escamosa genital (GSIL) recente e persistente

GSIL					ASIL		p-valor	RP	IC(RP,95%)
	Presente				Ausente				
	HG		LG						
	n	%	n	%	n	%			
*Recente	2	1,5	11	8,3	119	90,2	< 0,001	4,2	(0,9; 19,7)
**Persistente	7	8,9	21	26,6	51	64,6		14,8	(3,2; 68,2)
GC	0	0,0	2	2,5	78	97,5		1	

-GC= Grupo de comparação

-RP= Razão de prevalência -IC= Intervalo de confiança

-HG= High Grade -LG= Low Grade

-*GSIL histopatológica diagnosticada no máximo há seis meses.

-**GSIL histopatológica recente com história de persistência ou recidivas há dois anos ou mais.

Tabela 6: Distribuição da lesão intra-epitelial escamosa anal(ASIL) em pacientes portadoras de lesão intra-epitelial escamosa genital(GSIL) no colo ou em outros locais (vagina, vulva e/ou períneo)

	ASIL												
	Presente				Ausente		p-valor	RP	IC(RPajust,95%)				
	HG		LG										
	n	%	n	%		n				%			
GSIL													
Colo	9	100,0	27	79	148	60	0,004	8,3	(1,1; 63,8)				
Outras	0	0,0	5	15	22	9		7,7	(1,0; 59,5)				
GC	0	0,0	2	6	78	31		1					

-GC= Grupo de comparação

-RP= Razão de prevalência ajustada pela idade -IC= Intervalo de confiança

-HG= High Grade

-LG= Low Grade

p-valor calculado pelos testes do qui-quadrado e exato de Fisher