

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO EM PACIENTES EXPOSTOS AOS FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER ANAL

CABRAL, Larissa Garcia; ROCHA, Márcia Santos da
larissa.g.cabral@gmail.com

Centro de Pós-graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz

Resumo: O câncer anal corresponde à 2% de todos os tumores gastrointestinais, sendo comum em pacientes portadores de HIV e homens que fazem sexo com homens, entre outros. O seu desenvolvimento está intimamente relacionado com infecções por HPV e comportamentos sexuais e sociais de risco. Esse trabalho propõe elencar as principais formas de detecção precoce do câncer anal preconizadas por entidades reconhecidas internacionalmente bem como compará-las às adotadas pelo Brasil, além de demonstrar a relevância da citologia diagnóstica e seus benefícios à pacientes expostos aos fatores de risco. Foi adotada pesquisa bibliográfica de caráter qualitativo de artigos, utilizando os bancos de dados NCBI, LILACS e SCIELO. Analisando os dados encontrados na literatura, pôde-se concluir que existe escassez de estudos referente ao diagnóstico de lesões precursoras do câncer anal e à custo-efetividade da citologia anal. Estudos recentes, abordam a necessidade de se realizar a citologia para triar pacientes expostos ao fatores de risco antes da anuscopia, sendo que a mesma é capaz de reduzir custos ambulatoriais e de internação recorrentes do diagnóstico tardio e possui alta sensibilidade diagnóstica e coleta mais confortável, aumentando a expectativa de vida.

Palavras-chave: Citologia, Anal, HPV, Diagnóstico.

Abstract: Anal cancer accounts for 2% of all gastrointestinal tumors, being common in patients with HIV and men who have sex with men, among others. Its development is closely related to HPV infections and risky sexual and social behaviors. This study proposes to list the main forms of early detection of anal cancer advocated by internationally recognized entities as well as to compare them with those adopted by Brazil, as well as to demonstrate the relevance of diagnostic cytology and its benefits to patients exposed to risk factors. Qualitative bibliographical research of articles was adopted using NCBI, LILACS and SCIELO databases. Analysing the data founded in the literature, it was possible to concluded that there is a shortage of studies regarding the diagnosis of precursors lesions of anal cancer and regarding to the cost-effectiveness of anal cytology. Recent studies address the need to perform cytology to screen patients exposed to risk factors before to anoscopy, being able to reduce outpatient and inpatient costs recorrents of late diagnosis and it has a high diagnostic sensitivity and more comfortable collection, increasing life expectancy.

Keywords: Cytology, Anal, HPV, Diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

O câncer anal é pouco frequente, e corresponde a, aproximadamente, 2% de todos os tumores gastrointestinais, porém, sua incidência tem aumentado consideravelmente entre a população mundial nos últimos 20 anos (OSBORNE *et al*, 2014). É comum entre os pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), homens homossexuais, mulheres com câncer cervical ou vulvar e paciente em tratamento de imunossupressão para impedir rejeição de órgãos (PALEFSKY *et al*, 2011).

Carcinoma de células escamosas, carcinoma transicional (ou basalóide), adenocarcinoma, carcinoma de vilosidades papilares, adenocarcinoma mucinoso são alguns dos tipos histológicos de câncer anal mais encontrados, representando, respectivamente, 47%, 27%, 15%, 3% e 2% do total (GAMI; KUBBA; ZIPRIN, 2014).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA, 2016), esse tipo de câncer acomete o canal e as bordas externas do ânus, porção final do intestino grosso onde estão localizados os esfíncteres anais responsáveis pelo processo de defecação, e as mulheres estão mais susceptíveis à tê-lo. Dentre os possíveis carcinomas encontrados na região, o mais frequente é o carcinoma epidermóide, representando 85% dos casos.

Em 2013, o instituto acima citado estimou a morte de aproximadamente 106 homens e 242 mulheres em decorrência deste câncer. Para o ano de 2016, a estimativa do INCA de novos casos de câncer de colo e reto para homens e mulheres brasileiros foi de 16.660 e 17.620, respectivamente. É recomendado pelo mesmo que, inicialmente, o diagnóstico seja realizado por exame digital anorretal (EDA), e caso seja necessário, utilizar anoscopia e proctoscopia, com posterior complemento por exames de ressonância magnética e/ou ultrassonografia para detectar a extensão da lesão. Porém, nada é dito a respeito do diagnóstico citológico ou de outras medidas precoces de detecção oncológica.

O canal anal é compreendido pela zona colorretal, composta por células colunares típicas da região, por uma junção transicional (JT) onde estão localizadas tanto células escamosas quanto colunares produtoras de muco e hormônios, e, por último, a zona escamosa, repleta de células da mucosa não-queratinizadas e células queratinizadas perianais. Não há certeza de qual região está envolvida diretamente com a patogênese, mas provavelmente seja na JT que as principais alterações neoplásicas ocorram, devido à similaridade com o cérvix uterino (BIBBO; WILBUR, 2014).

De acordo com Gami, Kubba e Ziprin (2014), as alterações neoplásicas precursoras do câncer anal podem ser de baixo ou alto grau, de acordo com as alterações morfológicas das células afetadas. Nas alterações de baixo grau, ocorre somente a replicação do Papiloma Vírus Humano (HPV) presentes em condilomas e nas neoplasias intraepiteliais anais de grau I (NIA I), e as neoplasias intraepiteliais anais de alto-grau (NIA-AG) correspondem as neoplasias intraepiteliais anais de grau II e III (NIA II e III).

A prevalência de NIA-AG em pacientes infectados por HIV é de, no máximo 53%, enquanto a incidência anual de câncer nesta população permeia 46 a 131 casos por 100000 habitantes (SILVERBERG *et al*, 2012 apud TONG *et al*, 2014).

Foi estimado que a progressão de NIA-AG para o câncer propriamente dito em 5 anos é de 10%, mas deve-se atentar para os métodos de erradicação da doença e a relação com os fatores de risco para confirmar esses dados. Mais da metade dos pacientes são diagnosticados com atraso superior a 2 anos ao início das alterações e 44% apresentam disseminação da doença no momento do diagnóstico (LEEDS; FANG, 2016).

Quanto aos sintomas, Sauter *et al* (2016) detectaram que a maioria dos pacientes relatavam a ocorrência de dor, sangramento e mudanças ao se apalparem. Ainda de acordo com os autores, os sintomas mais prevalentes no estágio avançado do câncer anal são a dor ao defecar e, também, a perda de peso.

Após detectado o câncer, o paciente é conduzido a um tratamento, podendo ser baseado em radioterapia, quimioterapia ou cirúrgico (amputação abdominoperineal). No entanto, quanto mais tardio for o diagnóstico, maior a probabilidade de o médico solicitar radioterapia associada à quimioterapia. Em estágios de doença residual ou recorrente o paciente é submetido à cirurgia (GOSHIN *et al*, 2015).

Desta forma, o objetivo deste trabalho é pesquisar em artigos científicos presentes nas bases de dados (NCBI, LILACS e SCIELO) as principais formas de detecção precoce preconizadas por entidades reconhecidas internacionalmente, bem como compará-las às adotadas pelo Brasil, além de demonstrar a relevância da citologia no diagnóstico do câncer anal e seus benefícios à pacientes expostos aos fatores de risco.

1.1 FATORES DE RISCO E O HPV

Práticas sexuais anais, múltiplos parceiros, fístulas anais crônicas, tabagismo e, principalmente, infecção pelo HPV estão relacionados com o surgimento deste tipo de câncer (AGUIAR *et al*, 2014).

Esse vírus foi primeiramente associado ao desenvolvimento do câncer de colo uterino e apresenta afinidade por mucosas, infectando boca, garganta e trato respiratório e ano-genital, e regiões cutâneas, causando verrugas. A maior parte das pessoas que tem contato com o vírus o eliminam, não evoluindo para cânceres. Aproximadamente 40 subtipos virais infectam regiões ano-genitais e de mucosa, e estes são separados em alto e baixo risco, de acordo com a capacidade de gerar lesões benignas ou malignas. Os HPVs mais descritos na literatura são o 16, 18, com maior poder oncogênico, e o 6 e 11, encontrados em verrugas (FERNANDES; ARAUJO; FERNANDES, 2013).

O mesmo apresenta uma estrutura icosaédrica não envelopada, possuindo um DNA de dupla fita circular com aproximadamente 8000 pares de bases e 72 capsômeros contendo 360 moléculas de proteína tardia L1 e número variável de L2 (Figura 1). Essa proteína durante a infecção, se torna apta a se ligar na matriz extracelular, sendo clivada por furinas (DOORBAR *et al*, 2016).

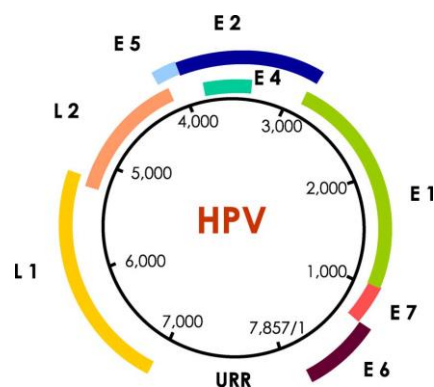


Figura 1 Estrutura esquemática do capsídeo viral do HPV.

Fonte: MUNOZ *et al* (2006)

Com a clivagem de L2, modificações realizadas por um receptor secundário localizado nos queratinócitos basais em associação com a presença de receptores Alfa integrina 6 e fatores de crescimento, permitem a internalização do vírus e a transferência do genoma viral para o núcleo da célula hospedeira. Outras proteínas virais que tem suas funções bem definidas são E6 e E7, pois seu aumento está relacionado com a severidade da neoplasia (DOORBAR *et al*, 2012).

O HIV causa, em seu hospedeiro, a diminuição das células de defesa CD4+ e da imunidade local, o que contribui para a multiplicação do HPV. Com a presença deste, ocorre também o aumento da expressão de E6 e E7 e a diminuição da proteína E2, que possui como função manter o DNA circular do HPV (NAHAS *et al*, 2011).

Em estudo realizado por Zhen Li *et al* (2015) na China, no qual foram incluídos 195 homens HIV positivos que mantinham relações sexuais com parceiros do mesmo sexo, foi constatado que 90% deles estavam infectados por pelo menos um dos 37 genótipos de HPV (6, 11,16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54,55, 56, 57, 58, 59, 61, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83 e 84) analisados por meio de testes de hibridização genética de *swabs* anais e amostras sanguíneas. Foi demonstrado, também, que a maioria foi infectada por HPVs de alto risco, 18 e o 16, ou uma combinação entre eles, o que corrobora com os dados da literatura.

Assim como no câncer de colo uterino, considerando que mais de 70% dos cânceres epidermoides anais são causados pela infecção do HPV, a vacinação é de extrema importância para prevenir seu aparecimento e, também, de NIA-AG. A eficácia da vacina em grupos de alto risco é alta somente em pacientes que ainda não tiveram a primeira relação sexual, porém, essa informação entre casais homossexuais é difícil de ser obtida (SENDAGORTA *et al*, 2011).

A imunização contra o vírus e o uso de preservativo compreendem a prevenção primária e a prevenção secundária é dada pela realização do rastreio de NIA e pelo tratamento de NIA II e III (Figura 2). A agência reguladora dos Estados Unidos *Food and Drug Administration* (FDA) preconizou que apenas a vacina nona-valente contra os HPVS 6,11,16,18,31,33,45,52 e 58 previne o desenvolvimento deste tipo de câncer e também das lesões precursoras. Alguns especialistas tem sugerido que é possível identificar pacientes com citologia anormal triando populações de alto risco (LIMONGES-GONZALEZ; AL-JUBURI, 2016).

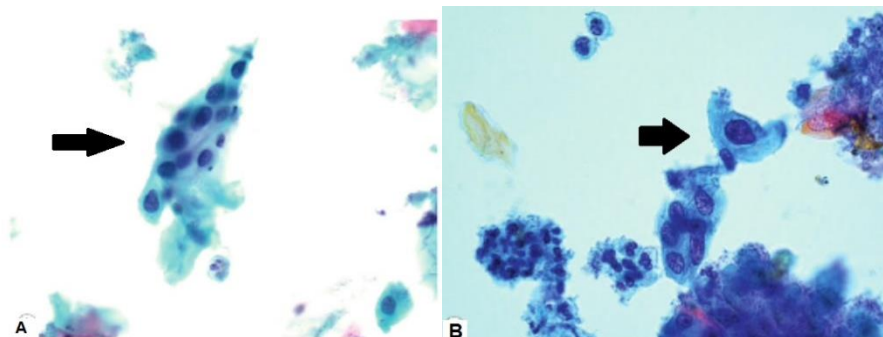


Figura 2 (A) Neoplasia intraepitelial anal classe III (seta) coradas por papanicolau. (B) Citologia anal classificada como Lesão intraepitelial de alto grau, HSIL (seta). Fonte: BIBBO e WILBUR (2014).

1.2 MÉTODOS DE SCREENING E A CITOLOGIA ANAL

Pessoas que possuem maior chance de desenvolver câncer anal devem ser submetidas à um EDA anual, ser encorajadas a realizarem o auto-exame anal em busca de alterações e lesões incomuns, ou realizarem a citologia, de acordo com especialistas estrangeiros (ONG *et al*, 2015). A taxa de sobrevida relativa em 5 anos após o tratamento de pacientes diagnosticados com câncer epidermóide nos estádios I, II, IIIA, IIIB e IV, respectivamente, é de 71%, 64%, 48%, 43% e 21% (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016).

Caso o resultado do exame de citologia indicar anormalidades, o paciente é direcionado à anoscopia de alta resolução, que consiste na utilização de uma luz brilhante sendo introduzida no canal anal e a associação com um colposcópio. Neste mesmo procedimento ocorre a

coloração das possíveis lesões com lugol e vinagre, para auxiliar na coleta da biopsia (MEDFORD; SALIT, 2015).

Por ser um método não invasivo e rápido para detecção de lesões precursoras de diversos tipos de cânceres, a citologia tem também sido proposta para o diagnóstico de NIA-AG. Para este tipo de neoplasia, é realizada uma coleta com uma escova ou *swab*, que é introduzida no canal anal, por movimentos de rotação, em até 4 cm da margem anal. Esse material deve ser depositado em lâminas e fixadas imediatamente com etanol para posterior coloração pela metodologia de Papanicolau (pap), utilizando hematoxilina-eosina (CARVALHO *et al*, 2011).

Como alternativa à citologia anal convencional, pode-se utilizar a citologia em base líquida, reduzindo a contaminação fecal, a secagem ao ar e substituindo o etanol por um líquido fixador. De acordo com o Sistema de Bethesda, a amostra é satisfatória para estudo somente se tiver uma quantidade correspondente de 2000 a 3000 células escamosas nucleadas, não considerando células da zona de transição (MOSCICKI *et al*, 2015) devido a sua presença não se correlacionar significativamente com a detecção histológica de NIA-AG (ROBBERTS *et al*, 2016).

Davis *et al* (2013), com o intuito de analisar como 296 pacientes se comportavam quanto à realização de coleta de espécimes para citologia em comparação à anoscopia e a biopsia em exames de rastreio, elaboraram um estudo. Foram determinadas duas visitas, em que a primeira consistia na coleta com escova para citologia e para o teste molecular de HPV, com posterior anoscopia, e a segunda uma coleta para o teste de HPV e encaminhamento para anoscopia de alta resolução e biopsia. Os pacientes relataram sentir desconforto, quando foram submetidos à anoscopia na primeira visita, mesmo utilizando anestésicos, e sentiram menos desconforto realizando a biopsia na segunda visita. Somente 3 pacientes, no entanto, se sentiram desconfortáveis em fazer a coleta para citologia.

O uso de escova em coleta, com periodicidade anual, tem sido recomendada por especialistas em citologia anal para pacientes HIV-positivos e homens que têm relações sexuais com homens. Em amostras cervicais, a escova consegue coletar 58%-76% a mais de células endocervicais do que o *swab*, no entanto, ainda existem dúvidas quanto à sua eficácia na aplicação em amostras anais (WILEY *et al*, 2013).

Uma das *guidelines* mais utilizadas no tema do câncer, *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), destaca a necessidade de haver mais estudos, no que se refere à utilização do rastreio do câncer anal pela metodologia do pap, visto que seu custo e efetividade relacionados à sobrevida e mortalidade ainda não foram determinados. Entretanto, foi constatado, em estudo realizado por Goldie *et al* (1999), que se aplicado o rastreio com pap anal a cada 2 anos em pacientes no início da doença do HIV, a expectativa de vida com qualidade aumentaria para 2 anos e 7 meses e o custo poupado seria de 13.000 dólares¹ se não fosse realizada nenhuma medida preventiva. O custo poupado poderia aumentar em 3.600 dólares² se o rastreio passasse a ser anual.

Na Inglaterra, os pacientes do sexo masculino, quando são internados, custam aproximadamente 4.562 libras enquanto as mulheres 5.230 libras, anualmente. Já para pacientes ambulatoriais, o custo é de 1.335 e 1.146 libras³, respectivamente. Em se tratando de quimioterapia e radioterapia, os dados são mais alarmantes, chegando à 132.493 e 251.870 libras⁴ anuais para mulheres, e 88.783 e 122.103 libras para homens internados (KEEPING *et al*, 2014).

¹ Conversão de dólares para real: R\$ 40.040*

² R\$ 11.088*

³ R\$ 5.139,75 e R\$ 4.412,10*

⁴ Conversão de libras para reais: R\$ 510.098,05 e 969.699,50.

* Conversões realizadas com câmbio de referência, em fevereiro de 2017.

No âmbito brasileiro, sabe-se que o reembolso do Sistema Único de Saúde (SUS) para a realização do teste de papanicolaou *per capita* no ano de 2006 foi de R\$5,37 (CAETANO *et al*, 2006). Em 2004, o custo do método foi de R\$ 14.586,45, baseando-se em uma pesquisa do INCA, em que participaram 1777 mulheres do Rio de Janeiro para rastreamento do colo uterino. Nesta mesma pesquisa foram comparados os custos de outras técnicas, como a captura híbrida, que se apresentaram superiores à citologia (INCA, 2004).

Recentemente, Soto *et al* (2015) identificaram que no período de 2008 à 2012, houveram 9.881 pacientes internados por neoplasias no país e que o custo médio das internações por paciente para o SUS foi de R\$ 10.881,39 em um ano.

Ao se comparar as modalidades para o rastreamento, nota-se que o teste de Papanicolaou apresenta alta taxa de sensibilidade, quando aplicado sozinho (69% a 93%) ou quando associado ao teste biomolecular de HPV (72%- 96%), e apresenta baixa taxa de especificidade (32-59%). Já para o EDA, não há estudos referente à sua sensibilidade e especificidade (LEEDS; FANG, 2016).

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Analisando os dados encontrados na literatura, pôde-se concluir que existe uma escassez de estudos referentes ao diagnóstico de lesões precursoras do câncer anal tanto para grupo de risco quanto para a população em geral e, também, baixos investimentos públicos brasileiros. Estudos internacionais mais recentes abordam a necessidade de se iniciar a triagem de pacientes com suspeita de lesões utilizando a citologia anal em conjunto com o exame digital anorretal, antes de se realizar a anoscopia. Todavia, no país pratica-se somente o EDA que não possui testes sensibilidade e especificidade conhecidos.

Algumas diretrizes, no entanto, evitam recomendar o uso de triagem de rotina para este tipo de público, alegando a falta de estudos relacionados a custo-efetividade. Sendo assim, ensaios clínicos randomizados têm sido propostos para definir a real importância dos testes de rastreio aos pacientes.

O que não se pode negar é que, há muito tempo vem sendo realizadas pesquisas, como a de Goldie *et al* (1999), na qual fica evidente a importância que a citologia tem sob a qualidade de vida dos pacientes expostos aos fatores de risco, tendo a capacidade de elevar a expectativa de vida em 2 anos e 7 meses e de poupar muitos custos, quando feita bianualmente. Atualmente, dois estudos estão em andamento, o *The study of the prevention of anal Cancer* (SPANAC) e o *The Anal Cancer High-grade squamous intraepithelial neoplasia Outcomes Research* (ANCHOR) *study*, que pretendem avaliar se o rastreio com citologia pelo método de papanicolaou, a anoscopia, entre outros, são realmente eficazes.

Em se pensando no Brasil, ao se implementar anualmente a citologia anal como forma de diagnóstico precoce do câncer, pode-se reduzir os investimentos públicos errôneos injetados no SUS com internações e tratamentos e utilizá-los em outros setores deficientes.

Quando comparada às outras metodologias, até o momento foi comprovada que esta é a mais confortável, no que se refere à coleta do material de acordo com os pacientes e que possui altos índices de sensibilidade diagnóstica.

Para que não haja divergência entre os laudos da citologia e os demais métodos, deve haver maiores cuidados ao se coletar esse tipo de material, visto que, a quantidade necessária

para a realização do método é pequena, e uma das maiores causas de discordâncias diagnósticas se dá pela displicência na coleta da região que represente a lesão.

REFERENCIAS

AGUIAR, M.T.M. et al. Clinicopathological aspects and prevalence of human papillomavirus in anal cancer. **Journal of coloproctology**,2014; 34(2):76-82.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Survival Rates, by Stage of Anal Cancer, 2016. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/analancer/detailedguide/anal-cancer-survival-rates>> Acesso em: 29/10/2016

BIBBO, M.; Wilbur, D. Comprehensive Cytopathology: vulva, vagina and anus. Saunders- e. 4 cap. 11 Part 2 p. 232-235, 2014. Disponível em: < <https://books.google.com.br/books?id=2FPOAwAAQBAJ&pg=PA233&lpg=PA233&dq=columnar+cells+and+epithelial+in+anal+cancer&source=bl&ots=tcxXclWdx5&sig=GW4tO2azho4XKJXuaPpMUxREq3g&hl=ptBR&sa=X&ved=0ahUKEwiXuIjw1YrQAhXHjZAKHf7CSQQ6AEIOzAI#v=onepage&q=columnar%20cells%20and%20epithelial%20in%20anal%20cancer&f=false>> Acesso em: 29/10/2016.

CAETANO, R. et al. Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. **Revista saúde coletiva**, v.16, n.1, p. 99-118, 2006.

CARVALHO, N.S.; FERREIRA, A.M.; BUENO, C.; TREMEL, C. HPV infection and intraepithelial lesions from the anal region: how to diagnose?. **Braz J infect Dis**, Salvador, v.15, n.5, p. 473-477,. 2011.

DAVIS, T.W.; GOLDSTONE, E.E.; CHEN, G. Tolerability of anal dysplasia screening. **Journal of lower genital tract disease**, v.17, n.4, p.404-8, oct, 2013.

DOORBAR, J. et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Rev.med.virol**, v.25, p.2-23, 2016.

DOORBAR, J. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. **Elsevier: Vaccine** 30S; p.55-70,2012.

FERNANDES, V.J.; Araujo, J.M.C.; FERNANDES, T.A.A.M. Biology and natural history of human papillomavirus infection. **Journal of clinical trials**, v.2013, n.5, p.1-12, 2013.

GAMI, B.; KUBBA, F.; ZIPRIN, P. Human papiloma virus and squamous cell carcinoma of the anus. **Clinical medicine insights oncology**, v.8, p.113-119,2014. DOI: 10.4137 / CMO. S13241

GHOSN, M. et al. Anal cancer treatment: current status and future perspectives. **World journal of gastroenterology**, v.21, n.8, p.2294-2340, 2015.

GOLDIE, S.J. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV- Positive men. **JAMA**, v.281, n.19, p. 1822-1829, 1999.

INCA. Estudo Custo-efetividade comparando diferentes estratégias para a detecção precoce do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras. 2004. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1707> Acesso em: 29/10/2016

INCA. Câncer anal. 2016. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/anal>> Acesso em: 29/10/2016

KEEPING, S.T. et al. The Cost of anal câncer in England: retrospective hospital data analysis and Markov model. **BMC public health**, v.14, 1123, 2014. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1123

LEEDS, I.R.; FANG, S.H. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A review. **World Journal of gastrointestinal surgery**, v.8, n.1, p.41-51, Jan, 2016.

LIMONGE-GONZALES, M.; AL-JUBURI. A. Anal intraepithelial neoplasia. Clinical review. **Journal of clinical gastroenterology**. p.1-5, 2016. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000721

MEDFORD, J.R.; SALIT, I.E. Anal cancer and intraepithelial neoplasia: epidemiology, screening and prevention of a sexually transmitted disease. **Canadian medical association journal**, v.187, n.2, p.111-115, 2015.

MOSCICKI, A-B; DARRAGH, T.M.; BERRY-LAWHORN, J.M. et al. Screening for Anal Cancer in Women. **Journal of lower genital tract disease**, v.19, n. 3 0 1, p. 26-41, 2015.

MUNOZ, N. et al. HPV in the etiology of human cancer. **Elsevier.Vaccine**. c. 1 (2006). 1-10.

NAHAS, S.R.; SILVA-FILHO, E.V.; POLLARA, W.M.; NAHAS, S.C. Rastreamento de lesões precursoras do carcinoma espino-celular anal em indivíduos portadores do HIV. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v.24, n.2, p.168-172, 2011.

ONG, J.J.; TEMPLE-SMITH, M.; CHEN; WALKER, S.; GRULICH, A.; HOY, J. et al. Why are we not screening for anal cancer routinely HIV physicians inverted question mark perspectives on anal cancer and its screening in HIV-positive men who have sex with men: a qualitative study. **BMC Public Health**, v.15, n.67, p.1-8, 2015.

OSBORNE, M.C.; MAYKEL, J.; JOHNSON , E.K.; STEELE , S. R. Anal squamous cell carcinoma: An evolution in disease and management. **World Journal of Gastroenterology**, v.20, n.36, p. 13052-13059, 2014.

PALEFSKY, J.M. et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. **The new england journal of medicine**, v.365, n.17, p. 1576-1585, 2011.

ROBERTS, JM; JIN, F et al. Study of the prevention of anal câncer(spnc) Study team.The value of a transformation zone component in anal cytology to detect HSIL. **Cancer cytopathology**, v.124, n.8, p. 596-601, 2016.

SAUTER, M.; Keilholtz, G. et al. Presenting symptoms predict local staging of anal cancer: a retrospective analysis of 86 patients. **BMC Gastroenterology**, v.16, n.46, 2016.

SILVERBERG, M.J. et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. **Clin Infect Dis**, v.54, p.1026–1034, 2012.

SOTO, P.H.T; RAITZ, G.M. et al. Morbidades e custos hospitalares do Sistema Único de Saúde para doenças crônicas. **Rev Rene**, v.16, n.4, p.567-75, 2015.

THE ANAL CANCER HIGHT-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OUTCOMES RESEARCH STUDY. ANCHOR. Disponível em: <<https://anchorstudy.org/about>>. Acesso em: 08/02/2017.

THE STUDY OF THE PREVENTION OF ANAL CANCER. SPANC. Disponível em: <<http://www.nchechersurveys.unsw.edu.au/spanc/>>. Acesso em 08/02/2017.

TONG, W.W.Y.; HILLMAN, R.J.; KELLEHER, A.D.; GRULICH ,A.E.; CARR, A. Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV- infected adults. **HIV Medicine**, v.15, p.65-76, 2014.

WILEY, D.J. et al. Comparison of two anal cytology protocols to predict high-grade anal intraepithelial neoplasia. **J low genit tracts dis**, v.17, n.4, p.414-424, oct , 2013.

ZHEN, Li. et al. Anal human papillomavirus genotyping among HIV-positive men who have sex with men in Xian, China. **Journal pone**, v.10, n.4, 2015.