

CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL

PAMELLA INDALECIA MENDONÇA CALABRIA DE ARAÚJO

**ASSOCIAÇÃO DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) AO
CARCINOMA ANAL, UTILIZANDO A CITOLOGIA COMO MÉTODO
DE RASTREAMENTO.**

Recife

2017

CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL

PAMELLA INDALECIA MENDONÇA CALABRIA DE ARAUJO

**ASSOCIAÇÃO DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) AO
CARCINOMA ANAL, UTILIZANDO A CITOLOGIA COMO MÉTODO
DE RASTREAMENTO.**

Monografia apresentada ao Centro de
Capacitação Educacional, como exigência do
Curso de Pós-graduação Lato Sensu em
Citologia Clínica.

Orientador: Esp. Danilo Pontes de Oliveira
Barros.

Recife

2017

A663a Araújo, Pamella Indalecia Mendonça Calabria de

Associação do papiloma vírus humano (HPV) ao carcinoma anal, utilizando a citologia como método de rastreamento / Pamella Indalecia Mendonça Calabria de Araújo. – Recife : Ed. do Autor, 2017.

Orientador: Prof. Esp. Danilo Pontes de Oliveira Barros

Monografia (Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Citologia Clínica) – Instituto de Ensino Superior e Pesquisa, Centro de Capacitação Educacional.

Catálogo na fonte: Sociedade de Amigos da biblioteca pública do Estado de Pernambuco.

PÂMELLA INDALECIA MENDONÇA CALÁBRIA DE ARAÚJO

**ASSOCIAÇÃO DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) AO
CARCINOMA ANAL, UTILIZANDO A CITOLOGIA COMO
MÉTODO DE RASTREAMENTO**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, como exigência do Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Citologia Clínica.

Recife, 19 de outubro de 2017

EXAMINADOR (ES);

Nome: _____

Titulação: _____

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

ÉPIGRAFE

*“Que os vossos esforços desafiem
as impossibilidades, lembrai-vos
de que as grandes coisas do
homem foram conquistadas do
que parecia impossível.”*

Charles Chaplin

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Ariacy e Gerson, pelo apoio e incentivo em meus estudos, mostrando o quanto era importante toda essa trajetória de sabedoria e conhecimento que levamos para toda vida...

A minha irmã Jéssika Izabelly, que de alguma forma sempre demonstrava admiração pela minha escolha nesta área e consequentemente essa reação me fazia ter orgulho de ter escolhido a Citologia.

E a meu noivo Henrique Alves, por estarem sempre ao meu lado, com sua eterna amizade, sábias palavras, companheirismo, cuidado e amor que me fortaleceram em diversos momentos. Além de ser um exemplo pra mim de dedicação.

AGRADECIMENTOS

A Deus que é minha base, quem me sustenta e dá forças para seguir em frente em tudo que necessito.

Aos meus pais Gerson e Ariacy, que estão ao meu lado sempre dedicando todo amor e apoio para que eu alcance minhas conquistas.

A minha irmã Jéssika, que me serve como exemplo em suas lutas, inteligência e amor pelo que faz.

Ao meu Noivo Henrique, que me encoraja em todos os momentos, mostrando que podemos cada vez mais.

Ao meu padrinho Leo, que de forma amorosa como sempre me tratou (filha), foi um grande alicerce para que eu tivesse mais essa conquista.

Ao meu colega de profissão Mário Paulo, que em todos os momentos de forma positiva me incentivou/apoiou a terminar o curso.

Ao meu Orientador e Amigo Danilo pontes, que esteve ao meu lado orientando, ajudando, apoiando desde sempre, com toda paciência, inteligência e amor pelo que faz.

As Amigas Grayce, Thaíza, Juciele, que puderam acompanhar mais essa jornada desde o início e sempre estiveram na torcida.

Aos professores do CCE, que nos mostraram o “outro lado” do mundo, com grande conhecimento e competência que possuem.

E aos colegas de sala pelo companheirismo, amizade, troca de conhecimentos, que me ajudaram bastante a finalizar esta etapa.

RESUMO

O carcinoma Anal (CA) é um tumor raro, cuja incidência é influenciada pelo comportamento sexual e vem aumentando nos últimos anos. É considerada uma neoplasia de crescimento agressivo, com grande capacidade de promover metástases. O objetivo desta pesquisa é descrever a carcinogênese do câncer anal associado ao Papiloma Vírus Humano, utilizando a citologia como método de rastreamento. Esta é uma pesquisa de revisão de literatura com busca nas bases; *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Cochrane e Scientific Electronic Library Online* (SciELO), além de sites de institutos e órgãos de saúde. Foram utilizadas as palavras-chaves: Cancer of the anus, Neoplasm Anus, HPV, génesis del cáncer anal e Cytology. De acordo com o INCA, não temos como prever com exatidão a incidência do CA sendo assim incluído na estatística de câncer do cólon e reto. O Vírus provoca lesões clínicas e subclínicas no ânus que podem evoluir para carcinoma anal. O surgimento desse tipo de tumor ocorre em ambos os sexos, praticantes do sexo anal. A citologia como ferramenta para a avaliação e triagem de alterações na região anal é de extrema importância, pois é um novo instrumento que vem sendo utilizado nos dias de hoje. Anatomicamente, o ânus é bem frágil por não suportar a fricção do ato sexual, sofre fissuras podendo comprometer o esfíncter anal – possui apenas uma camada de células colunares, uma camada de células ciliadas na superfície e células caliciformes. Lesão constante provoca alteração na morfologia das células, o que leva à displasias. Há necessidade de mais conhecimentos sobre esta patologia e sua gênese para que através de estudos experimentais e bibliográficos possamos contribuir como fonte de informações para políticas em saúde e para prevenção, tratamento e controle do HPV, e divulgar a utilização de meios preventivos para evitar tumores anais. Pois nas últimas décadas os casos de CA vêm aumentando e causando um grande transtorno à população mundial.

Palavras- chaves: HPV. Câncer Anal. Carcinogênese. Neoplasias. Citologia

ABSTRACT

Carcinoma Anal (CA) is a rare tumor, whose incidence is influenced by sexual behavior and has been increasing in recent years. An aggressive growth neoplasm invading too with great ability to promote metastasis is considered. The objective of this research is to describe the carcinogenesis of anal cancer associated with Human Papilloma Virus, using cytology as a screening method. This is a literature review of research looking at the grassroots; Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Cochrane and Scientific Electronic Library Online (SciELO), and institutes sites and health agencies. Key-words were used: Cancer of the anus, Neoplasm Anus, HPV, génesis del cancer, anal e cytology. According to the INCA, we can not accurately predict the incidence of CA is therefore included in the statistics of cancer of the colon and rectum. The virus causes clinical and subclinical lesions in the anus that can evolve to anal carcinoma. The emergence of this type of tumor occurs in both sexes, anal sex practitioners. Cytology as a tool for the evaluation and screening of alterations in the anal region is extremely important, since it is a new instrument that is being used nowadays. Anatomically, the anus is very fragile due to not supporting the friction of the sexual act, suffer cracks can compromise the anal sphincter - has only a layer of columnar cells, a layer of hair cells in the surface and goblet cells. This constant lesion causes changes in cell morphology, which leads to increasing dysplasia. There is a need for more knowledge about this pathology and its genesis for experimental studies and bibliographical can contribute as a source of information for health policies and for prevention, treatment and control of HPV, and disseminate the use of preventative means to avoid anal tumors. Because in recent decades CA cases have been increasing and causing a great inconvenience to the world population.

Key-words: HPV. Anal cancer. carcinogenesis. Neoplasm. cytology

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
OBJETIVOS	11
Objetivo geral	11
Objetivos específicos	11
METODOLOGIA	12
REFERENCIAL TEÓRICO	13
Epidemiologia do Carcinoma Anal.....	13
Aspectos anatomo-histológico Anorretal	14
Carcinogênese do Carcinoma Anal: fatores de risco	15
Vírus Papiloma Humano (HPV), Câncer Anal e Citologia	17
Prevenção e diagnóstico do Câncer Anal	24
Tratamento do Câncer Anal.....	27
CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29

INTRODUÇÃO

O carcinoma anal (CA) é um tumor raro, sua incidência é influenciada pelo comportamento sexual e vem crescendo nos últimos anos. Possui grande capacidade de promover metástase e tem crescimento agressivo. No Brasil não há muito conhecimento sobre esse tipo de tumor e as estatísticas nacionais o incluem nas ocorrências de cólon e reto. A estimativa para 2016 no Brasil foi 16.660 novos casos em homens e 17.620 em mulheres (INCA, 2017). O surgimento do CA está associado ao HPV e se origina, em sua maioria, com células que revestem a parede do canal do ânus. Estão relacionados com a carga viral, o tipo de vírus e a interação dele com as células epiteliais do hospedeiro que ocorre por meio de microabrasões ou lesões inflamatórias no epitélio (SANTOS JR, 2007).

O vírus Papiloma Humano (HPV) é uma estrutura que desencadeia infecções do trato genital feminino e masculino, levando a lesões condilomatosas e tumores malignos, classificando-se desta forma, como infecção sexualmente transmissível (IST). Este vírus tem predileção pelas células epiteliais escamosas causando infecções em pessoas de qualquer idade (NADAL, MANZIONE 2006).

O HPV também está envolvido no desenvolvimento de diversos tumores cutâneo-mucosos, cânceres na pele não melanoma, carcinomas genitais e anais, além do câncer cervical uterino. Existem mais de 100 tipos conhecidos de vírus que pertencem à família do HPV, pelo menos 40 tipos atingem a região anal e 13 tipos são capazes de causar lesões malignas, chamados assim de tipo viral oncogênico. Dentre os principais tipos de HPV oncogênicos 16,18, 33 e 35 podem ser encontrados na maioria dos casos de CA (LETO et al, 2011).

O vírus infecta exclusivamente a camada basal do epitélio ou mucosa, após a entrada na célula, o genoma viral é transferido para o núcleo onde acontece a tradução e transcrição. O CA é precedido por lesões denominadas de neoplasias intra-epiteliais anais (NIA) ou displasia anal. Quanto maior o grau de displasia, maior é o risco de evolução da lesão para um câncer. O exame citológico da região anal identifica essas lesões e as classifica em displasia de baixo grau (NIA 1) ou de alto grau (NIA 2 e 3). A citologia como método de

detecção dessas neoplasias intraepiteliais anais, parece ser muito útil. A coleta é realizada de maneira simples e sem causar dor e pode ser junto à coleta cervical. Sua interpretação vai de acordo com a classificação do sistema Bethesda 2001 (PIMENTA et al, 2011).

CA pode em alguns casos aparecer como assintomáticos, portanto devem-se observar os sintomas que se apresentam como: diarreia ou prisão de ventre, desconforto abdominal com gases e cólicas, sangramento durante a evacuação, lesões no ânus, aumento do tamanho dos gânglios linfáticos e incontinência fecal, perda de peso, cansaço, vômito. (INCA, 2017). A detecção precoce do CA deve ser um dos os principais objetivos da atenção básica para evitar ou retardar a progressão para câncer invasivo. Se a lesão tumoral for diagnosticada no estágio inicial, tem-se a possibilidade de cura sem que haja necessidade de cirurgia (PC et al, 2013).

Para os casos de CA a terapêutica evoluiu bastante. As opções de tratamento para lesões anais de alto grau são amplas, uma vez que a falta de conhecimento sobre a progressão para o câncer invasor é existente. As intervenções podem ser de forma cirúrgica e clínico, além de tratamento tópico com podófilo-toxina, imiquimode, interferon, ácido tricloroacético e nitrogênio líquido (CHAVES et al, 2011). Radioterapia que utiliza radiações ionizantes, quimioterapia com uso de medicamentos anticancerígenos e a combinação da quimioterapia e radioterapia. A braquiterapia utiliza fontes de radiação na área do tumor e a colostomia para eliminação das fezes (FRANÇA, et al, 2014).

Deste modo, fica evidente a necessidade de mais conhecimentos sobre esta patologia e sua gênese para que através de estudos experimentais e bibliográficos possamos contribuir como fonte de informações para políticas públicas em saúde e para prevenção, tratamento e controle do HPV, pois nas últimas décadas infecções por HPV vem aumentando e causando um grande transtorno à população mundial. Contudo, o objetivo deste estudo é descrever a correlação da gênese do CA associado ao HPV, utilizando a citologia como método de rastreamento.

OBJETIVOS

Objetivo geral

- Analisar a Associação do papiloma vírus humano (hpv) ao carcinoma anal, utilizando a citologia como método de rastreamento.

Objetivos específicos

- Associar a relação do papilomas vírus humano (hpv) ao surgimento do câncer anal;
- Verificar os métodos e a importância da citologia como meios de rastreamento para o câncer anal.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura com busca aos estudos mais recentes sobre o tema abordado. As bases de consulta utilizadas foram; *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), PubMed; Wiley Online Library, *Cochrane e Scientific Electronic Library Online* (SciELO), além de sites de institutos e órgãos de saúde. Para o levantamento das bibliografias foram utilizadas as palavras-chaves: *HPV, Câncer Anal, Carcinogênese, Neoplasias, Citologia*. Foram escolhidos os artigos publicados entre os anos 2012 a 2017 com inserção de artigos de anos anteriores considerados importantes, nos idiomas português, inglês e espanhol delimitado a humano.

Os artigos foram selecionados a partir de uma leitura prévia dos resumos. Foi realizado um processo de análise com uma leitura exploratória para reconhecimento dos artigos de interesse à pesquisa de forma geral. Quando a leitura dos resumos não foi suficiente para o entendimento do contexto, consultava-se o texto completo para uma melhor compreensão e interpretação do material.

REFERENCIAL TEÓRICO

Epidemiologia do Carcinoma Anal

O CA vem aumentando a incidência nos últimos anos. No Brasil, a evidência desse tipo de tumor não é conhecida com exatidão, as estatísticas nacionais o incluem nas ocorrências de cólon e reto. Entretanto, o processo de surgimento e desenvolvimento do câncer é o mesmo. Porém o CA ocorre no canal e nas bordas externas do ânus, diferente do tumor colorretal que atinge as regiões do cólon e reto – segmentos anteriores do intestino grosso. O tumor do canal anal é mais frequente em mulheres, e os que surgem nas bordas ocorre mais em homens (SOARES et al, 2011) (tabela 1).

Homens			Mulheres		
Localização primária	casos novos	%	Localização primária	casos novos	%
Próstata	61.200	28,6%	Mama Feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%	Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%	Colo do Útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%	Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%	Corpo do Útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%	Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%	Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%	Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%	Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

Tabela 1: Estimativas de incidência de câncer no Brasil para 2016/2017.

Fonte: INCA; 2017

Observando a tabela de acordo com as pesquisas realizadas podemos comparar a incidência da neoplasia maligna no cólon e reto entre homens e mulheres, nos anos de 2016/2017, 16.660 novos casos foram em homens, enquanto 16.340 foram detectados em mulheres, ou seja, apesar do CA ser distinto do câncer do cólon e reto, não tem como prever com exatidão a incidência do CA sendo assim incluído nesta estatística referente à pesquisa do cólon e reto. Após a inoculação do vírus, a partícula permanece restrita à mucosa e epitélio dos genitais e, aparentemente, não se dissemina para outras partes do organismo, sem que haja um trauma local.

Aspectos anatomo-histológico Anorretal

O reto é a porção final do intestino grosso, possui cerca de 20 cm de comprimento, iniciando no centro da pélvis e terminando no ânus. Seus últimos 2 ou 3 cm correspondem ao canal anal. Histologicamente o reto apresenta um revestimento composto de um epitélio glandular e um tecido epitelial estratificado pavimentoso não queratinizado e porções queratinizadas (JUNQUEIRA, 2011). Em sua estrutura encontramos também um tecido muscular que formam esfíncter anal interno e o esfíncter anal externo, que possuem a função de regular a defecação (SOBOTTA, 1995) (figura 1).

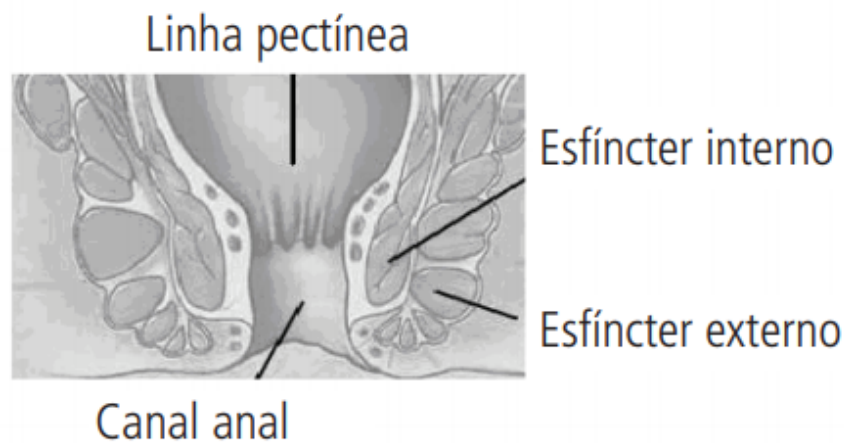


Figura 1: Perfil anatômico da região do reto, canal anal e ânus.

Fonte: A citologia na prevenção do câncer anal; 2011

No epitélio do canal anal que segue da borda do ânus até a linha pectínea, estrutura que também pode ser denominada de linha denteada, por seu formato, ou de linha das válvulas anais, encontramos um epitélio pavimentoso de transição estreita (escamoso e não escamoso). A mucosa abaixo da linha denteada é denominada pécten anal e é rica em terminações nervosas. (Este local passa de um epitélio colunar simples para o epitélio escamoso estratificado não queratinizado, havendo entre eles uma área chamada zona de transformação (ZT) (SANTOS, 2007).

É uma área de intensa atividade mitótica, onde ocorre uma transição ativa do epitélio colunar escamoso através, do processo chamado metaplasia escamosa.

Nas neoplasias que acometem a região anal, a ZT é a porção que apresenta maior possibilidade de progressão das neoplasias para um carcinoma invasivo. Essa região de acordo com a literatura pode ser mais suscetível à infecção viral (FORMIGA et al, 2010).

Carcinogênese do Carcinoma Anal: fatores de risco

O DNA do HPV é detectado em cerca de 80% a 96% das lesões de CA. Surgindo em pessoas acima dos 50 anos de idade com pico de incidência entre 58 e 64 anos (DURÃES e SOUSA, 2010). O agente etiológico mais comum que provoca doenças na região perianal são os 16, 18 e 33 (LETO et al, 2011) (figura 2). Sabe-se que o papilomavírus é um dos agentes importantes para a patogênese da neoplasia do CA – um tumor raro que, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) representa de 1 a 2% de todos os tumores do cólon e de 2 a 4% de todos os tipos de câncer que acometem o intestino grosso.

Localização	Tipos de HPV
Cutânea	1, 4, 41, 48, 60, 63, 65, 76, 77, 88, 95
Mucosa	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 89
Cutânea e ou mucosa	2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62, 78, 91, 94, 101, 103
Cutânea associada à Epidermodisplasia Verruciforme	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20/46*, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 50, 80, 75, 92, 93, 96, 107

Figura 2: classificação dos tipos de HPV de acordo com a localização da lesão que causam.

Fonte: infecção pelo papiloma vírus humano; 2011

Atualmente, a etiologia do CA parece estar bem elucidada quanto à participação HPV. Os fatores de risco são diversos para causar o CA, A infecção pelo HPV é fator necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento do câncer, pois existem outros fatores associados que vêm sendo identificados como; tabagismo, idade acima dos 50 anos, doenças inflamatórias do cólon, imunossupressão outras infecções sexualmente transmissíveis concomitante com

aspectos relacionados à genética. Porém o principal relacionado é a infecção por HPV, geralmente associado à atividade sexual. O preservativo pode fornecer alguma proteção contra a infecção, porém qualquer contato genital é suficiente para a transmissão (CECCATO et al, 2015).

O início da vida sexual precocemente, também pode contribuir para o aparecimento de lesões. Desta forma observa-se um aumento da prevalência das mesmas, causadas pela infecção do vírus HPV. A prática sexual ainda na adolescência torna-se um problema, uma vez que os jovens não possuem discernimento suficiente e se expõem aos riscos existentes, pois, não fazem uso de medidas de prevenção como o de preservativos por exemplo. Tornando-os susceptíveis a outras doenças sexualmente transmissíveis. O fato é que a infecção pode ser disseminada entre essa rede de adolescentes, aumentando o número de pessoas contaminadas (VELOSO et al, 2013).

A idade média no Brasil para a primeira relação sexual é de 15 anos para as mulheres e 14 nos para os homens, o que representa um grande fator de risco para o surgimento de neoplasias uma vez que, é durante a puberdade que ocorre o processo de metaplasia de maneira mais frequente, e com o ato sexual aumenta a probabilidade de ocorrer transformações atípicas na Zona de Transformação (ZT), o que aumenta as chances de alterações celulares anormais (HUGO et al, 2011). O Brasil é um dos líderes mundiais em incidência de HPV (Ministério da Saúde (MS), 2015). Mulheres que apresentam infecções sexualmente transmissíveis tem maior possibilidade de ter câncer do colo do útero e região anal pelo fato de provocar inflamações, esta, aumenta em até cinco vezes mais. Por tanto jovens que iniciaram a vida sexual mais cedo estão mais vulneráveis quando comparado aos que iniciaram com idade mais avançada. Leva-se em consideração também o numero de parceiros durante a vida, o uso de contraceptivos orais, multiparidade e outros (MARTINS et al, 2007).

A doença não se restringe aos praticantes do sexo anal, uma vez que o vírus pode atingir a região perianal a partir da vagina nas mulheres, e da base do escroto, nos homens. Porém é citado como mais um fator de risco o coito anal o que pode propiciar o aumento na incidência de CA em homens e mulheres, neste caso o risco de contaminação passa a ser maior do que o numero de parceiros (FONSECA et al, 2012). O sexo anal receptivo se mostra como o maior responsável pelo surgimento

encontra-se até oito genes (E1 a E8) os genes que codificam as proteínas envolvidas na replicação do HPV. Cerca de dois genes estão localizados na região tardia, os genes E1 e E2 que são responsáveis pela transcrição, maturação e liberação do vírus, E4 são responsáveis pela modificação celular, Já E5, E6, E7 impedem a apoptose da célula. Os dois genes virais principais são o E6 e E7, tendo papel importante na transformação maligna da célula, classificados como oncogênicos, devido a sua capacidade de induzir alterações em células infectadas. Esses genes inibem a função das proteínas supressoras de tumor; p53 e (pRB) (FERRAZ et al, 2012).

A proteína E6 inibe p53 e dessa forma bloqueia a morte programada da célula, enquanto que a inibição da proteína pRB pela proteína E7 impede a parada do ciclo celular, promovendo uma desregulação nos genes limitando a resposta imune do hospedeiro à infecção. A região tardia L codificam as proteínas virais dos capsídeos durante os últimos estágios da replicação, contendo 2 genes, L1 e L2, que codificam proteínas estruturais; principal e secundária do capsídeo viral. A L1 de 55KD de peso molecular é mais abundante e de alta imunogenicidade representando 80% das proteínas da cápsula viral. A proteína L2 é menos abundante, possui peso molecular de 70KD importante para a formação do capsídeo do DNA do vírus. A L2 associada à L1 contribui para a introdução do genoma viral dentro do vírion (LIMA et al,2013).

Todos os tipos de HPV possuem tropismo por células do epitélio escamoso estratificado, mas há variações de afinidade com diferentes sítios anatômicos, tais como; vagina, colo do útero, vulva, pênis, ânus, boca, garganta, brônquios e pulmões. Dentre esta família existem diversos subgrupos. Atualmente são reconhecidos mais de 200 tipos de HPV (RODRIGUES et al, 2009) e divididos em vírus de baixo poder oncogênico tendo como os principais; 3, 6, 11, 41, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 69, 70,71, 72, 81, 83, e 89, responsáveis pelo desenvolvimento de condilomas nas regiões perianal e vaginal, e os de alto risco carcinogênicos são eles os 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56 e 58, 59, 66, 68, 73 e 82. O HPV 16 é o tipo que possui maior prevalência em todas as regiões brasileiras, porém há uma variação em relação aos tipos e regiões. O HPV 18 é o segundo mais prevalente no Norte, Sudeste e Sul, o 31 no Nordeste e 33 no centro do Brasil (OLIVEIRA et al, 2013).

Quando o sistema imunológico não consegue eliminar a infecção, ela se torna persistente induzindo a transformação maligna do epitélio. O HPV através de disfunções na barreira epitelial por formação de microporos penetra a camada celular basal da pele ou mucosa mitoticamente ativa, e dissemina-se. O início da carcinogênese ocorre quando as células da região anal começam a crescer anômalas com multiplicação rápida e desordenada. São necessárias várias mutações genéticas em sequência e persistência do agente agressor para causar dano celular e estrutural (BARATA et. Al, 2013).

Podemos observar os seguintes estágios da contaminação e disseminação viral: primeiro após a penetração no núcleo da célula, o promotor dos genes precoce é ativado. Nas células infectadas o DNA viral replica-se originando cerca de 100 cópias do material genético por célula. No segundo estágio, durante o ciclo celular, ocorre replicação em células filhas que vão migrar para as camadas superiores do epitélio. Nesse estágio, o vírus promove sua proliferação no tecido sem destruir a célula que o abriga. No terceiro estágio, ocorre o aumento da ampliação do genoma viral, paralelo a isso se inicia a produção das proteínas tardias L1 e L2, que são fundamentais na montagem de novos vírus. A liberação dos vírus ocorrerá nos queratinócitos à medida que o epitélio descama (BORSATTO et. al, 2011).

Entretanto, essas transformações podem levar décadas para ocorrer, encontrados nas lesões de maior gravidade como nos carcinomas “in situ” e nas lesões malignas pode assumir a característica de invadir outros tecidos e órgãos, esse processo de invasão é o que torna as células cancerosas. No CA invasivo ocorre a penetração das células tumorais através da circulação linfática e sanguínea respectivamente para os órgãos distantes, num processo chamado de metástase. O período de incubação pode variar entre três semanas a oito meses, podendo passar décadas sem ser descobertos (FIGUEIREDO et al, 2013).

A latência é uma característica desses vírus, podendo aparecer ou reaparecer em qualquer momento da vida. A pessoa pode estar contaminada e ter lesões que só serão notadas com a aplicação de uma solução específica. Existe outras formas de contágio; inoculação através de objetos que alberguem o HPV como toalhas, roupas íntimas, banheiras e vasos sanitários. No entanto, esses casos são bem menos frequentes. Na gestação também pode ocorrer transmissão, se a gestante tem o vírus, o bebê pode adquiri-lo no momento do parto, quando isso ocorre pode causar verrugas no trato respiratório do bebê, o que denomina papilomatose

respiratória. Após a inoculação, o vírus pode permanecer em estado latente por muitos anos, bem como apresentar manifestações clínicas ou subclínicas (CECCATO-JUNIOR et al, 2015).

A expressão clínica mais conhecida da infecção pelo HPV é constituída por lesões na região anogenital, também chamadas de condilomas acuminados, verrugas genitais ou “cristas de galo” que se apresentam como pápulas macias, rosadas e com a aparência de uma couve-flor (CARVALHO et al, 2011). As condições benignas como hemorroidas, fístulas e fissuras não parecem predispor ao câncer. Entretanto, as fissuras podem facilitar o acesso do vírus na camada basal das células epiteliais. O CA é precedido por lesões pré-invasivas denominadas de neoplasias ou displasia anal. Quanto maior o grau de displasia, maior é o risco de evolução para um carcinoma invasivo, podem se originar no canal ou na margem do ânus, podendo chegar até a ZT (LUZ et al, 2014).

A citologia Anal é utilizada como rotina aos doentes que são tratados de condilomas anais, a coleta ocorre com a introdução da escova nesta região em até 4 centímetros a partir da margem anal. É um procedimento que não causa dor ou sangramento, por tanto não há necessidade de anestesia. O uso dos esfregaços anais para a citologia vem sendo realizado com grande eficácia assim como os das coletas cervicais quando a citologia se mostra alterada, os profissionais competentes indicam a realização de colposcopia anal e biopsia assim tendo uma melhor acurácia nos resultados. Este método passa a ser uma forma de rastreamento de lesões precursoras de neoplasias e ate mesmo um guia para tratamento de neoplasias ja confirmadas, causadas pelo HPV. (DUARTE et al,2016).

O câncer anal apresenta semelhança com o câncer cervical no aspecto histológico e na junção entre os tecidos escamoso e glandular onde aparecem as lesões, além de estarem associadas ao HPV. Desta forma as tentativas para fazer a pesquisa precoce das neoplasias anais se dá por meio da citologia que vem sendo utilizada como modelo no rastreamento do câncer do colo do útero (SHRIDHAR et al, 2016). A citologia anal é um método simples que necessita apenas de um rapido treinamento para que se obtenha amostras adequadas e permita a amostragem de uma grande área, causando o minimo de desconforto possível ao paciente. Vale lembrar que por ser uma técnica de rastreamento, não se deve tê-lo como definitivo (MELO, et al,2014).

No ano de 2001 o Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal incluiu itens para a classificação de amostras de citologia anorretal. Apesar das semelhanças a análise citológica para esta região torna-se mais difícil uma vez que há um número grande de camadas anucleadas e grande quantidade de fungos e bactérias que se apresentam no fundo da lâmina além de matéria fecal que dificulta a avaliação do esfregaço. O mesmo é produzido rolando-se o cotonete em torno do seu eixo sobre a parte transparente da lâmina em faixas horizontais preenchendo toda a superfície e depois corada pelo método de Papanicolaou (BARCELLOS et al,2013) (figura 4)

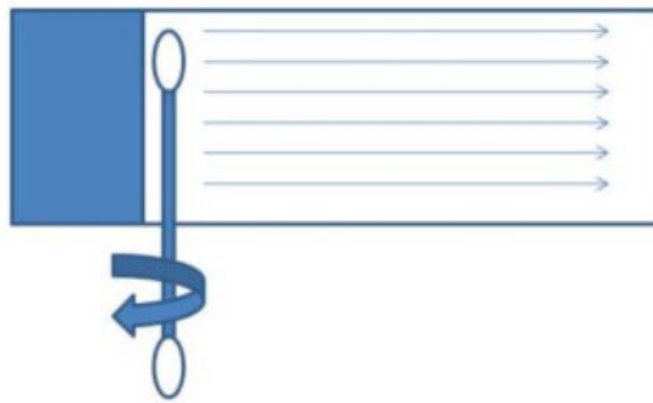


Figura 4: Preparo da lâmina para citologia anal.

Fonte: Chaves et al; 2011

O exame citológico da região anal identifica tais lesões e as classifica em displasia de baixo grau (NIA 1) ou de alto grau (NIA 2 e 3). A NIA é consequência da infecção crônica persistente pelo HPV, considerada (NIA 3) de alto risco e associada à alta carga viral na região perianal. Como exemplo de lesões pré-cancerosas temos a papulose bowenoide, carcinoma “in situ” de células escamosas cutâneas, que ficam restritos na superfície do canal anal – caracterizada pelas múltiplas pápulas pequenas, planas ou aveludada e descamativa, com crescimento lento que pode apresentar pigmentação escurecida de limites bem definidos. Outra condição pode surgir, as lesões se unem formando blocos e ocupando áreas extensas. Quando isso acontece, as lesões chegam a obstruir a vulva e o ânus, denominado assim, condiloma acuminado gigante de Buschke e Lowenstein. Contudo, apenas os HPV não oncogênicos desenvolvem essas características (CHAVES et al, 2011) (figura 5)

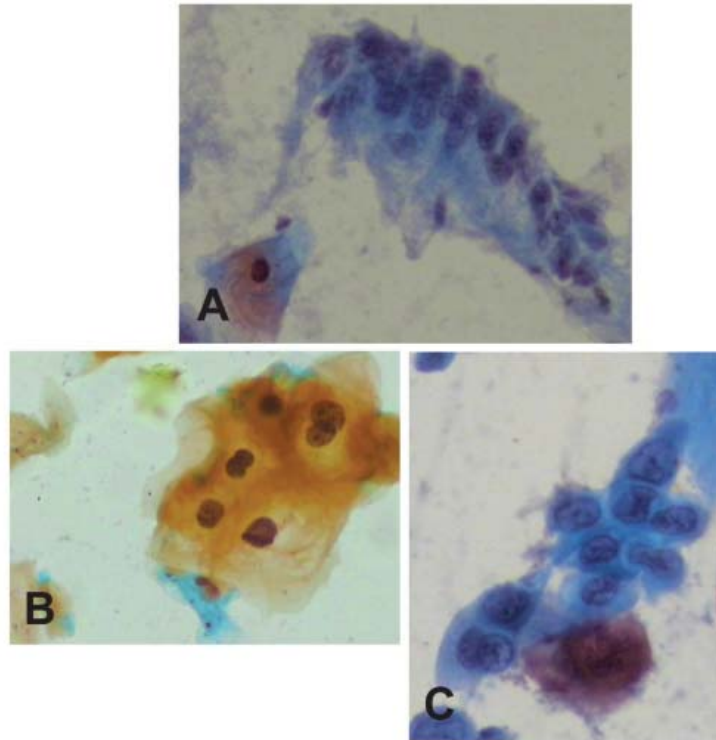


Figura 5: **A** células colunares da zona de transformação anal; **B** lesão intra-epitelial anal de baixo grau; **C** lesão intra-epitelial anal de alto grau.

Fonte: Barcellos et al; 2014

A incidência da papulose bowenoide é maior nos adultos jovens do sexo masculino, considerada NIA 3, a lesão é classificada como precursora do carcinoma espinocelular (CEC) anal. O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células escamosa seguido do adenocarcinoma, melanoma, entre outros com grande potencial invasivo. O carcinoma espinocelular é chamado de carcinoma de células escamosas que representa cerca 85% dos carcinomas anais, é um tumor que se forma nas células que reveste o ânus. O adenocarcinoma surge nas glândulas em torno do ânus da transição entre reto e canal anal e são comuns em pacientes idosos (FORMIGA et al,2011).

Segundo o sistema Bethesda, para que as amostras sejam consideradas adequadas o esfregaço convencional deve ter de 2.000 a 3.000 células escamosas não queratinizadas, que estejam bem preservadas e sem artefatos que escondam os detalhes; para o meio líquido deve-se obter de 1 a 6 células escamosas não queratinizadas por campo; presença de células colunares para indicar que a zona de transformação ano retal foi alcançada; mesmo que a amostra possua apenas células escamosas não queratinizadas ela será considerada satisfatória, porém se tiver

apenas células escamosas queratinizadas, passa a ser uma amostra insatisfatória.

Os critérios morfológicos encontrados para o diagnóstico são análogos aos da citologia cervico-vaginal, difere pois, para citologia anal a presença de coilócitos que caracteriza HPV, não são muito pronunciados mesmo nas lesões de baixo grau embora a binucleação e multinucleação sejam frequentes assim como a queratinização das células, membrana nuclear irregular, hiper cromatismo nuclear, células de paraqueratose (figura 6). Para lesões de alto grau encontra-se células intermediárias profundas com alteração na relação núcleo citoplasma, núcleo com cromatina em grumos, membrana nuclear irregular e as células tende a se apresentar em pequenos grupamentos ou isoladas (GAMBONI e MIZIARA, 2013) (figura 7).

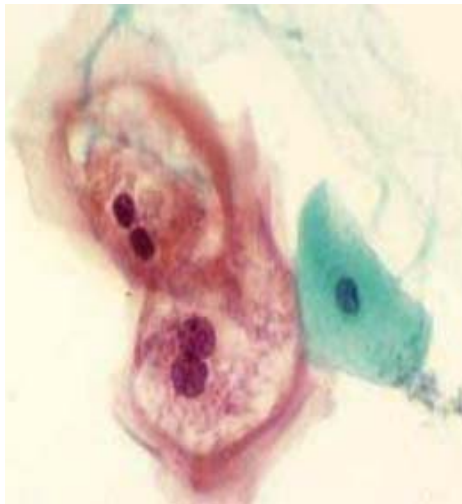


Figura 6: lesão intra-epitelial anal de baixo grau
Fonte: Manual de Citopatologia diagnóstica.



Figura 7: lesão intra-epitelial anal de alto grau

Para as células com características insuficientes para serem interpretadas como uma NIA considera-se como células atípicas que deverão ser classificadas como: Células escamosas atípicas de significado indeterminado- ASC-US (para suspeita de lesões de baixo grau) e ASC-H (para suspeita de lesões de alto grau). Tais características são: núcleos aumentados, porém sem demais características discarióticas, amostras contendo raras células escamosas atípicas, discreto hiper cromatismo com leve aumento da relação núcleo citoplasma, associação com células de paraqueratose, células pequenas e isoladas, irregularidade na distribuição da cromatina do contorno da membrana nuclear e etc (FOX et al, 2005) (figura 8).

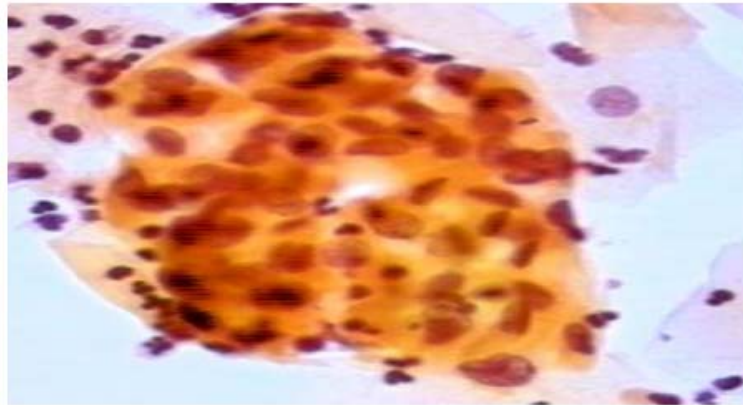


Figura 8: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)

O sexo anal receptivo e sem proteção, evidentemente, é a prática sexual mais arriscada em matéria de transmissão de doenças. O ânus possui inúmeras bactérias, o que leva a infecções no trato vaginal e anal, pois ambos os órgãos estão próximos um do outro. Anatomicamente, o ânus é bem frágil por não suportar a fricção do ato sexual, sofre fissuras e pode comprometer o esfíncter anal – possui apenas uma camada de células colunares, uma camada de células ciliadas na superfície e células caliciformes que produzem muco ceroso com função de proteger o tubo digestivo dos ácidos estomacais e aumentar o atrito dos alimentos. Havendo relação sexual no ânus, o órgão sofre agressão podendo causar lesões e ter sangramentos com penetração de microrganismo, inclusive o vírus do HPV. Essa lesão constante provoca alteração na morfologia das células, o que leva à displasia aumentando a assim, a incidência do CA.

Prevenção e diagnóstico do Câncer Anal

Prevenir o aparecimento do câncer é diminuir as chances de que uma pessoa desenvolva essa doença. A melhor maneira de reduzir o risco é evitar a infecção pelo HPV e prevenindo fatores que propiciem o desarranjo celular. O risco aumenta naqueles que têm relações sexuais com múltiplos parceiros, que praticam sexo anal e sem nenhum tipo de proteção. A infecção pelo HPV mesmo sem quaisquer sintomas pode ser transmitida, por isso, aconselha-se a utilização do preservativo em todas as relações sexuais (KENNE et al,2014).

Mulheres que utilizam preservativos podem reduzir a taxa de infecção genital por HPV cerca de 70% quando usados corretamente. A vacina contra o HPV é uma importante estratégia para a redução dos casos de câncer em mulheres. Estão disponíveis as vacinas; bivalente que fornece proteção contra os subtipos 16 e 18 e a quadrivalente que é mais ampla fornecendo proteção contra quatro subtipos: o 16 e 18, presentes em 70% dos casos de câncer de colo do útero, e o 6 e 11, presentes em 90% dos casos de verrugas anogenitais. A vacina age estimulando a produção de anticorpos específicos para cada tipo de HPV é utilizada apenas para prevenir a infecção por HPV, e não para tratar uma infecção já existente (ZARDO et al,2014).

Estas vacinas são indicadas para serem administrada antes do início da atividade sexual e foi incluída no Calendário Nacional de Vacinação do SUS em março de 2014, tendo como população-alvo as meninas de 09 a 13 anos de idade. A vacina está aprovada para a prevenção do câncer de ânus, verrugas genitais em homens e mulheres, além da prevenção do câncer de útero. O CA mesmo com os cuidados tomados pode surgir, e na maioria dos casos são assintomáticos, contudo, devem ser observados os sintomas que podem surgir sutilmente e apresentar sangramento anal durante a evacuação associado à dor, aumento no número de evacuações, dificuldade para evacuar, sensação de evacuação incompleta e tenesmo. A confirmação da suspeita diagnóstica se faz por meio da entrevista com o paciente e exames proctológico, toque e anoscopia (FERREIRA et al,2015).

Durante o toque, o médico tem uma estimativa aproximada da localização do tumor e tamanho. Mas, a maioria das pessoas é diagnosticada quando os sintomas começam a incomodar sendo assim necessária a confirmação através da colonoscopia ou retossigmoidoscopia para visualização da lesão e histológica por meio da biopsia que revela a natureza do tumor. Na forma latente, a infecção pela presença do HPV é diagnosticada somente com técnicas de biologia molecular, não sendo possível verificar evidências clínicas, citológicas, colposcópicas ou histológicas do vírus. Para os diagnósticos de lesões pré-cancerosas é utilizada citologia anal (NADAL et al,2009).

O método de anoscopia consiste num exame simples, na palpação da região anal, na avaliação do ânus em sua porção externa, canal anal, e parte inferior do reto com o auxílio de um aparelho que permita aumentar a imagem, com um colposcópico, na tentativa de identificar as lesões displásicas, que serão então biopsiadas. No exame de anoscopia de alta resolução são utilizados corantes para

auxiliar na identificação de lesões. O anuscópio deve ser inserido no ânus até alcançar o reto, permitindo a observação detalhada dessas estruturas (COUTINHO et al,2006).

Em seguida é introduzida uma gaze embebida em solução de ácido acético a 4% e retirara-se o anuscópio; após 3 minutos, o anoscopio é reintroduzido e retirado a gaze e então é observado com aumento da imagem de 6 a 70 vezes a "zona de transformação" procurando lesões. São consideradas positivas as áreas que ficam esbranquiçadas quando coradas ao ácido acético, descritas como áreas de aspecto acetobranco produzido pelo efeito citopático do HPV. Essas alterações estão relacionadas à coagulação reversível das proteínas nucleares e citoqueratinas, sendo assim será mais intenso nas áreas de neoplasia intra-epitelial, que apresentam uma maior densidade de células com núcleos (GIMENEZ et al,2011) (figura 9).

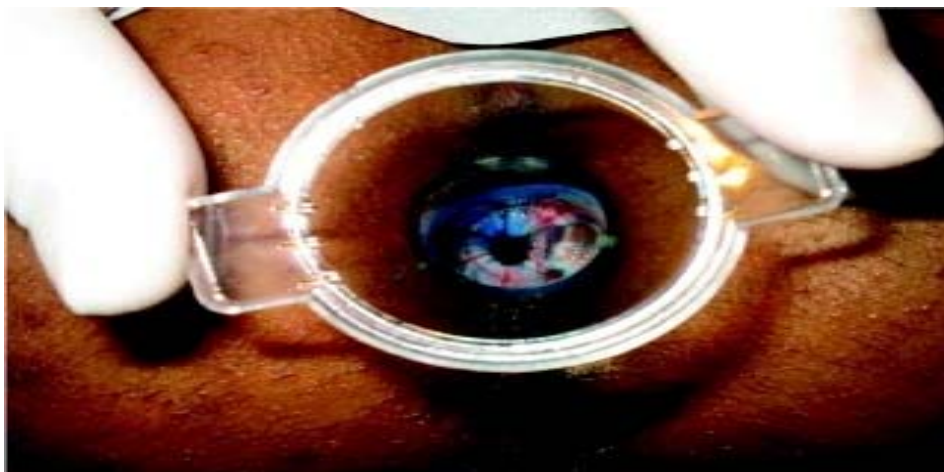


Figura 9: Mostra o exame de anoscopia positivo em infecção pelo HPV na forma subclínica.

Fonte: Magi et al; 2006

O exame anatomopatológico; captura híbrida e PCR são feitos a partir de biópsias dirigidas às verrugas típicas e às áreas coradas ao exame de anoscopia de alta resolução. Consiste na coleta de material nas lesões suspeitas de HPV. Na maioria o tratamento já é realizado ao mesmo tempo (cauterização). Podem ser observados na lâmina de histologia e na de citologia; atipias coilocitóticas caracterizadas por células superficiais com grande cavitação, de um núcleo atípico, sendo comum a binucleação ou multinucleação, cromatina opaca ou granular, sempre hiper cromática, com citoplasma condensado e coloração que varia de eosinofílica a basofílica. Nos exames de biologia molecular identifica-se o grupo a

que pertence o tipo de HPV. Classifica se de alto ou baixo risco o que pode indicar se o portador tem maior ou menor risco de ter uma lesão pré-maligna. O tratamento do CA pode ser dividido em cirúrgico e clínico. Portanto espera-se que com as técnicas de rastreamento possamos reduzir a incidência do carcinoma invasivo pela detecção das lesões pré-malignas (MAGI et al,2006).

Tratamento do Câncer Anal

Na terapia do CA existem imensos avanços no que diz respeito à melhoria dos tratamentos oncológicos. O prognóstico depende do estadiamento do tumor, ele vai descrever aspectos do câncer, como localização, se disseminou e local, e se está afetando as funções de outros órgãos. Conhecer o estágio do tumor ajuda na definição do tipo de tratamento e na recuperação do paciente. O tipo de tratamento principal para combater o CA é uma combinação de radioterapia e de quimioterapia. Eles são associados à cirurgia (antes ou depois) porque aumentam significativamente a chance de cura. Às drogas anticancerígenas atacam pontos específicos do tumor; a radioterapia que utiliza radiações ionizantes para destruir ou inibir o crescimento de células anormais, quimioterapia com uso de medicamentos anticancerígenos para destruir células tumorais tentando reduzir o tumor e combatê-lo (CICOGNA et al, 2010).

A braquiterapia utiliza fontes de radiação na área do tumor sendo essa uma técnica moderna e extremamente eficaz no tratamento dos cânceres. Para pacientes que precisam de cirurgia as técnicas cirúrgicas vão depender do tipo e localização do tumor: como ressecção local que retira apenas o tumor com pequena margem de tecido normal em torno da lesão preservando o esfíncter podendo ser utilizada quando o tumor é pequeno e não se disseminou para os tecidos adjacentes. A ressecção abdominoperineal que é mais extensa e remove o ânus fazendo necessário uma colostomia para eliminação das fezes (FRANCA et al,2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É visto que o câncer anal é um tumor raro, entretanto, sua incidência aumentou nos últimos anos. O HPV provoca lesões clínicas e subclínicas no ânus que podem evoluir para CA invasivo. O surgimento desse tipo de tumor ocorre em praticantes do sexo anal. O ânus passa por agressão e por ser anatomicamente frágil, não suporta a fricção do ato e sofre danos em sua estrutura. A detecção precoce do câncer deve ser os principais objetivos da atenção básica para evitar ou retardar a progressão para câncer invasivo. Com isso, Alguns médicos ginecologistas tem encaminhado pacientes com infecções genitais para realizar exames citológicos da região anal na tentativa de reduzir possíveis neoplasias anais, porém essa medida não é realizada com frequência.

A citologia anal utilizada como rastreamento para essas lesões enfrentam vários obstáculos quando se refere à implementação em programas que auxiliem pacientes com fatores de risco. Há uma carência de dados que de fato exponha como ocorre o tratamento de NIA, o que dificulta na redução do CA e a falta de conhecimento da real dimensão dos problemas que a doença causa, deixando evidente a necessidade de mais informações sobre esta patologia e sua gênese para que através de estudos experimentais e bibliográficos possamos contribuir como fonte de comunicações para políticas públicas em saúde e para prevenção, tratamento e controle do HPV, pois o uso do preservativo só é empregado para prevenção do HIV, fazendo necessário difundir a utilização de meios preventivos para evitar tumores anais. Pois nas últimas décadas os casos de CA vêm aumentando e causando um grande transtorno à população mundial.

REFERÊNCIAS

1. INCA Instituto Nacional de Câncer. Tipos de câncer Colorretal [acesso em 2017 Agosto 7] disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR>>
2. Santos Jr JCM. Câncer Ano-Retal-Cólico - Aspectos Atuais: I – Câncer Anal. *Rev bras. colo-proctol.* 2007;27(2): 219-223
3. Nadal SR, Manzione CR. Papiloma Virus Humano e o Câncer Anal. *Rev bras. coloproctol.* 2006;26(2): 204-207
4. Leto MGP, Santos Jr GF, Porro AM, Tomimori J. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):306-17
5. Pimenta AV, Cândido EB, Lima RA, Porto Filho RM, Capobiango A, Nunes TA, Silva Filho AL. Importância da Infecção Anal pelo HPV em Mulheres. *Rev Femina.* 2011; vol 39. N°2
6. INCA Instituto Nacional de Câncer. Tipos de câncer Colorretal [acesso em 2017 Agosto 7] disponível em <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo-retal/sintomas>>
7. Barata PC, Oliveira SD, Mascarenhas LL, Almeida C, Batarda LV. Tratamento pré-operatório do carcinoma do recto localmente avançado: Capecitabina versus Capox. *Rev. Port. Cir.* 2013 Dez;(27):11-18
8. Chaves EBM, Capp E, Corleta HVE, Folgierini H. A citologia na prevenção do câncer anal. *Rev. FEMINA.* 2011 Nov; vol 39, n 11.
9. Franca CAS, Vieira SL, Carvalho ACP, Bernabe AJS, Penna ABRC. A relação entre PSA nadir de dois anos e recidiva bioquímica no tratamento do câncer de próstata com braquiterapia de semente de iodo-125. *RadiolBras* 2014 Abr ;47(2): 89-93.
10. Soares PC, Ferreira S, Villa LL, Matos D. Identificação do papilomavírus humano em doentes com carcinoma de células escamosas do canal anal e sua relação com o grau de diferenciação celular e estadiamento. *Rev.bras. colo-proctol.* 2011 Mar; 31(1):8-16.
11. INCA Instituto Nacional de Câncer de colo e reto [acesso em 2017 agosto 22] disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR>>
12. Junqueira, LC, Carneiro J; *Histologia Básica: texto/atlas.* 11ed. rio de janeiro Guanabara /Koogan 2011.

13. Sobotta Johannes *atlas de anatomia humana* 20 edição rio de janeiro guanabara/googan 1995.
14. Santos JR JC. Câncer Ano-retó-cólicó- Aspectos Atuais: I- Câncer Anal. *Rev.bras. colo-proctol.* 2007 jun; vol 37. n 2.
15. Formiga FB, Credidio AV, Rosa DL, Assef JC, Fang CB, Capelhuchnik P, Klug WA. Carcinoma epidermóide de canal anal estágio IV: complicações clínicas de doença avançada. *Rev.bras. colo-proctol.* 2010 dez; vol 30. n 4.
16. Durães LC, Sousa JB. Câncer Anal e doenças sexualmente transmissíveis: qual a correlação?. *Rev.col.Bras.Cir* 2010; 37(4): 2656-268.
17. Leto MGP, Santos Júnior GF, Porro AM, Tomimori J. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *An. Bras. Dermatol.* 2011 abri;86(2):306-317
18. INCA Instituto Nacional de Câncer. Tipos de câncer Anal [acesso em 2017 agos 22] disponível em < <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/anal>>
19. Veloso, LC, Silva AC, Silva CLLB. HPV: percepção das portadoras em relação ao diagnóstico da doença. *R Interd.*2013 Out; 6 (4).1-10
20. TODO H, Maier VT, Jansen K, Rodrigues CEG, Cruzeiro ALS, Ores LC, "et al". Fatores associados à idade da primeira relação sexual em jovens: estudo de base populacional. *Cad Saúde Pública.* 2011; 27(11):2207-2214
21. BRASIL,MS Ministério da Saúde portal saúde [acesso em 2017 agosto 23] disponível em< <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/28641-pesquisa-feita-no-brasil-mostra-alta-incidencia-de-hpv-em-homens>>
22. Roteli-Martins CM, Longatto AF, Hammes LS, Derchain SFM, Naud P, Matos JC. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. *RevBrasGinecol Obstet.* 2007 Nov; 29(11):580-7.8
23. Fonseca FV, Tomasich FDS, Jung JE. Neoplasia Intraepitelial Cervical: da Etiopatogenia ao Desempenho da Tecnologia no Rastreio e no Seguimento. *J bras Doenças Sex Transm.* 2012; 24(1):53-61

24. Nahas CSR, Silva-Filho EV, Pollara Wilson M, Nahas SC. Rastreamento de lesões precursoras do carcinoma espino-celular anal em indivíduos portadores do HIV. *ABCD, arq. bras. cir. dig.* . 2011 jun;24(2):168-172.
25. Rodrigues AF, Sousa JA. Papilomavírus humano: prevenção e diagnóstico. *R. Epidemiol. Control. Infec.* 2015 Out/Dez; 2238-3360.
26. Ferraz LC, Santos ABR, Discacciati MG. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. *J Health. Sci. Inst.* 2012; 30(2): 107-11.
27. MUÑOZ, N. et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, Amsterdam, v. 24, n.suppl.3, p. 1-10, ago. 2006.
28. Lima MAP, Silva CGL, Rabenhorst SHB. Papel das proteínas precoces do Papilomavírus Humano na carcinogênese. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2013; 59(4): 565-573.
29. Rodrigues AD, Cantarelli VV, Frontz MA, Pilger DA, Pereira FS. Comparação das técnicas de captura de híbridos e PCR para a detecção de HPV em amostras clínicas. *J Bras Patol Med Lab.* 2009; 45(6)457-462
30. Oliveira GR, Vieira VC, Barral MFM, Dowich V, Soares MA, Conçalves CV, Martinez AMB. Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013; 35(5): 226-32.
31. Barata PC, Oliveira SD, Mascarenhas LL, Almeida C, Batarda LV. Tratamento pré-operatório do carcinoma do recto localmente avançado: Capecitabina versus Capox. *Rev. Port. Cir.* 2013 Dez; (27):11-18
32. Borsatto AZ, Vidal MLB, Rocha RCNP. Vacina contra o HPV e a prevenção do câncer do colo do útero: subsídios para a prática. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2011; 57(1):67-74.
33. Figueirêdo CBM, Alves LDS, Silva CCAR, Soares MFLR, Luz CCM, Figueirêdo TG, Ferreira PA, Neto PJR. Abordagem terapêutica para o Papilomavírus Humano (HPV). *Rev. Bras. Farm.* 2013; 94(1):4-17.
34. Ceccato-Junior BPV, Lopes APC, Nascimento LF, NL Magalhães, Melo VH. Prevalência de infecção cervical por papilomavírus humano e neoplasia intraepitelial cervical em mulheres HIV-positivas e negativas. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2015 Set; 37(4):178-185
35. Carvalho NS, Ferreira AM, Bueno CC. Tremel. HPV infection and intraepithelial lesions from the anal region: how to diagnose?. *Braz J InfectDis* 2011 set ; 15(5): 473-477.

36. Luz NNN, Lustosa IR, Machado KC, Pacheco ACL, Marques MMM, Peron AP, Ferreira PMP. Acadêmicos, a percepção sobre o Papilomavírus humano e sua relação com o câncer cervical. *Semina: Ciências Biológicas e da saúde*, 2014 jul/dez; v.35, n.2 p.91-102
37. Duarte BF, Silva MAB, Germano S, Leonart MSS. Diagnóstico do câncer anal na coinfeção pelo papiloma vírus humano (HPV) e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2016; 75:1710.
38. Shridhar R, Shibata D, Chan E, Thomas CR. Anal cancer: Current standards in care and recent changes in practice. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):139-62.
39. Melo VH, Guimaraes MDC, Rocha GM, Araujo ACL, Carmo RA, Grinsztejn B, et al. Prevalence and risk factors associated with anal intraepithelial neoplasia among HIVpositive men in Brazil. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18(2):128-35.
40. Barcellos LP, Russomano F, Coutinho JRH. Value of conventional cytology in the presence of macroscopic lesions of the anal canal. *J Coloproctol*. 2014;34(1):29-34.
41. Chaves EBM, Capp E, Corleta HVE, Folgierini H. A citologia na prevenção do cancer anal. *Feminina*. 2011 nov ;vol 39; n 11.
42. Formiga FB, CREDIDIO AV, ROSA DL, ASSEF JC, FANG CB, CAPELHUCHNIK P, KLUG WA. Carcinoma epidermoide de canal anal estágio iv: complicações clínicas de doença avançada. *Ver Brás Coloproct*, 2011;30(4):
43. Gamboni M, Miziara EF. Manual de Citopatologia Diagnóstica. São Paulo. Manole Ltda. 2013.
44. Fox PA, Seet JE, Stebbing J, Francis N, Barton SE, Strauss S. et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from na anoscopy clinic. *Sex. Transm. Infect*, v 81, p. 142-146, 2005.
45. Kenne EL, Gassen M, Santos CE, Reis LN, Bullé DJ, Renner JDP. Diagnóstico Molecular de HPV em amostras cervico-vaginais de mulheres que realizam o papanicolaou. *Cinergis*. 2014; 15(4): 201-206.
46. Zardo GP, Farah FP, Mendes FG, Franco CAGS, Molina GVM, Melo GN, Kusma SZ. Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Ciencia e saúde coletiva*. 2014;19(9): 3799-3808.

47. Ferreira GSB, Santos PLG, Cauduro RCF, Arellano CNS. Papilomavírus Humano e a eficácia da vacina profilática para neoplasia intra epitelial cervical. *III simpósio de assistência Farmacêutica*. 2015.
48. Nadal SR, Formiga FB, Manzione CR. Papulosebowenóide: um aspecto clínico da infecção pelo HPV. *Rev bras. colo-proctol*. 2009 Dez 29(4):505-507.
49. Coutinho JRH. Rastreamento de lesões pré-neoplásicas do ânus: citologia anal e anoscopia de alta resolução novas armas para prevenção. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2006 Oct ;33(5): 311-317.
50. Gimenez F, Costa-e-Silva IT, Daumas A, Araújo J, Medeiros SG, Ferreira L. The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in hiv-positive patients. *Arq. Gastroenterol* 2011 June; 48(2): 136-145.
51. Magi JC, Rodrigues MRS, Guerra Geanna MLSR, Costa MC, Costa ACL, Villa LL et al . Resultados do exame anátomo-patológico e "Polymerase Chain Reaction (PCR)" na forma clínica e subclínica da infecção anal pelo Papilomavirus Humano (HPV): estudo em quatro grupos de pacientes. *Rev bras. colo-proctol*. 2006 Dez 26(4): 406-413
52. Cicogna EC, Nascimento LC, Lima RAG. Children and Adolescents with Cancer. experiences with Chemotherapy. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2010 Out 18(5):864-872.
53. Franca CAS, Vieira SL, Carvalho ACP, Bernabe AJS, Penna ABRC. A relação entre PSA nadir de dois anos e recidiva bioquímica no tratamento do câncer de próstata com braquiterapia de semente de iodo-125. *RadiolBras* 2014 Abr ;47(2): 89-93.

ANEXO
DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS

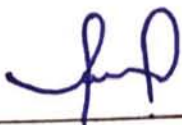
Eu, Pâmella Indalecia Mendonça Calábria de Araújo, portadora do documento de identidade RG 8481699, CPFn° 09594536446, aluna regularmente matriculada no curso de Pós- Graduação Citologia Clínica, do programa de *Lato Sensu* do INESP- Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa, sob o n° CC16010916 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou a legítima autora da monografia cujo título é: **“Associação do Papiloma vírus humano (HPV) ao Carcinoma, utilizando a citologia como método de rastreamento”**, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, 19 de Outubro de 2017



Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo
funcionário da Secretaria da Pós-
Graduação *Lato Sensu*