

DANIELLE AZEVEDO CHACON

A eficácia no rastreamento do câncer anal através da avaliação retrospectiva de resultados de citologia anal relacionados a dados demográficos e infecções virais intercorrentes

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Patologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Irma Seixas Duarte

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Chacon, Danielle Azevedo

A eficácia no rastreamento do câncer anal através da
avaliação retrospectiva de resultados de citologia
anal relacionados a dados demográficos e infecções
virais intercorrentes / Danielle Azevedo Chacon. --
São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Patologia.

Orientadora: Maria Irma Seixas Duarte.

Descritores: 1.Citologia 2.Biologia celular
3.Neoplasias anais 4.Papillomaviridae 5.Gêneros
6.HIV

USP/FM/DBD-144/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico este trabalho, aos meus pais, Lucia e Sidney, que me ofereceram a oportunidade de estudar e por estarem sempre presentes.

Ao meu marido, Renato, que me permitiu levar este sonho até a sua realização plena.

E ao meu filho, Henrique, que me reinventa a cada dia.

Agradecimientos

À Prof.^a Dra. Maria Irma Seixas Duarte, minha orientadora, que me aceitou como sua aluna, dividiu seu conhecimento e acreditou no meu trabalho, permitindo sua conclusão.

Ao estimado prof. Dr. Heitor Franco de Andrade Junior, que me apoiou nesta jornada e sempre me inspirou na busca do meu crescimento profissional e intelectual.

Ao Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves, aos assistentes da Citologia, residentes, funcionários e amigos da Divisão de Anatomia Patológica (DAP) do Hospital das Clínicas da FMUSP, que contribuíram desde a permissão de laudar as citologias anais, no auxílio na preparação das lâminas, até a checagem de cada caso.

Ao secretário da pós-graduação, Thiago Luiz Vieira Rezende, que esteve sempre de prontidão para facilitar todas as questões administrativas.

Às secretárias da Citologia e amigas, Cintia Pedroso e Shirlei Pinheiro, que disponibilizaram de seu tempo para ouvir minha idéias e foram essenciais na compilação dos dados deste trabalho.

À minha querida amiga e secretária da DAP, Lucia Monteiro da Silva, por suas palavras de conforto e incentivo nos momentos mais desafiadores e importantes da minha vida.

Ao proctologista, Dr. Edésio Vieira S. Filho, que colheu as citologias com cuidado e muito critério, contribuindo para os resultados pertinentes.

À Dra. Tathiane Mayumi Anazawa, que me auxiliou nas análises estatísticas e contribuiu de forma brilhante com seu conhecimento demográfico neste estudo.

Aos pacientes, que foram indispensáveis para a execução deste trabalho.

Epígrafe

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos.”

(Marcel Proust)

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

	Resumo	
	Abstract	
1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVO.....	5
2.1	Objetivo geral.....	6
2.2	Objetivos específicos.....	6
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	7
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	11
4.1	Análise estatística.....	19
4.1.1	Definição do padrão citológico.....	19
5	RESULTADOS.....	24
5.1	Análise descritiva dos dados – análise de frequências e porcentagens (Total).....	25
5.2	Análise exploratória dos dados – Citologia com neoplasia maligna (LIEAG e LIEAG, não podendo excluir microinvasão Carcinoma epidermóide invasor).....	34
5.3	Análise exploratória dos dados – Citologia sem alterações e citologia com alterações benignas	37
5.4	Análise exploratória dos dados – Citologia suspeita (ASC-US e ASC-H).....	39
5.5	Análise exploratória dos dados – Lesão intraepitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intraepitelial anal grau I).....	41
5.6	Análise exploratória dos dados – Efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes.....	43
5.7	Análise exploratória dos dados – Inconclusivos.....	44
6	DISCUSSÃO.....	47
7	CONCLUSÃO.....	53
8	REFERÊNCIAS.....	55

Listas

ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASC-H	Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
HIV	human immunodeficiency virus
HPV	human papillomavirus
LIEBG	Lesão Intraepitelial de Baixo Grau
LIEAG	Lesão Intraepitelial de Alto Grau
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

Resumo

Chacon DA. *A eficácia no rastreio do câncer anal através da avaliação retrospectiva de resultados de citologia anal relacionados a dados demográficos e infecções virais intercorrentes* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

O exame de citologia anal coletado com o auxílio de escovas e realizado esfregaço convencional é uma importante ferramenta de triagem de doenças anais, em especial a infecção pelo HPV (Human Papilloma Virus), lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. As diferenças demográficas e o câncer anal tem sido amplamente estudados em países da América do Norte, continente europeu, Oceania e Asia, geralmente em populações específicas como pacientes infectados pelo HIV ou pacientes com comportamento sexual específico (homens que fazem sexo com homens, p.ex.); e com pouco interesse em outros aspectos como gênero e outros grupos de risco. Neste contexto, pretendemos estudar retrospectivamente os resultados de citologia anal de um grande Hospital Escola de São Paulo, procurando descrever a população alvo a ser rastreada e avaliar influências de fatores demográficos, como gênero, idade no diagnóstico e fatores relacionados a infecções intercorrentes como o HPV, este detectado morfológicamente. Os resultados permitirão definir se o poder diagnóstico e de triagem da citologia anal tem o mesmo impacto em nossa região.

Descritores: Citologia, Biologia celular, Neoplasias anais, Papillomaviridae , Gêneros, HIV

Abstract

Chacon DA. *Efficacy in anal cancer screening through retrospective evaluation of anal cytology results related to demographic data and intercurrent viral infections* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

The anal cytology examination collected with cytobrush and carried out a conventional smear is an important screening tool for anal diseases, especially HPV (Human Papilloma Virus) infection, pre-neoplastic and neoplastic lesions. Demographic differences and anal cancer have been extensively studied in countries in North America, Europe, Oceania and Asia, usually in specific populations as HIV-infected patients or patients with specific sexual behavior (men who have sex with men); and with low interest in other aspects such as gender and other at-risk groups. In this context, we intend to retrospectively study the anal cytology results of a large São Paulo School Hospital, trying to describe the target population to be screened and to evaluate influences of demographic factors, such as gender, age at diagnosis and factors related to intercurrent infections such as HPV, which is detected morphologically. The results will allow us to determine whether the diagnostic and screening power of anal cytology has the same impact in our region.

Descriptors: Cytology, Cell Biology, Anus Neoplasms, Papillomaviridae, Gender, HIV

1. Introdução

A citologia foi descrita como uma técnica útil para o diagnóstico de câncer e demais diagnósticos nos últimos dois séculos, perdendo uma pouco de sua importância quando os tecidos passaram a ser incluídos em parafina, e sendo instituída a análise histológica. Em 1941, George N. Papanicolaou retomou o potencial da citologia através do valor diagnóstico que os esfregaços convencionais proporcionavam na detecção de alterações benignas, lesões pré-neoplásicas e da neoplasia cervical.^{1,2} Na época, ele desconhecia o extraordinário potencial deste exame de rastreio na prevenção do câncer cervical, trazendo numerosos benefícios às mulheres, além de diminuir custos para a saúde pública e para a sociedade até a atualidade.³⁻⁶ Com o estabelecimento da importância da citologia cervical, a citologia foi sendo utilizada para a detecção de neoplasia em outros órgãos, como citologia urinária, líquidos e lavados cavitários, lavado brônquico, escovado de vias biliares, entre outros. O exame citológico para o rastreio do câncer anal e de suas lesões precursoras foi implementado na década de 1990, com desempenho semelhante à citologia cervical.^{7,8}

As neoplasias cervical e anal têm características similares em relação a fisiopatologia, embriologia, citologia e histologia. Suas similaridades são: ambos são neoplasias de células escamosas causadas por HPV de alto risco⁹⁻¹¹, a carcinogênese ocorre preferencialmente na junção escamocolunar e suas lesões pré-neoplásicas são semelhantes.¹²

A citologia anal tem sido considerada um exame de triagem na pesquisa de lesões pré-neoplásicas em pacientes com alto risco de

desenvolvimento do carcinoma escamo-colunar.¹³ Em alguns centros diagnósticos, a citologia anal é associada a anoscopia de alta resolução¹⁴, que consiste na visualização da área retal com o auxílio de um anoscópio¹⁵; embora a anoscopia seja considerada um procedimento de difícil realização e necessita de padronização para ser utilizada associada a outros métodos de rastreio, e em alguns pacientes pode necessitar de anestesia geral ou sedação para realizar o procedimento com conforto.¹⁶ Alguns médicos também recomendam complementar o rastreio do câncer anal através do exame digital retal anualmente, mas admitem não fazer isso rotineiramente por não haver referências sobre a eficiência deste exame e porque os pacientes, em sua maioria, relatam trata-se de um exame muito invasivo.¹⁷

Inicialmente, a citologia anal foi realizada com restrições devido a possível contaminação fecal, mas o aprimoramento nas técnicas de coleta e de fixação do material permitiu resultados mais confiáveis. A introdução do método de coleta em meio líquido surgiu também para evitar amostras insatisfatórias, principalmente por contaminantes externos.¹⁸ Este método também permite exames complementares como a pesquisa do HPV através de testes moleculares. Alguns autores defendem a utilização destes testes para rastreio primário do câncer anal, abdicando a necessidade da citologia^{19,20}, no entanto, trata-se de um exame dispendioso, não sendo disponível para todos os pacientes, principalmente em países em desenvolvimento, e sua especificidade é significativamente menor.²¹

O câncer anal pode ser localmente invasivo, ou apresentar metástase para linfonodos regionais e em órgãos distantes,^{22,23} exigindo tratamentos

cirúrgicos agressivos e onerosos. Desse modo, o programa de rastreio citológico para o câncer anal tem como objetivo principal detectar lesões precursoras, principalmente lesões intraepiteliais de baixo grau (LIEBG) e lesões intraepiteliais de alto grau (LIEAG).

Poucas pesquisas na América do Sul relacionam os gêneros à prevalência do câncer anal, sendo que os dados sobre a infecção pelo HPV, lesões pré-neoplásicas e neoplásicas na citologia anal são mais estudados no gênero masculino, e limitados nos estudos em mulheres.²⁴⁻²⁷ Assim, na maioria dos países, os programas de rastreio para carcinoma anal são parciais, contemplando grupos de risco muito específicos.²⁸

Portanto, a citologia anal é um método de rastreio simples e acessível para detectar lesões pré-neoplásicas e não é difícil para um citopatologista experiente reconhecer essas lesões²⁸, no entanto, a coleta não é instituída como rotina nos exames proctológicos pela ausência formal de programas de rastreamento nacionais ou internacionais.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Estudar retrospectivamente os arquivos de resultados de citologia anal de um grande Hospital Escola de São Paulo, correlacionando o diagnóstico à gênero e idade dos pacientes, e observar a evolução dos diagnósticos ao longo dos anos no período de tempo estabelecido no estudo.

2.2 Objetivos Específicos

1. Obter os dados informatizados dos exames de citologia anal realizados no Serviço de Citopatologia da Divisão de Anatomia Patológica do HCFMUSP entre 01 de julho de 2006 até 31 de dezembro de 2013.
2. Desenvolver gráficos e tabelas contendo os resultados citológicos dos exames, seguindo o Sistema Bethesda 2001, relacionados ao tempo de coleta e confiabilidade dos resultados.
3. Avaliar a distribuição dos diagnósticos de acordo com dados demográficos de idade e gênero no período determinado no estudo.
4. Avaliar a distribuição dos diagnósticos citológicos de infecções intercorrentes virais em especial HPV e vírus Herpes e correlacionar com os diagnósticos de neoplasia maligna.

3. Revisão da Literatura

O câncer anal, segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), é uma doença rara, representada por 1 a 2% dos tumores do cólon, e 2 a 4% dos que acometem o intestino grosso; sendo o carcinoma epidermóide, o mais comum deles (85% dos casos). Em 2013, ocorreram 348 mortes por esta neoplasia, acometendo mais mulheres (242) que homens (106).²⁹ Na Sociedade Americana de Câncer (American Cancer Society), o câncer anal também é descrito como uma neoplasia rara, superada pelos cânceres de cólon e reto. A estimativa para o ano de 2019 é de 8.300 novos casos, sendo 5.530 pacientes do gênero feminino e 2.770 do gênero masculino. E os casos de morte estimados são: 1.280 pacientes, destes, 760 mulheres e 520 homens.³⁰

Nos anos 70, o câncer anal mostrava-se uma doença incomum na população. Entre os anos 1973 e 1979, a incidência de câncer anal era maior entre os homens do que entre as mulheres (1,06/100.000 comparada com 1,39/100.000). Enquanto, no período de 1994 a 2000, esses números se equipararam para homens e mulheres (2,04/100.000 e 2,06/100.000).³¹

Na década de 1980, foi descoberto o HPV, vírus muito frequente e altamente transmissível,³² além de ser o responsável não apenas pelos casos de câncer cervical, mas também das neoplasias de vulva, vagina, pênis, ânus e cabeça e pescoço.^{33,34} E no ânus, quando presente, sua transmissão ocorre exclusivamente por contato sexual.

Também são de conhecimento científico, mais de 150 tipos destes vírus, divididos em dois grupos: alto risco e baixo risco; sendo as lesões intraepiteliais

anais causadas particularmente por infecção do vírus HPV de alto risco dos tipos 16 e 18.³⁵

Cerca de 80% da população apresenta a infecção transitória e consegue eliminar o vírus espontaneamente; enquanto 20% tem infecção persistente e são estes vírus, os responsáveis pela evolução até o câncer anal.

O canal anal é a porção terminal e inferior do intestino grosso, e pode ser classificado de duas maneiras: canal anal anatômico (da linha pectinada até o ânus) e canal anal cirúrgico (da linha anorretal até o ânus). Ele mede cerca de 3,0 a 4,0 cm de comprimento e é circundado pelos músculos esfíncteres interno e externo do ânus. Do ponto de vista histológico, o canal anal apresenta a linha pectinada, ou também denominada como zona de transição, que indica a junção do epitélio cilíndrico simples e o epitélio escamoso estratificado.³⁶ Nesta zona de transição, que as lesões intraepiteliais surgem devido a sua intensa atividade celular.

Na porção inferior do canal anal, isto é, na borda anal, encontra-se a transição do epitélio escamoso estratificado não queratinizado (mucosa) para o epitélio escamoso estratificado queratinizado (pele).

O tratamento do câncer anal é determinado pelo estadiamento da doença e consiste em ressecção cirúrgica do tumor, podendo ou não estar associada a quimioterapia e/ou radioterapia. Geralmente é muito eficaz, e muitos pacientes podem ser curados, no entanto, a injúria anatômica ou funcional que permanece depois do tratamento, pode acarretar dificuldades para o indivíduo afetado.³¹

Ao longo dos anos, o número de novos casos de câncer anal tem crescido na população americana, sendo mais raro em pacientes com idade inferior a 35 anos e mais frequente em pacientes com idade próxima aos 60 anos. Também, notou-se que o risco de desenvolver o câncer anal é de 1 em 500 pacientes, e este risco é maior na população feminina e nos grupos de risco, como pacientes acometidos por SIDA, ou outras doenças que comprometam o sistema imune, ou pacientes com comportamento sexual de risco.³¹

4. Material e Métodos

Este estudo foi realizado através da análise retrospectiva dos exames de citologia anal enviados no período de 01 de julho de 2006 a 31 de dezembro de 2013, para a Divisão de Anatomia Patológica (DAP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), sob responsabilidade da Dra. Danielle Azevedo Chacon ou dos demais citopatologistas do grupo.

Para a análise dos dados, foram definidos critérios de inclusão e exclusão pré-analíticos e analíticos.

Os critérios de inclusão pré-analíticos compreendem em:

- a- Formulário de solicitação do exame preenchido corretamente (nome, idade, gênero, número do Registro Geral do Hospital das Clínicas [RGHC], clínica solicitante e dados clínicos do paciente, e carimbo e assinatura do médico solicitante);
- b- Lâmina não danificada;
- c- Tubo de transporte da lâminas identificado externamente com a etiqueta do paciente e contendo uma lâmina imersa em solução de álcool 96%;
- d- Lâmina identificada com as iniciais do paciente;

E os critérios de exclusão pré-analíticos foram:

- a- Ausência ou erro na identificação da lâmina, tubo de transporte ou formulário;
- b- Ausência de solução fixadora no tubo de transporte da lâmina;
- c- Lâmina danificada ou ausente no tubo de transporte da lâmina;

d- Lâmina fixada com outro material ou invés da solução de álcool 96%.

Os critérios de inclusão analíticos utilizados foram:

- a- Ter uma citologia anal definida como satisfatória (presença de 8.000 a 12.000 células epiteliais escamosas bem preservadas e bem visualizadas, e 10 células colunares e/ou glandulares bem preservadas, isoladas ou em agrupamentos);
- b- A citologia ter ocorrido entre 01 de julho de 2006 até 31 de dezembro de 2013;
- c- O laudo ter sido definido por um citopatologista do grupo de Citopatologia da DAP.

E os critérios de exclusão analíticos seguidos foram:

- a- Ausência de material celular ou hipocelularidade analisável em mais de 10% do esfregaço;
- b- Presença de sangue em mais de 75% do esfregaço;
- c- Presença de piócitos em mais de 75% do esfregaço;
- d- Artefatos de dessecação em mais de 75% do esfregaço;
- e- Presença de contaminantes externos em mais de 75% do esfregaço;
- f- Intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço.

Sendo 3.270, o total de casos analisados, no período de julho de 2006 a dezembro de 2013.

E de acordo com estes critérios, excluíram-se 364 casos.

A coleta da citologia anal ocorreu logo após a inspeção da região perianal e anteriormente ao toque retal, a fim de obter-se uma amostra adequada e evitar a contaminação do material por gel anestésico. O paciente era orientado a posicionar-se de decúbito lateral esquerdo, e inseria-se uma escova citológica com cerdas de Nylon não lubrificada através do ânus até atingir a parede do reto, aproximadamente 3,0 a 4,0 cm de profundidade, para assegurar a amostragem de células da junção escamocolunar (Figura 1). Imediatamente, faz-se um movimento rotatório do tipo helicoidal com a escova, com duração de 10 segundos, aplicando-se uma leve pressão sobre a parede da cavidade anal, e por fim, retirando-a lentamente. As células coletadas eram transferidas para a lâmina, devidamente identificada com as iniciais do paciente (Figura 2) girando a escova com ligeira pressão sobre o vidro, evitando artefatos de esmagamento ou intensas sobreposições celulares (Figura 3). A lâmina é submersa em solução de álcool 96% para a fixação celular (Figura 4), o frasco é identificado com a etiqueta do paciente (Figura 5) e enviada para a recepção da DAP, para o registro, processamento e coloração do material pelo método de Papanicolaou.

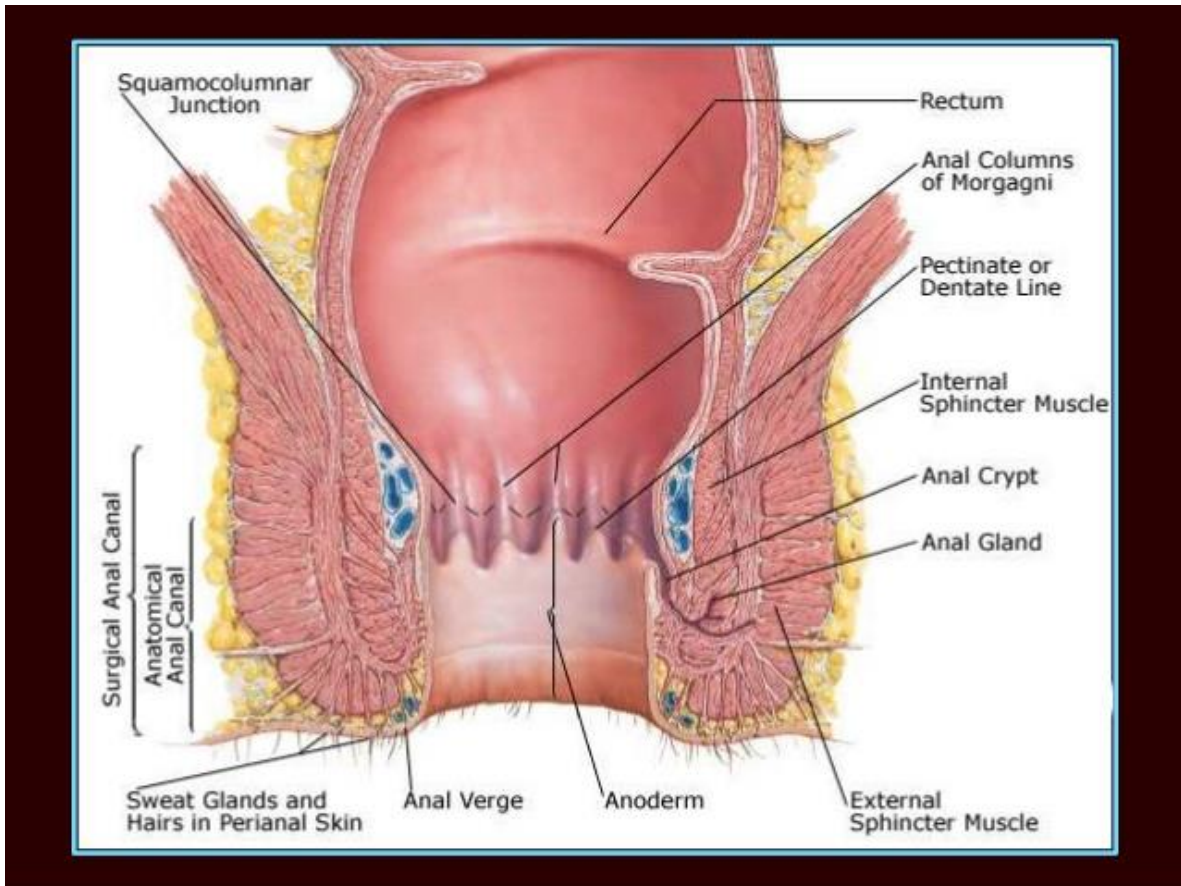


Figura 1: Anatomia do canal anal. (Netter et al.)

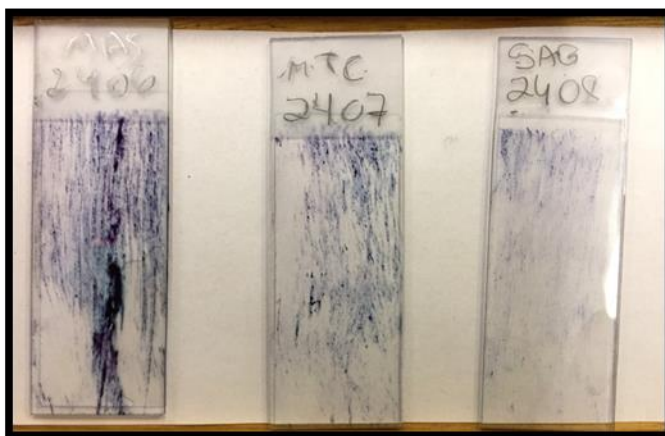


Figura 2: Lâminas identificadas com as iniciais dos pacientes.



Figura 3: Transferência das células coletadas através da escova para a lâmina.

(http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1808-52102011000200008&script=sci_arttext)



Figura 4: Lâmina corretamente fixada, imersa na solução de álcool 96%.



Figura 5: Frasco devidamente identificado com a etiqueta do paciente.

A coloração pelo método de Papanicolaou compreende os seguintes processos: lavagem da lâmina em água corrente por cinco minutos, seguido de dois banhos de álcool 96%, submersão da lâmina na solução Tricromo EA por trinta segundos, quatro banhos em álcool absoluto e quatro banhos no xilol. Em seguida, utilizou-se resina para fixação da lamínula sobre o material colocado nas lâminas, finalizando sua montagem.

Após este processo, a lâmina é analisada por um citopatologista com o auxílio de um microscópio óptico, o laudo é digitado pela secretária do setor e por último, o médico revisa o laudo e o assina eletronicamente.

Os casos foram separados respeitando os gêneros (masculino e feminino), seus padrões citológicos, segundo o Sistema Bethesda 2001, períodos divididos em anos e faixas etárias definidas pelos autores.

Também, optou-se por agrupar alguns diagnósticos, para melhor análise dos dados. Assim, as categorias determinadas foram:

- a) Citologia sem alterações e citologias com alterações benignas: Dentro dos limites da normalidade, no material examinado, Inflamação, Reparação e Metaplasia escamosa imatura;
- b) Citologia suspeita: Células escamosas atípicas, de significado indeterminado (ASC-US) e Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ASC-H);
- c) Inconclusivos: Insatisfatória devido a material acelular ou hipocelular em mais de 10% do esfregaço, Insatisfatória devido a artefatos de dessecação em mais de 75% do esfregaço, Insatisfatória devido a contaminantes externos em mais de 75% do esfregaço, Insatisfatória devido à intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço e Insatisfatória devido a sangue em mais de 75% do esfregaço;
- d) Lesão intraepitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intraepitelial anal grau I) [LIEBG];
- e) Citologia com neoplasia maligna: Lesão intraepitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intraepiteliais anais grau II e III) [LIEAG] e

Lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão
Carcinoma epidermóide invasor;

- f) Efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes.

4.1 Análise estatística

A análise estatística foi feita utilizando o programa SPSS para associação entre variáveis ou determinação de freqüências. Todas as análises entre os anos foram realizadas utilizando o teste ANOVA ou Kruskal-Wallis, verificando a ausência de homogeneidade de variância. A comparação de freqüências foi realizada por testes como qui quadrado ou teste exato de Fisher, de acordo com as variáveis de cada teste. A significância foi considerada quando a probabilidade de igualdade foi menor que 0,05 ($p < 0,05$) com uma potência de 90%.

4.1.1 Definição do padrão citológico

Todas as lâminas foram analisadas de acordo com os critérios e as definições do Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal 2001 – terceira edição, seguindo o protocolo de rotina, que consiste na observação destas nos aumentos de 100X e 200X para rastreio, e havendo células duvidosas, as lâminas

foram analisadas no aumento de 400X para confirmação. As lâminas foram observadas e confirmadas por um citopatologista experiente. O protocolo analítico foi padronizado para oito classes citológicas e os exemplos são mostrados na Figura 6, de acordo com as breves descrições abaixo: A: **Padrão Dentro dos limites da normalidade, no material examinado** (Figura 6-A e B) que consiste na presença células escamosas, colunares e escamas córneas preservadas e sem alterações, na maioria dos campos, com ausência ou escassa quantidade de contaminantes externos, ou evidência de coleta inadequada. B: **Padrão Inflamação** (Figura 6-C), consiste em células escamosas com núcleos arredondados, discretamente aumentados (medindo de 1 e ½ até 2 vezes a área normal do tamanho do núcleo de uma célula escamosa intermediária normal) com a membrana nuclear bem marcada e nucléolo evidente. Tais núcleos podem ter uma clara clivagem citoplasmática circunferencial, ocasionando um pseudo "halo" perinuclear. Também pode ser observada binucleação ou multinucleação. C. **Padrão Reparação/Regeneração** (Figura 6-D) caracterizado por células escamosas com citoplasma distinto, preservação da polaridade nuclear, e hiper cromasia moderada com cromatina regularmente distribuída, dispostas em agrupamentos coesos e planos. D. **Padrão Metaplasia escamosa imatura** (Figura 6-E) caracterizado por células escamosas com núcleos densos, redondos ou ovalados e discretamente aumentados, com citoplasma orangiofílico, dispostas em agrupamentos coesos e planos. E. **Efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes** (Figura 6-F) identificado por núcleos homogêneos e de

aparência vítrea ("vidro fosco"). A membrana nuclear é densa resultante da marginalização periférica da cromatina. A multinucleação é comum, com núcleos sobrepostos. As inclusões intranucleares eosinofílicas podem estar presentes. F.

Lesão intraepitelial de baixo grau [LIEBG] (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intraepitelial anal grau I) (Figura 6-G, H e I) apresentam

células escamosas com aumento nuclear (3 vezes a área do núcleo de uma células escamosas intermediária, que mede aproximadamente 8 micrômetros) acompanhadas por variação no tamanho e ligeiras irregularidades na forma e no contorno, às vezes hipercromáticos, com cromatina uniformemente granular ou coilócitos. Aumento da relação núcleo/citoplasma, binucleação ou multinucleação podem estar presentes, e a borda citoplasmática é distinta. Os coilócitos clássicos são espaços perinucleares amplos e bem definidos, com bordas densas, no citoplasma. G. **Lesão intraepitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intraepiteliais anais grau II e III) [LIEAG]** (Figura 6-J e K) com células

escamosas apresentando escasso citoplasma e núcleos aumentados, resultando em alta relação núcleo/citoplasma. Hipercromasia, distribuição irregular da cromatina, e irregularidade do contorno da membrana nuclear são todos mais severos do que na LIEBG. Arquiteturalmente, as células são dispostas em dois padrões: células individuais distintas, ou agrupamentos coesos com bordas celulares indistintas (blocos semelhantes a sincícios). H. **Células escamosas atípicas, de significado indeterminado (ASC-US)** (Figura 6-L), apresenta células escamosas com aumento nuclear (2 ½ a 3 vezes o tamanho da área do

núcleo de uma célula escamosa intermediária), hipercromasia discreta e distribuição irregular de cromatina. Os nucléolos estão ausentes, a relação núcleo/citoplasma é ligeiramente aumentada, com citoplasma claro e abundante. I.

Lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão

Carcinoma epidermóide invasor (Figura 6-M e N) apresenta células escamosas similares ao da LIEBG, contudo altamente pleomórficas com núcleo hipercromático e citoplasma escasso, nucléolo evidente e distribuição de cromatina irregular. No fundo, pode-se observar material necrótico, ou seja um precipitado granular com detritos nucleares, numerosas células inflamatórias e hemácias denominado "diátese tumoral". Algumas células escamosas são alongadas e fusiformes ("células em fibra"), com citoplasma eosinofílico, com pequenos núcleos hipercromáticos e irregulares, o que sugere a microinvasão. J.

Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial

escamosa de alto grau (ASC-H) (Figura 6-O), apresenta células escamosas com aumento nuclear moderado (1 ½ a 2 ½ vezes maiores do que o núcleo de uma célula intermediária), formas nucleares atípicas, hipercromasia, membrana irregular e cromatina finamente granular dispersa de forma uniforme. A relação núcleo/citoplasma é maior que a observada no ASC-US, e as células atípicas estão dispostas isoladamente ou agrupadas em blocos coesos.

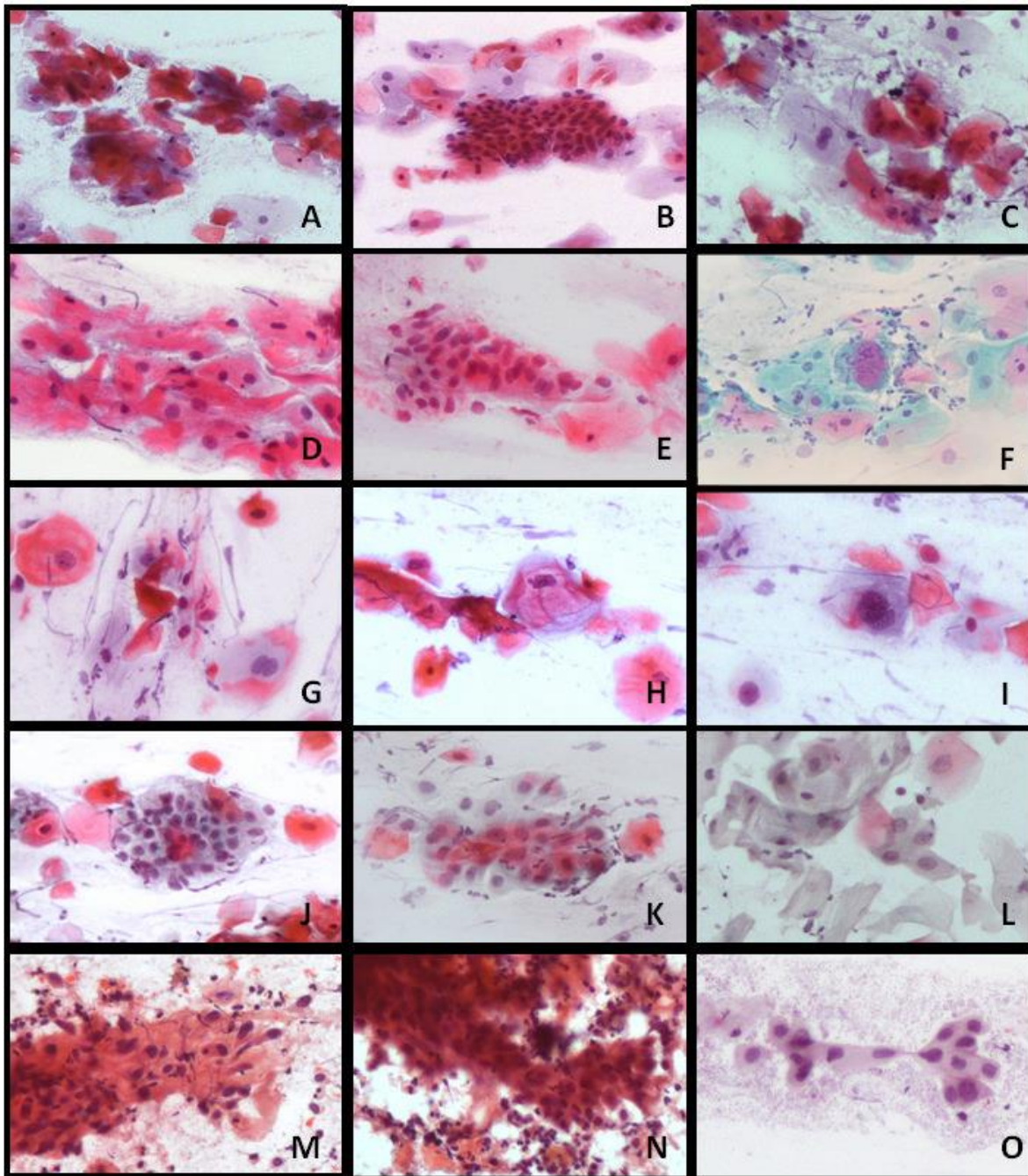


Figura 6: Esfregaços convencionais. A: Células escamosas superficiais e intermediárias sem atipias. B: Epitélio colunar sem atipias C: Inflamação. D: Reparação/regeneração. E: Metaplasia escamosa imatura. F: Alterações do vírus Herpes. G, H,I: LIEBG (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intraepitelial anal grau I) . J,K: LIEAG. L: ASC-US. M,N: LIEAG, não podendo excluir microinvasão Carcinoma epidermóide invasor. O: ASC-H.

5. Resultados

Foram avaliados 3.270 esfregaços convencionais de citologia anal, provenientes do período de 01 de julho de 2006 a 31 de dezembro de 2013, e de acordo com os critérios analíticos de exclusão, excluíram-se 364 casos.

5.1 Análise descritiva dos dados – análise de frequências e porcentagens (Total)

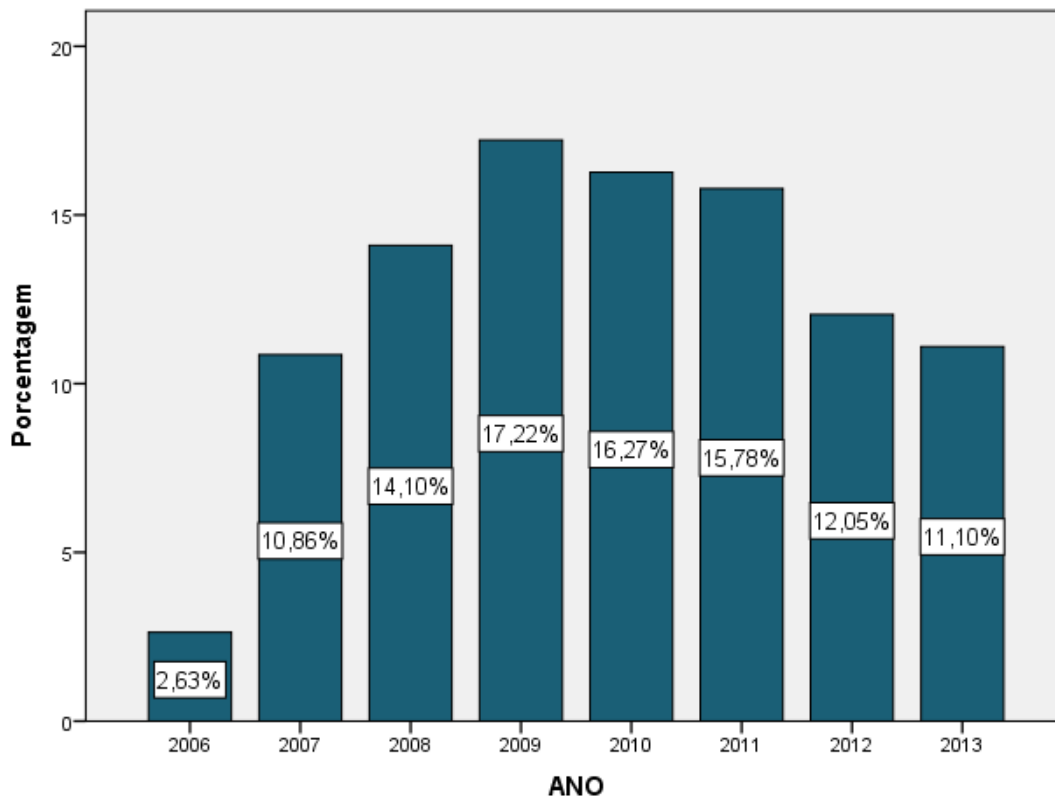
A Tabela 1, mostra um aumento na coleta de citologias anais a partir do ano de 2006; sendo 2009, o ano com maior número de exames colhidos.

Tabela 1. Frequência e porcentagem dos diagnósticos, por ano. Período 2006 a 2013.

	Frequência	Porcentagem
2006	86	2,63
2007	355	10,86
2008	461	14,10
2009	563	17,22
2010	532	16,27
2011	516	15,78
2012	394	12,05
2013	363	11,10
Total	3270	100,00

No Gráfico 1, observa-se uma queda no número de exames a partir do ano de 2010 até 2013, que se manteve similar ao ano de 2007.

Gráfico 1. Frequência e porcentagem dos diagnósticos, por ano. Período 2006 a 2013.



O diagnóstico de Inflamação, representado por 768 casos, foi o mais frequente no período do estudo, seguido pelo diagnóstico de LIEBG, com 680 casos; como observado na Tabela 2.

Tabela 2. Frequência e porcentagem das doenças diagnosticadas. Período 2006 a 2013.

	Frequência	Porcentagem
Inflamação	768	23,49
Lesão intraepitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intraepitelial anal grau I)[LIEBG]	680	20,80
Dentro dos limites da normalidade, no material examinado	656	20,06
Escamosas, possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	571	17,46
Insatisfatória devido a material acelular ou hipocelular em mais de 10% do esfregaço	147	4,50
Insatisfatória devido a artefatos de dessecamento em mais de 75% do esfregaço	123	3,76
Insatisfatória devido a contaminantes externos em mais de 75% do esfregaço	89	2,72
Reparação	70	2,14
Lesão intraepitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intraepiteliais anais graus II e III) [LIEAG]	62	1,90
Metaplasia escamosa imatura	38	1,16
Escamosas, não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H)	37	1,13
Efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes	17	0,52
Lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão Carcinoma epidermóide invasor	7	0,21
Insatisfatória devido à intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço	4	0,12
Insatisfatória devido a sangue em mais de 75% do esfregaço	1	0,03
Total	3270	100,00

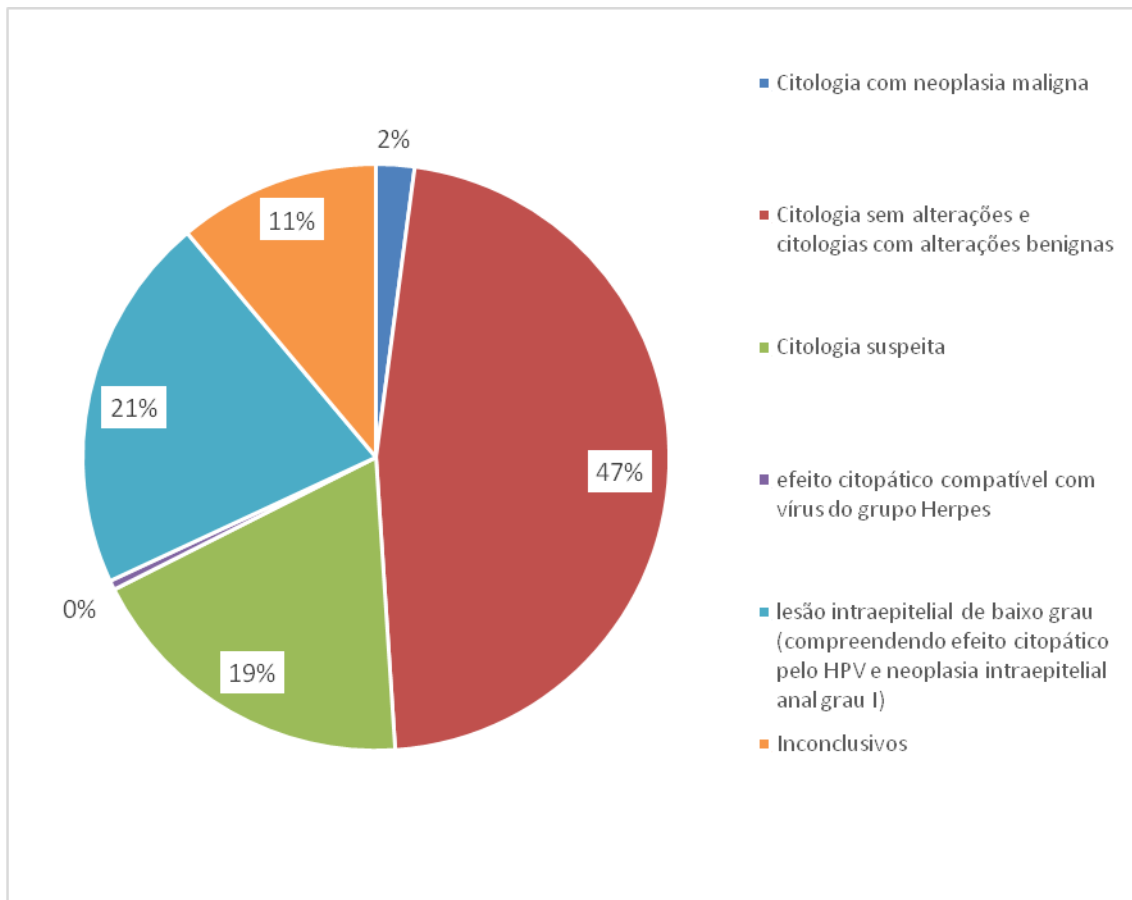
Na Tabela 3, os casos de LIEAG e LIEAG não podendo excluir microinvasão Carcinoma epidermóide invasor, compreendem em 69 casos, as citologias suspeitas (ASC-US e ASC-H) são representadas por 608 casos e os casos de infecção pelo vírus Herpes, foram identificados em 17 esfregaços.

Tabela 3. Frequência e porcentagem das doenças diagnosticadas, por categorias de análise. Período 2006 a 2013.

	Frequência	Porcentagem
Citologia sem alterações e citologias com alterações benignas	1532	46,85
Lesão intraepitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intraepitelial anal grau I) [LIEBG]	680	20,80
Citologia suspeita (ASC-US e ASC-H)	608	18,59
Inconclusivos	364	11,13
Citologia com neoplasia maligna	69	2,11
Efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes	17	0,52
Total	3270	100,00

Quarenta e sete por cento dos pacientes, apresentaram Citologia sem alterações ou com alterações benignas (Gráfico 2).

Gráfico 2. Frequência e porcentagem das doenças diagnosticadas, por categorias de análise. Período 2006 a 2013.



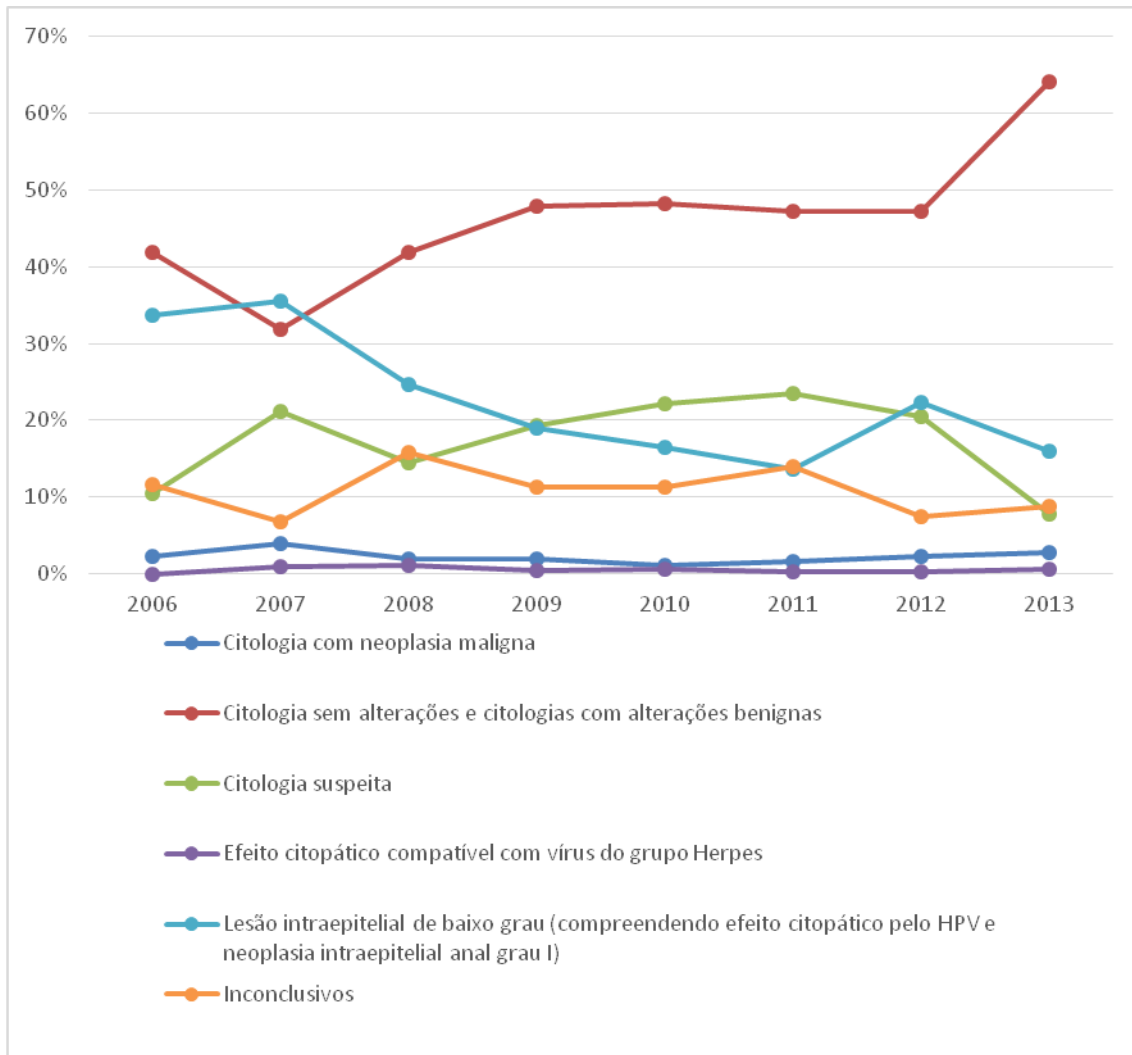
De maneira evolutiva, observam-se três picos de crescimento das Citologias com neoplasia maligna na Tabela 4 e no Gráfico 3, nos anos de 2007, 2009 e 2013. Enquanto que, nota-se uma queda no número de diagnóstico de Citologia suspeita nestes mesmos anos.

E no período do estudo, o número de casos inconclusivos atingiu seu número máximo de 73 casos no ano de 2008 e seguiu com queda até o ano de 2013, representado por 8,82% dos casos.

Tabela 4. Evolução dos diagnósticos no período de 2006 a 2013, segundo as doenças.

		ANO							
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Citologia com neoplasia maligna	N	2	14	9	11	6	8	9	10
	%	2,33%	3,94%	1,95%	1,95%	1,13%	1,55%	2,28%	2,75%
Citologia sem alterações e citologias com alterações benignas	N	36	113	193	270	257	244	186	233
	%	41,86%	31,83%	41,87%	47,96%	48,31%	47,29%	47,21%	64,19%
Citologia suspeita (ASC-US e ASC-H)	N	9	75	67	109	118	121	81	28
	%	10,47%	21,13%	14,53%	19,36%	22,18%	23,45%	20,56%	7,71%
efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes	N	0	3	5	2	3	1	1	2
	%	0,00%	0,85%	1,08%	0,36%	0,56%	0,19%	0,25%	0,55%
lesão intraepitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intraepitelial anal grau I)	N	29	126	114	107	88	70	88	58
	%	33,72%	35,49%	24,73%	19,01%	16,54%	13,57%	22,34%	15,98%
Inconclusivos	N	10	24	73	64	60	72	29	32
	%	11,63%	6,76%	15,84%	11,37%	11,28%	13,95%	7,36%	8,82%
Total		86	355	461	563	532	516	394	363

Gráfico 3. Evolução dos diagnósticos no período de 2006 a 2013, segundo as doenças.

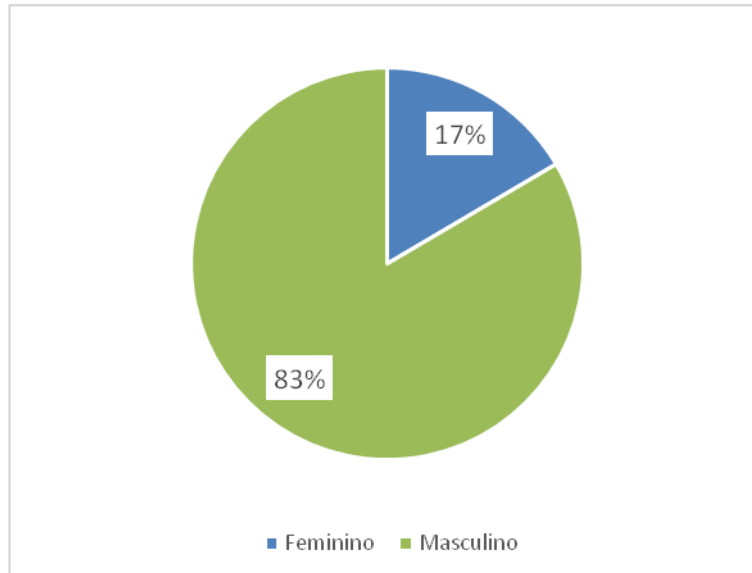


Analisando as citologias pelo critério de gênero, a Tabela 5 e o Gráfico 4, mostram que o gênero masculino foi mais estudado que o feminino neste período, sendo o gênero masculino representado por 2.730 casos, e somente 16,51%, o gênero feminino.

Tabela 5. Frequência e porcentagem dos pacientes diagnosticados, segundo gênero. Período 2006 a 2013.

	Frequência	Porcentagem
Feminino	540	16,51
Masculino	2730	83,49
Total	3270	100,00

Gráfico 4. Frequência e porcentagem dos pacientes diagnosticados, segundo gênero. Período 2006 a 2013.

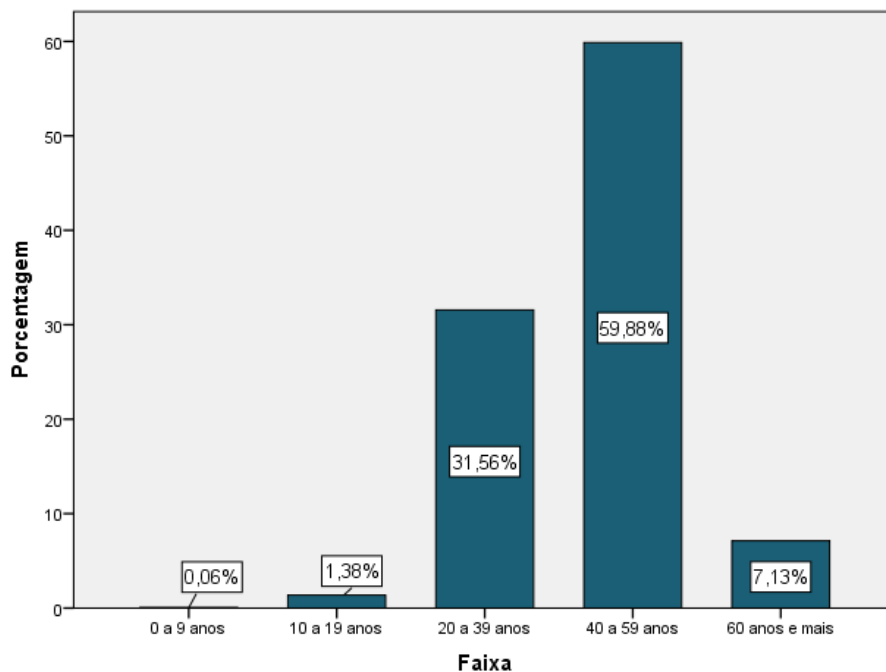


De acordo com o critério de faixa etária, a Tabela 6 e o Gráfico 5, mostram um maior número de pacientes, 2.990 casos (91,44%), com idade entre 20 e 59 anos.

Tabela 6. Frequência e porcentagem dos pacientes diagnosticados, segundo faixas etárias. Período 2006 a 2013.

	Frequência	Porcentagem
0 a 9 anos	2	0,06
10 a 19 anos	45	1,38
20 a 39 anos	1032	31,56
40 a 59 anos	1958	59,88
60 anos e mais	233	7,13
Total	3270	100,00

Gráfico 5. Frequência e porcentagem dos pacientes diagnosticados, segundo faixas etárias. Período 2006 a 2013.



5.2 Análise exploratória dos dados – Citologia com neoplasia maligna (LIEAG e LIEAG, não podendo excluir microinvasão Carcinoma epidermóide invasor)

As neoplasias malignas foram diagnosticadas em 69 esfregaços (2,11%) [Tabela 7], em pacientes com idade média de 43 anos, atingindo igualmente os gêneros feminino (1,85%) e masculino (2,16%). (Tabela 8 e Gráfico 6)

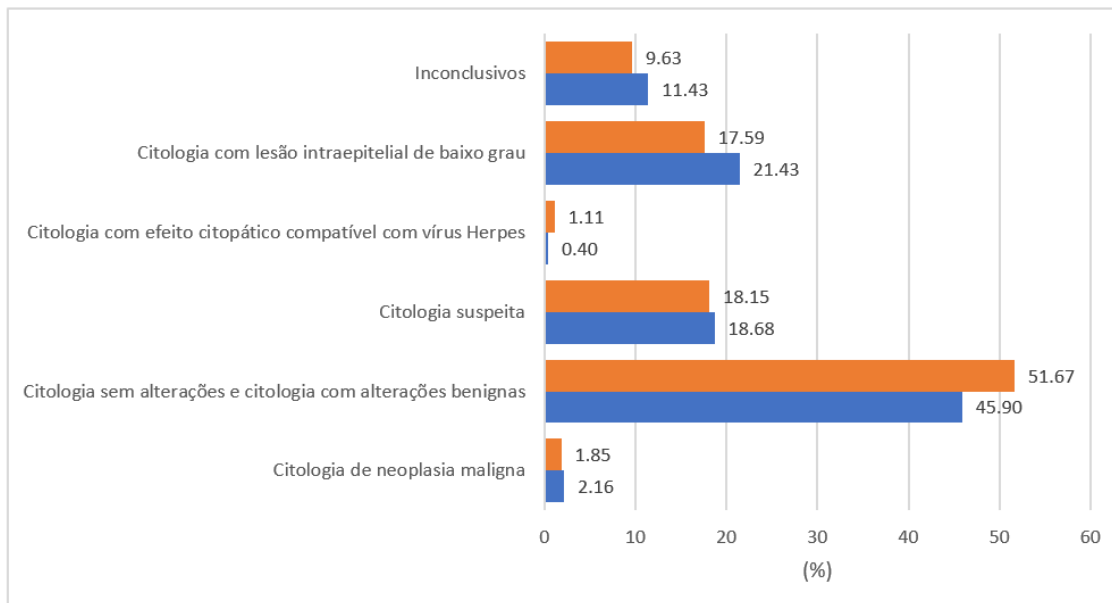
Tabela 7. Frequência e porcentagem dos diagnósticos de citologia com neoplasia maligna, segundo sexo dos pacientes, por ano. Período de 2006 a 2013.

		SEXO		Total
		Feminino	Masculino	
2006	N	0	2	2
	%	0,0%	100,0%	100,0%
2007	N	3	11	14
	%	21,4%	78,6%	100,0%
2008	N	0	9	9
	%	0,0%	100,0%	100,0%
2009	N	1	10	11
	%	9,1%	90,9%	100,0%
2010	N	0	6	6
	%	0,0%	100,0%	100,0%
2011	N	2	6	8
	%	25,0%	75,0%	100,0%
2012	N	2	7	9
	%	22,2%	77,8%	100,0%
2013	N	2	8	10
	%	20,0%	80,0%	100,0%
Total	N	10	59	69
	%	14,5%	85,5%	100,0%

Tabela 8. Frequência e porcentagem das doenças diagnosticadas, por categorias de análise, por gênero. Período 2006 a 2013.

	Homens		Mulheres	
	N	%	N	%
Citologia de neoplasia maligna	59	2,16	10	1,85
Citologia sem alterações e citologia com alterações benignas	1253	45,90	279	51,67
Citologia suspeita	510	18,68	98	18,15
Citologia com efeito citopático compatível com vírus Herpes	11	0,40	6	1,11
Citologia com lesão intraepitelial de baixo grau	585	21,43	95	17,59
Inconclusivos	312	11,43	52	9,63
Total	2730	100,00	540	100,00

Gráfico 6. Frequência e porcentagem das doenças diagnosticadas, por categorias de análise, por gênero. Período 2006 a 2013.



Tanto as mulheres quanto os homens, têm maior número de diagnóstico de neoplasia maligna na mesma faixa etária (40 a 59 anos), conforme descrito na Tabela 9.

Tabela 9. Frequência e porcentagem dos diagnósticos de citologia com neoplasia maligna, segundo sexo e faixa etária dos pacientes, por ano. Período de 2006 a 2013.

		Feminino					Masculino				
		0 a 9	10 a	20 a	40 a	60	0 a 9	10 a	20 a	40 a	60
		anos	19	39	59	anos	anos	19	39	59	anos
			anos	anos	anos	e		anos	anos	anos	e
						mais					mais
2006	N	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	50%	50%	0%
2007	N	0	0	1	2	0	0	0	3	8	0
	%	0%	0%	33%	18%	0%	0%	0%	27%	73%	0%
2008	N	0	0	0	0	0	0	0	3	4	2
	%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	33%	44%	22%
2009	N	0	0	1	0	0	0	0	3	6	1
	%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	30%	60%	10%
2010	N	0	0	0	0	0	0	0	2	4	0
	%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	33%	67%	0%
2011	N	0	0	1	1	0	0	0	2	4	0
	%	0%	0%	50%	50%	0%	0%	0%	33%	67%	0%
2012	N	0	1	0	1	0	0	1	1	3	2
	%	0%	50%	0%	50%	0%	0%	14%	14%	43%	29%
2013	N	0	0	0	2	0	0	0	4	4	0
	%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	50%	50%	0%
Total		0	1	3	6	0	0	1	19	34	5

5.3 Análise exploratória dos dados – Citologia sem alterações e citologia com alterações benignas (Dentro dos limites da normalidade, no material examinado, inflamação, Reparação” e Metaplasia escamosa imatura)

Segundo a Tabela 10, foram diagnosticadas 1.532 (46,85%) citologias sem alterações e com alterações benignas, sendo que a média de idade dos pacientes foi de 45 anos.

Tabela 10. Frequência e porcentagem dos diagnósticos de citologia sem alterações e citologia com alterações benignas, segundo gênero dos pacientes, por ano. Período de 2006 a 2013.

		SEXO		Total
		Feminino	Masculino	
2006	N	6	30	36
	%	16,7%	83,3%	100,0%
2007	N	23	90	113
	%	20,4%	79,6%	100,0%
2008	N	33	160	193
	%	17,1%	82,9%	100,0%
2009	N	49	221	270
	%	18,1%	81,9%	100,0%
2010	N	48	209	257
	%	18,7%	81,3%	100,0%
2011	N	32	212	244
	%	13,1%	86,9%	100,0%
2012	N	37	149	186
	%	19,9%	80,1%	100,0%
2013	N	51	182	233
	%	21,9%	78,1%	100,0%
Total	N	279	1253	1532
	%	18,2%	81,8%	100,0%

Em se tratando de Citologia sem alterações e com alterações benignas, a faixa etária mais prevalente é a de 40 a 59 anos, tanto para homens (819 casos) como para mulheres (175 casos), de acordo com a Tabela 11.

Tabela 11. Frequência e porcentagem dos diagnósticos de citologia sem alterações e citologia com alterações benignas, segundo gênero e faixa etária dos pacientes, por ano. Período de 2006 a 2013.

		Feminino					Masculino				
		0 a 9	10 a 19	20 a 39	40 a 59	60 anos e mais	0 a 9	10 a 19	20 a 39	40 a 59	60 anos e mais
2006	N	0	1	1	3	1	0	0	15	14	1
	%	0%	17%	17%	50%	17%	0%	0%	50%	47%	3%
2007	N	0	0	7	13	3	1	0	34	47	8
	%	0%	0%	30%	57%	13%	1%	0%	38%	52%	9%
2008	N	0	0	15	17	1	0	0	50	100	10
	%	0%	0%	45%	52%	3%	0%	0%	31%	63%	6%
2009	N	0	1	13	31	4	0	2	58	142	19
	%	0%	2%	27%	63%	8%	0%	1%	26%	64%	9%
2010	N	0	2	12	30	4	0	1	44	140	24
	%	0%	4%	25%	63%	8%	0%	0%	21%	67%	11%
2011	N	0	2	6	23	1	0	0	54	140	18
	%	0%	6%	19%	72%	3%	0%	0%	25%	66%	8%
2012	N	0	0	9	23	5	0	2	31	106	10
	%	0%	0%	24%	62%	14%	0%	1%	21%	71%	7%
2013	N	0	0	14	35	2	0	2	33	130	17
	%	0%	0%	27%	69%	4%	0%	1%	18%	71%	9%
Total		0	6	77	175	21	1	7	319	819	107

As mulheres apresentam uma porcentagem discretamente maior nestes diagnósticos, 51,66%, em relação aos homens, 45,89%. (Tabela 8 e Gráfico 6)

5.4 Análise exploratória dos dados – Citologia suspeita (ASC-US e ASC-H)

Na categoria de análise de Citologia suspeita, a quantidade total de diagnósticos no período do estudo, foi de 608 casos (18,59 %) [Tabela 12] com a média de idade dos pacientes de 43 anos, sendo que, homens e mulheres apresentam esses diagnósticos em maior número na mesma faixa etária, 40 a 59 anos, conforme a Tabela 13.

Tabela 12. Frequência e porcentagem dos diagnósticos de citologia suspeita, segundo gênero dos pacientes, por ano. Período de 2006 a 2013.

		SEXO		Total
		Feminino	Masculino	
2006	N	4	5	9
	%	44,4%	55,6%	100,0%
2007	N	8	67	75
	%	10,7%	89,3%	100,0%
2008	N	11	56	67
	%	16,4%	83,6%	100,0%
2009	N	15	94	109
	%	13,8%	86,2%	100,0%
2010	N	22	96	118
	%	18,6%	81,4%	100,0%
2011	N	18	103	121
	%	14,9%	85,1%	100,0%
2012	N	15	66	81
	%	18,5%	81,5%	100,0%
2013	N	5	23	28
	%	17,9%	82,1%	100,0%
Total	N	98	510	608
	%	16,1%	83,9%	100,0%

Tabela 13. Frequência e porcentagem dos diagnósticos de citologia suspeita, segundo sexo e faixa etária dos pacientes, por ano. Período de 2006 a 2013.

		Feminino					Masculino				
		0 a 9	10 a 19	20 a 39	40 a 59	60 anos e mais	0 a 9	10 a 19	20 a 39	40 a 59	60 anos e mais
2006	N	0	0	3	1	0	0	0	5	0	0
	%	0%	0%	75%	25%	0%	0%	0%	100%	0%	0%
2007	N	0	0	6	2	0	0	0	29	36	2
	%	0%	0%	75%	25%	0%	0%	0%	43%	54%	3%
2008	N	0	0	4	7	0	0	0	22	33	1
	%	0%	0%	36%	64%	0%	0%	0%	39%	59%	2%
2009	N	0	0	9	6	0	0	0	32	57	5
	%	0%	0%	60%	40%	0%	0%	0%	34%	61%	5%
2010	N	0	1	7	12	2	0	1	32	55	8
	%	0%	5%	32%	55%	9%	0%	1%	33%	57%	8%
2011	N	0	1	5	10	2	0	0	22	71	10
	%	0%	6%	28%	56%	11%	0%	0%	21%	69%	10%
2012	N	0	2	4	6	3	0	1	17	43	5
	%	0%	13%	27%	40%	20%	0%	2%	26%	65%	8%
2013	N	0	0	2	2	1	0	2	5	12	4
	%	0%	0%	40%	40%	20%	0%	9%	22%	52%	17%
Total		0	4	40	46	8	0	4	164	307	35

E em relação à frequência desses diagnósticos, de acordo com os gêneros, as Citologias suspeitas nos homens representam 18,68%, bem similar à porcentagem das mulheres (18,14%). [Tabela 8 e Gráfico 6]

5.5 Análise exploratória dos dados – Lesão intraepitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intraepitelial anal grau I)

Ao analisarmos a categoria de Lesão intraepitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intraepitelial anal grau I), obtivemos 680 casos (20,80%) [Tabela 14], e 41 anos, a idade média dos pacientes. Os homens apresentam esse diagnóstico em maior número na faixa etária de 40 a 59 anos, enquanto as mulheres estão na faixa etária mais jovem, de 20 a 39 anos, de acordo com a Tabela 15.

Tabela 14. Frequência e porcentagem dos diagnósticos de lesão intraepitelial de baixo grau, segundo gênero dos pacientes, por ano. Período de 2006 a 2013.

		SEXO		Total
		Feminino	Masculino	
2006	N	3	26	29
	%	10,3%	89,7%	100,0%
2007	N	21	105	126
	%	16,7%	83,3%	100,0%
2008	N	14	100	114
	%	12,3%	87,7%	100,0%
2009	N	17	90	107
	%	15,9%	84,1%	100,0%
2010	N	11	77	88
	%	12,5%	87,5%	100,0%
2011	N	5	65	70
	%	7,1%	92,9%	100,0%
2012	N	12	76	88
	%	13,6%	86,4%	100,0%
2013	N	12	46	58
	%	20,7%	79,3%	100,0%
Total	N	95	585	680
	%	14,0%	86,0%	100,0%

Tabela 15. Frequência e porcentagem dos diagnósticos de lesão intraepitelial de baixo grau, segundo sexo e faixa etária dos pacientes, por ano. Período de 2006 a 2013.

		F					M				
		0 a 9	10 a	20 a	40 a	60	0 a 9	10 a	20 a	40 a	60
		anos	anos	anos	anos	anos	anos	anos	anos	anos	anos
			19	39	59	e		19	39	59	60
						mais					e
											mais
2006	N	0	0	2	1	0	0	0	15	11	0
	%	0%	0%	67%	33%	0%	0%	0%	58%	42%	0%
2007	N	0	0	13	6	2	0	1	51	51	2
	%	0%	0%	62%	29%	10%	0%	1%	49%	49%	2%
2008	N	0	0	9	5	0	0	2	37	55	6
	%	0%	0%	64%	36%	0%	0%	2%	37%	55%	6%
2009	N	0	4	9	3	1	0	0	33	51	6
	%	0%	24%	53%	18%	6%	0%	0%	37%	57%	7%
2010	N	0	2	7	2	0	0	3	31	38	5
	%	0%	18%	64%	18%	0%	0%	4%	40%	49%	6%
2011	N	0	0	1	4	0	0	0	21	38	6
	%	0%	0%	20%	80%	0%	0%	0%	32%	58%	9%
2012	N	0	1	5	6	0	0	3	33	37	3
	%	0%	8%	42%	50%	0%	0%	4%	43%	49%	4%
2013	N	0	1	7	4	0	1	0	15	29	1
	%	0%	8%	58%	33%	0%	2%	0%	33%	63%	2%
Total		0	8	53	31	3	1	9	236	310	29

Como se observa na Tabela 8 e no Gráfico 6, as mulheres apresentam uma frequência discretamente menor de 17,59% deste diagnóstico em relação aos homens, de 21,42%.

5.6 Análise exploratória dos dados – Efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes

Poucos diagnósticos de infecção pelo vírus Herpes foram identificados neste estudo, contabilizando 17 casos (0,52%), conforme a Tabela 16. A média de idade dos pacientes foi de 41 anos, dentro de uma faixa etária extensa de 20 a 59 anos, em ambos os gêneros (Tabela 17).

Tabela 16. Frequência e porcentagem dos diagnósticos de efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes, segundo gênero dos pacientes, por ano. Período de 2006 a 2013.

		SEXO		Total
		Feminino	Masculino	
2006	N	0	0	0
	%	0%	0%	0%
2007	N	0	3	3
	%	0,0%	100,0%	100,0%
2008	N	1	4	5
	%	20,0%	80,0%	100,0%
2009	N	2	0	2
	%	100,0%	0,0%	100,0%
2010	N	0	3	3
	%	0,0%	100,0%	100,0%
2011	N	1	0	1
	%	100,0%	0,0%	100,0%
2012	N	1	0	1
	%	100,0%	0,0%	100,0%
2013	N	1	1	2
	%	50,0%	50,0%	100,0%
Total	N	6	11	17
	%	35,3%	64,7%	100,0%

Tabela 17. Frequência e porcentagem dos diagnósticos de efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes, segundo gênero e faixa etária dos pacientes, por ano. Período de 2006 a 2013.

		Feminino					Masculino				
		0 a 9	10 a	20 a	40 a	60	0 a 9	10 a	20 a	40 a	60
		anos	19	39	59	anos	anos	19	39	59	anos
			anos	anos	anos	e		anos	anos	anos	mais
						mais					
2006	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2007	N	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
	%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	67%	33%	0%
2008	N	0	0	1	0	0	0	0	1	3	0
	%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	25%	75%	0%
2009	N	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	%	0%	0%	50%	50%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2010	N	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
	%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	33%	67%	0%
2011	N	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2012	N	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2013	N	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%
Total		0	0	3	3	0	0	0	5	6	0

A frequência deste diagnóstico é bastante similar em ambos os gêneros, sendo descritas em 0,4% dos homens e 1,1% nas mulheres (Tabela 8 e Gráfico 6).

5.7 Análise exploratória dos dados – Inconclusivos

Em relação aos exames com diagnóstico inconclusivo, somam-se um total de 364 casos, sendo que, a amostra “insatisfatória devido a material acelular ou

hipocelular em mais de 10% do esfregaço” é a mais prevalente neste estudo, contabilizando 147 (40,4%) exames. (Tabela 18)

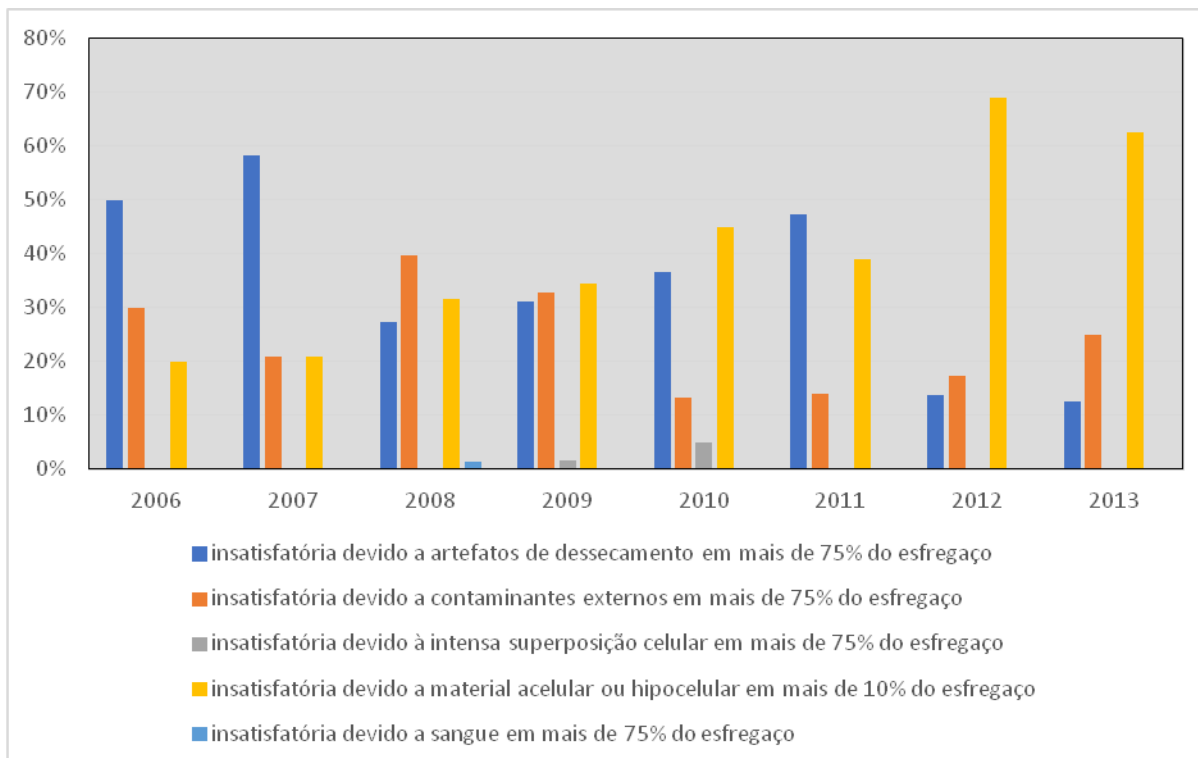
Tabela 18. Evolução dos diagnósticos inconclusivos. Período entre 2006 a 2013.

		ANO								Total
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
insatisfatória devido a artefatos de dessecamento em mais de 75% do esfregaço	N	5	14	20	20	22	34	4	4	123
	%	50,0%	58,3%	27,4%	31,3%	36,7%	47,2%	13,8%	12,5%	33,8%
insatisfatória devido a contaminantes externos em mais de 75% do esfregaço	N	3	5	29	21	8	10	5	8	89
	%	30,0%	20,8%	39,7%	32,8%	13,3%	13,9%	17,2%	25,0%	24,5%
insatisfatória devido à intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço	N	0	0	0	1	3	0	0	0	4
	%	0,0%	0,0%	0,0%	1,6%	5,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,1%
insatisfatória devido a material acelular ou hipocelular em mais de 10% do esfregaço	N	2	5	23	22	27	28	20	20	147
	%	20,0%	20,8%	31,5%	34,4%	45,0%	38,9%	69,0%	62,5%	40,4%
insatisfatória devido a sangue em mais de 75% do esfregaço	N	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	%	0,0%	0,0%	1,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%
Total	N	10	24	73	64	60	72	29	32	364
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

No período evolutivo do estudo, a amostra “insatisfatória devido a artefatos de dessecamento em mais de 75% do esfregaço” inicialmente representou 50% dos exames inconclusivos no ano de 2006, houve uma redução

deste número em 2008, 27,4%, voltou a crescer em 2011, representada por 47,2%, até finalmente reduzir para 12,5% em 2013. (Gráfico 7)

Gráfico 7. Evolução dos diagnósticos inconclusivos. Período entre 2006 a 2013.



6. Discussão

Neste estudo retrospectivo por sete anos e seis meses, sendo avaliados 3.270 casos de citologia anal, notamos que houve um crescimento na quantidade de pacientes submetidos ao rastreamento do câncer anal, com um pico no ano de 2.009, com 563 exames colhidos, seguido de uma queda nos anos decorrentes, porém se mantendo um número constante de exames, aproximado de 550 exames ao ano. Isto se deve a eficácia deste exame de rastreamento e também a aceitação dos pacientes em permitir a sua realização, porque, em se tratando de um exame invasivo e um pouco constrangedor, nem sempre os pacientes facilmente permitem a coleta.

Também, notou-se no período do estudo, que a LIEBG apresentou uma frequência alta nos diagnósticos, indicando uma alta prevalência de lesões pré-neoplásicas, as quais precisam ser acompanhadas e tratadas para que não ocorra a evolução destas para a neoplasia maligna. O vírus Herpes também foi identificado, contudo, em uma frequência mais baixa, o que não exclui a necessidade de tratamento.

Na evolução dos diagnósticos neste período de tempo, observa-se em 2007, uma menor quantidade de exames sem alterações ou com alterações benignas, em contrapartida, obteve-se um maior número de exames evidenciando o vírus HPV e exames suspeitos para neoplasia, além das citologias com neoplasia maligna; isso se deve ao aumento do número de pacientes estudados

neste ano, e pode-se inferir que, pacientes que inicialmente tinham diagnóstico benigno, adquiriram infecção pelo HPV e evoluíram para neoplasia.

Nos anos seguintes, as citologias suspeitas diminuíram em número, juntamente com as citologias de neoplasia maligna, enquanto as citologias sem alterações e com alterações benignas se elevaram, compreendendo que os pacientes foram tratados ou apresentaram infecção transitória pelo vírus HPV, eliminando-o espontaneamente.

Também se observa que, na maior parte do estudo, os casos inconclusivos são descritos inversamente aos casos suspeitos, a medida que se melhora a coleta da citologia anal, os casos inconclusivos diminuem e os casos suspeitos crescem. Ainda sobre os exames inconclusivos, no início do estudo, a maioria das citologias é insatisfatória por artefatos de dessecação; visto que, no decorrer do estudo, as técnicas de fixação do material foram aprimoradas e este deixou de ser um fator limitante para o rastreio. Estudos sobre esfregaços insatisfatórios, destacam uma média de idade de 49 anos nestes casos³⁷, enquanto a média de idade encontrada neste estudo foi de 43 anos.

Outro ponto a ser discutido é avaliação do maior número de pacientes do gênero masculino em relação ao gênero feminino, no entanto, a média de idade da população feminina submetida a citologia anal foi mais jovem do que os homens. Isso pode ter acontecido porque as mulheres já realizam o exame preventivo de câncer de colo uterino desde o início da vida sexual, enquanto, os

homens somente são submetidos a exames preventivos mais tardiamente, na prevenção do câncer de próstata, a partir dos 50 anos. Atualmente, as mulheres vêm sendo mais estudadas em relação ao câncer anal, embora a maioria dos estudos sejam focados em pacientes HIV positivos.¹⁴

Apesar de submetidas ao exame de citologia anal mais jovens, as mulheres apresentaram neoplasia maligna na mesma faixa etária que detectada nos homens, entre 40 e 59 anos; talvez pelo fato de muitas delas eliminarem o vírus HPV espontaneamente, e somente aquelas infectadas pelo vírus HPV de alto risco desenvolverem a neoplasia maligna. E os homens, possivelmente sejam infectados pelo vírus HPV de alto risco mais tardiamente e por consequência desenvolvam a neoplasia na faixa etária observada; isto justifica um maior número de LIEBG e neoplasia maligna na faixa etária de 40 a 59 anos no gênero masculino. Existem estudos que notaram a infecção pelo HPV em homens HIV positivos e negativos na faixa etária de 50 a 59 anos³⁸, similar ao nosso estudo.

Também é relevante destacar que a prevenção primária com a vacina contra o HPV é fundamental para evitar as lesões de alto grau e o câncer anal, principalmente em países com rastreio limitado e numerosos pacientes infectados por HIV.^{39,40}

Considerações em relação ao comportamento sexual de risco também devem ser feitas, já que o câncer anal está diretamente ligado à atividade sexual anal, sendo possível que os pacientes omitam dados ou neguem a prática do sexo

anal, especialmente porque o sexo anal ainda é muito estigmatizado na sociedade.⁴¹

A citologia anal é um exame simples, sensível e bem tolerado pelos pacientes, além de oferecer informações valiosas sobre as lesões pré-neoplásicas, auxiliando a discriminar quem serão os pacientes submetidos à anoscopia associada ao estudo histológico. Apesar de que, o exame digital retal ainda tem sido considerado na literatura como uma ferramenta essencial para a detecção do câncer anal, uma vez que o carcinoma anal invasivo pode ser palpável⁴²; este método inviabiliza a detecção das lesões pré-neoplásicas, que não alteram a consistência da mucosa anal.

Assim, pacientes com diagnóstico de LIEBG, ASC-US, ASC-H, LIEAG ou LIEAG - não podendo excluir microinvasão Carcinoma epidermóide invasor nessas populações de risco, sustenta a continuidade da investigação dos fatores relacionados à sua progressão⁴³⁻⁴⁹, e também impõe pesquisas mais intensas sobre estratégias preventivas e terapêuticas.

Diversos países já têm estudos comparando diferentes métodos de rastreio em grupos populacionais distintos⁵⁰⁻⁵⁶, contudo, muitos vieses ainda são encontrados devido ao grande número de dados clínicos, laboratoriais e comportamentais.

Os dados apresentados neste estudo são essenciais na avaliação da utilidade do rastreio precoce da neoplasia anal através da citologia, com a

finalidade de conhecer a população atendida neste serviço e assim, desenvolver algoritmos decisórios, considerando a relação custo-benefício em diferentes grupos risco.

7. Conclusão

A proposta deste estudo é o uso da citologia anal como exame de rastreio principalmente para os pacientes que fazem sexo anal, pacientes com múltiplos parceiros, pacientes não vacinados para o vírus HPV, pacientes com SIDA, pacientes com lesões verrucosas peri-anais e/ou vulvares, pacientes submetidos à transplante de órgãos sólidos, pacientes com doenças auto-imunes, com doenças inflamatórias intestinais (Doença de Crohn, retocolite ulcerativa), com doenças hematológicas, em tratamento oncológico e em pacientes com HPV cervical.

Também sugerimos alguns cuidados no preparo do paciente para o exame, como evitar a prática do sexo anal ou ser submetido à ultrassonografia transretal no dia da coleta, a não utilização de cremes ou lubrificantes e ducha, contribuindo para uma coleta adequada com amostras satisfatórias, fixadas corretamente, e desse modo, aumentar a acurácia da citologia anal.

Embora a citologia anal tenha desempenhos variados, como visto na citologia cervical, o rastreio pode ser eficaz na prevenção do câncer anal se as lesões pré-neoplásicas forem detectadas e tratadas precocemente.

Portanto, a adequada indicação de rastreio das lesões pré-neoplásicas aos pacientes pertencentes aos grupos de risco, associada à vacinação contra o HPV, irão causar impacto nos programas de saúde pública, ao minimizar os gastos com tratamento e ao evitar cirurgias de grande porte com redução da qualidade de vida dos pacientes.

8.Referências

1. Gray W, Kocjan G. Diagnostic Cytopathology. 3rd ed. UK: Churchill Livingstone Elsevier, Inc., 2010: 3-16.
2. Koss LG, Melamed MR, Koss' Diagnostic Cytology and its histopathologic bases. 5th ed. Volume 1. USA: Lippincott Williams & Wilkins. Inc. 2006: 3-8.
3. Moya-Salazar J, Rojas-Zumaran. Eco-Pap: The ecological modification of the Papanicolaou stain for sustainable cervical cancer diagnosis. *Acta Cytopath* 2019; 63:35-43.
4. Papanicolaou N, Traut HF. The diagnosis value of vaginal smear in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1941 Aug;42(2):193–205.
5. Catarino R, Petignat P, Dongui G, Vassilakos P. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: emerging technologies and policy choices. *World J Clin Oncol.* 2015 Dec;6(6):281–90.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC, Cancer Base No.11. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
7. Darragh TM, Jay N, Tupkelewicz BA, Hogeboom CJ, Holly EA, Palefsky JM. Comparison of conventional cytologic smears and ThinPrep preparations from the anal canal. *Acta Cytol.* 1997 Jul-Aug;41(4):1167-70.
8. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997 Apr 15;14(5):415-22.
9. Goddard SL, Templeton DJ, Petoumenos K, et al. Association of anal symptoms with anal high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) among men who have sex with men: baseline data from the study of the prevention of anal cancer (SPANC). *Cancer Epidemiol* 2018 Nov 12; 58:12-16.
10. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-Associated lesions: background and consensus recommendations from the college of American pathologists and the American society for colposcopy and cervical pathology. *J Low Genit Tract Dis* 16 (3) (2012) 205-242.
11. Anal Dysplasia Screening – Ontario Health Technology Assessment Series 2007; Vol. 7, No. 4.

12. Clifford GM, Siproudhis L, Piroth L, Poizot-Martin I, Radenne S, Reynes J, Lesage A, Heard I, Henno S, Fléjou JF, Marchand L, Combes JD, Etienney I; ANRS EP57 APACHES Study group. Determinants of high-grade anal intraepithelial lesions in HIV-positive MSM. *AIDS*. 2018 Oct 23;32(16):2363-2371.
13. Tosato Boldrini NA, Bondi Volpini LP, de Freitas LB, Musso C, Merçon de Vargas PR, Spano LC, Miranda AE. Anal HPV infection and correlates in HIV-infected patients attending a Sexually Transmitted Infection clinic in Brazil. *PLoS One*. 2018 Jul 5;13(7):e0199058.
14. Hosseini SM, Khosravi D, Farzaneh F, et al. Evaluation of anal cytology in women with history of abnormal pap smear, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer and high risk HPV for anogenital dysplasia. *Asian Pac J Cancer Prev*,19 (11), 3071-3075.
15. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, et al. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol* 162 (6) (2010) 1269-1277.
16. De-Masi A, Davis E, Cuming T, Chindawi N, Pesola F, Cappello C, Chambers S, Bowring J, Rosenthal AN, Sasieni P, Nathan M. The acceptability of high resolution anoscopy examination in patients attending a tertiary referral centre. *BMC Cancer*. 2018 May 11;18(1):554.
17. Ong JJ, Temple-Smith M, Chen M, Walker S, Grulich A, Hoy J, Fairley CK. Why are we not screening for anal cancer routinely - HIV physicians' perspectives on anal cancer and its screening in HIV-positive men who have sex with men: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2015 Jan 31;15:67.
18. Limaye A, Connor AJ, Huang X, Luff R. Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and a fluid-based thin-layer method. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Feb;127(2):200-4.
19. Lowe B, Goldstone SE, Rus S, Salim H, Chen G, Rothmann T, Nazarenko I. Detection of human papillomavirus in anal specimens using the hybrid capture 2 assay. *Diagn Mol Pathol*. 2012 Sep;21(3):150-6.
20. Goldstone SE, Lowe B, Rothmann T, Nazarenko I. Evaluation of the hybrid capture 2 assay for detecting anal high-grade dysplasia. *Int J Cancer* 2012 Oct1;131(7):1641-8.
21. Eleutério J Jr, Benício GC, Giraldo PC, Gonçalves AK, Eleutério RM, Oliveira DN, Jacyntho C. Liquid-based cytology and HPV DNA testing using intra-anal specimens from HIV-negative women with and without genital HPV-induced

lesions. *Diagn Cytopathol*. 2015 May;43(5):360-5.

22. Salit IE. Screening for Anal Cancer. *Cancer Cytopathol*. 2015 Nov;123(11):631-2.

23. National Cancer Institute [Accessed January 19, 2017] SEER Cancer Statistics Factsheets: Anal Cancer. 2017 <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>

24. Cambou MC, Luz PM, Lake JE, Levi JE, Coutinho JR, de Andrade A, Heinke T, Derrico M, Veloso VG, Friedman RK, Grinsztejn B. Anal human papillomavirus (HPV) prevalences and factors associated with abnormal anal cytology in HIV-infected women in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Patient Care STDS*. 2015 Jan;29(1):4-12.

25. Lammé J, Pattaratornkosohn T, Mercado-Abadie J, Alkhas A, Robinson A, Lanneau G. Concurrent anal human papillomavirus and abnormal anal cytology in women with known cervical dysplasia. *Obstet Gynecol*. 2014 Aug;124(2 Pt 1):242-8.

26. Nyitray AG. The epidemiology of anal human papillomavirus infection among women and men having sex with women. *Sex Health*. 2012 Dec;9(6):538-46.

27. Smyczek P, Singh AE, Romanowski B. Anal intraepithelial neoplasia: review and recommendations for screening and management. *Int J STD AIDS*. 2013 Nov;24(11):843-51.

28. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 15;43(2):223-33.

29. <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/anal>

30. <https://www.cancer.org/cancer/anal-cancer/about/what-is-key-statistics.html>

31. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology and end results experience 1973-2000. *Cancer* 2004; 101:281-8.

32. Liu Y, Sigel K, Gaisa MM. Human Papillomavirus genotypes predict progression of anal low-grade squamous intraepithelial lesions. *J Infect Dis* 2018 Oct 20; 218 (11): 1746-1752.

33. Kang YJ, Smith M, Canfell K. Anal cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. *PLoS One*. 2018 Oct 19;13(10):e0205105.
34. Serrano B, Brotons M, Bosh FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018 Feb;47:14-26.
35. Bidinotto LT, Véo CAR, Loaiza EA, et al. Loss of Raf kinase inhibitor protein expression is associated with human papillomavirus 16 infection in anal tumors. *Oncol Lett*. 2018 Aug;16 (2): 1785-1790.
36. *Anatomia Orientada para a Clínica*, Keith L. Moore, 3a. edição, Copyright, 1992.
37. Templeton DJ, Roberts JM, Poynten IM, Law C, Hillman RJ, Farnsworth A, Fairley CK, Tabrizi SN, Garland SM, Grulich AE, Jin F; SPANC Study Team. Prevalence and predictors of unsatisfactory anal cytology tests in a cohort of gay and bisexual men in Sydney, Australia: baseline findings from the Study of the Prevention of Anal Cancer (SPANC). *Eur J Cancer Prev*. 2017 May;26(3):212-216.
38. Wiley DJ, Li X, Hsu H, Seaberg EC, Cranston RD, Young S, D'Souza G, Martínez-Maza O, DeAzambuja K, Chua K, Hussain SK, Detels R. Factors affecting the prevalence of strongly and weakly carcinogenic and lower-risk human papillomaviruses in anal specimens in a cohort of men who have sex with men (MSM). *PLoS One*. 2013 Nov 20;8(11):e79492. doi: 10.1371/journal.pone.0079492. eCollection 2013.
39. Cranston RD, Cespedes MS, Paczuski P, Yang M, Coombs RW, Dragavon J, Saah A, Godfrey C, Webster-Cyriaque JY, Chiao EY, Bastow B, Wilkin T; ACTG 5298 Study Team. High Baseline Anal Human Papillomavirus and Abnormal Anal Cytology in a Phase 3 Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals Older Than 26 Years: ACTG 5298. *Sex Transm Dis*. 2018 Apr;45(4):266-271.
40. Koskan AM, Fernandez-Pineda M. Anal Cancer Prevention Perspectives Among Foreign-Born Latino HIV-Infected Gay and Bisexual Men. *Cancer Control*. 2018 Jan-Mar;25(1):1073274818780368.
41. Nyitray AG. The epidemiology of anal human papillomavirus infection among women and men having sex with women. *Sex Health*. 2012 Dec;9(6):538-46.
42. Ong JJ, Temple-Smith M, Chen M, Walker S, Grulich A, Hoy J, Fairley CK. Why are we not screening for anal cancer routinely - HIV physicians' perspectives on anal cancer and its screening in HIV-positive men who have sex with men: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2015 Jan 31;15:67.
43. Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: a review. *Diagn Cytopathol*.

2010 Jul;38(7):538-46.

44. Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009 Mar;36(1):187-200.
45. Tandon R, Baranoski AS, Huang F, de las Morenas A, Vragovic O, Sullivan M, Stier EA. Abnormal anal cytology in HIV-infected women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jul;203(1):21.e1-6.
46. Moscicki AB, Darragh TM, Berry-Lawhorn JM, Roberts JM, Khan MJ, Boardman LA, Chiao E, Einstein MH, Goldstone SE, Jay N, Likes WM, Stier EA, Welton ML, Wiley DJ, Palefsky JM. Screening for Anal Cancer in Women. *J Low Genit Tract Dis.* 2015 Jul;19(3 Suppl 1):S27-42.
47. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, Walker F, Rioux C, Jestin C, Bouvet E, Soulé JC, Leport C, Duval X. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS.* 2007 Jul 11;21(11):1457-65.
48. Hessol NA, Holly EA, Efird JT, Minkoff H, Weber KM, Darragh TM, Burk RD, Strickler HD, Greenblatt RM, Palefsky JM. Concomitant anal and cervical human papillomavirusV infections and intraepithelial neoplasia in HIV-infected and uninfected women. *AIDS.* 2013 Jul 17;27(11):1743-51.
49. Gingelmaier A, Weissenbacher T, Kost B, Kaestner R, Sovric M, Mylonas I, Friese K, Bergauer F. Anal cytology as a screening tool for early detection of anal dysplasia in HIV-infected women. *Anticancer Res.* 2010 May;30(5):1719-23.
50. Lee CH, Lee SH, Lee S, Cho H, Kim KH, Lee JE, Jung EJ, Lee SJ, Kim EJ, Kim KH, Moon E, Cho HJ. Anal Human Papillomavirus Infection among HIV-Infected Men in Korea. *PLoS One.* 2016 Aug 22;11(8):e0161460. doi: 10.1371/journal.pone.0161460. eCollection 2016.
51. Simard EP, Watson M, Saraiya M, Clarke CA, Palefsky JM, Jemal A. Trends in the occurrence of high-grade anal intraepithelial neoplasia in San Francisco: 2000-2009. *Cancer.* 2013 Oct 1;119(19):3539-45.
52. Mallari AO, Schwartz TM, Luque AE, Polashenski PS, Rauh SM, Corales RB. Anal cancer screening in HIV-infected patients: is it time to screen them all? *Dis Colon Rectum.* 2012 Dec;55(12):1244-50.

53. Templeton DJ, Roberts JM, Poynten IM, Law C, Hillman RJ, Farnsworth A, Fairley CK, Tabrizi SN, Garland SM, Grulich AE, Jin F; SPANC Study Team. Prevalence and predictors of unsatisfactory anal cytology tests in a cohort of gay and bisexual men in Sydney, Australia: baseline findings from the Study of the Prevention of Anal Cancer (SPANC). *Eur J Cancer Prev.* 2017 May;26(3):212-216.
54. Gonçalves JCN, Macedo ACL, Madeira K, Bavaresco DV, Dondossola ER, Grande AJ, da Rosa MI. Accuracy of Anal Cytology for Diagnostic of Precursor Lesions of Anal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2019 Jan;62(1):112-120.
55. Wiley DJ, Hsu HK, Ganser MA, Brook J, Elashoff DA, Moran MG, Young SA, Joste NE, Mitsuyasu R, Darragh TM, Morris DH, Martínez-Maza OM, Detels R, Rao JY, Bolan RK, Shigeno ET, Rodriguez E. Comparison of nylon-flocked swab and Dacron swab cytology for anal HSIL detection in transgender women and gay, bisexual, and other men who have sex with men. *Cancer Cytopathol.* 2019 Apr;127(4):247-257.
56. Lazenby GB, Unal ER, Andrews AL, Simpson K. A cost-effectiveness analysis of anal cancer screening in HIV-positive women. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul;16(3):275-80.