

Manejo dos Portadores das Neoplasias Intraepiteliais Anais

Management of Anal Intra-Epithelial Neoplasia Patients

SIDNEY ROBERTO NADAL, TSBCP¹; CARMEN RUTH MANZIONE, TSBCP¹

¹ Instituto de Infectologia Emílio Ribas – São Paulo.

NADAL SR; MANZIONE CR. Manejo dos Portadores das Neoplasias Intraepiteliais Anais. *Rev bras Coloproct*, 2008;28(4): 462-464.

RESUMO: Acredita-se que a neoplasia intraepitelial anal (NIA), provocada pelo HPV, seja a lesão precursora do carcinoma anal. Segundo a literatura, são encontradas entre 11% e 52% dos homens infectados pelo HIV, entre 6% a 20% dos homens e 1% a 2,8% das mulheres sem essa infecção. Entre 8,5% e 13% das NIA de alto grau evoluirão para carcinoma invasivo, indicando a necessidade do rastreamento e do seguimento desses doentes para prevenção. Não há tratamento satisfatório com baixos índices de morbidez e a recidiva é comum. Em geral, as formas de tratamento podem de ser divididas em tópicas, entre elas, ácido tricloroacético, podofilina, podofilotoxina, imiquimod, terapia fotodinâmica, e ablativas, ou seja, excisão cirúrgica, ablação pelo LASER, coagulação pelo infravermelho e eletrofulguração. Há, ainda, os que consideram aceitável a conduta expectante. O tratamento tópico se justifica pelo caráter multifocal da lesão e os ablativos têm taxas de complicação e recidiva muito semelhantes. De qualquer forma, doentes com qualquer anormalidade histológica necessitam de seguimento adequado, principalmente com colposcopia e citologia anal.

Descritores: Neoplasia intra-epitelial; prevenção e controle. Infecções pelo Papilomavírus. Carcinoma de células escamosas.

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é atualmente a doença sexualmente transmissível mais comum. Esse vírus penetra pelas lesões de continuidade do epitélio, instala-se nas células da camada basal, podendo permanecer em latência, ou se replicar e provocar doença clínica ou subclínica. São descritos vários tipos virais e o sistema imunológico pode eliminá-los com o decorrer do tempo, nos imunocompetentes, todavia, ele tende a persistir,^{1,2} determinando doença crônica e recidivante. Entre os homossexuais masculinos com sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), a prevalência é superior a 90% e a infecção por múltiplos tipos virais do HPV é comum.^{2,3}

Acredita-se que a neoplasia intraepitelial anal (NIA), provocada pelo HPV, seja lesão precursora do carcinoma anal.^{3,4} Histologicamente, na NIAB (de baixo grau), são vistos coilócitos, células superficiais e intermediárias altas. A binucleação é comum, a membrana nuclear é angulada e irregular, e as células paracetóticas atípicas são numerosas. Na NIAA (de

alto grau), observa-se células escamosas anormais do epitélio inferior ou do tipo metaplásico e imaturo. Os núcleos são irregulares, estão aumentados e possuem cromatina espessa. Os termos doença de Bowen e carcinoma *in situ* do ânus são sinônimos de NIAA, devendo ser evitados para não criar confusão ou gerar tratamentos equivocados.⁵

Segundo a literatura, as NIAA, entre os portadores do HPV, são encontradas entre 11% e 52% nos homens infectados pelo HIV⁶⁻⁹ e entre 6% e 20% naqueles sem essa infecção.^{6,9} Já, em mulheres HIV-negativo, a taxa é de 1 a 2,8%.^{6,10} Apesar da melhora da imunidade dos portadores do HIV conferida pelo tratamento com os atuais esquemas de drogas antivirais, o número de NIA mantém-se similar ao período em que os inibidores da protease não eram disponíveis, (nadal) indicando a necessidade de prevenção do câncer anal nesses doentes, estejam ou não recebendo esse esquema terapêutico.^{11,12}

Em geral, o diagnóstico é conseguido pela biópsia.¹³ Não há tratamento satisfatório para erradicar

Trabalho realizado pela Equipe Técnica de Proctologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas – São Paulo.

Recebido em 05/09/2008

Aceito para publicação em 26/09/2008

essa situação pré-maligna com baixos índices de morbidez¹⁴ e a recidiva é comum.^{13,14} As formas de tratamento podem de ser divididas em tópicas, por exemplo, ácido tricloroacético, podofilina, podofilotoxina, imiquimod, terapia fotodinâmica, e ablativas, tais como, excisão cirúrgica, ablação pelo LASER, coagulação pelo infravermelho e eletrocauterização.^{1,2} Segundo dados da literatura, entre 8,5% e 13% das NIAA evoluíram para carcinoma anal invasivo, quando a conduta foi expectante.¹⁴⁻¹⁶ Entretanto, naqueles que foram submetidos a métodos ablativos sob auxílio do colposcópico, essa taxa foi de 1,2%.¹⁷ Há, ainda, autores que consideram aceitável a conduta expectante, uma vez que a maioria não evoluirá para câncer e, naqueles que estiverem em seguimento, as lesões poderão ser detectadas mais precocemente e com maior oportunidade de curada.¹⁴

A doença tem aspecto multifocal e, por isso, nos doentes HIV-positivo, o aparecimento de recidivas em qualquer lugar do anorreto é esperado, justificando o uso dos agentes tópicos como o imiquimod e o cidofovir.¹ A aplicação do imiquimod entre oito e 20 semanas mostrou remissão entre 74% e 84%, sendo completa entre 25% e 46% dos doentes,^{2,18-20} não estando associada às contagens séricas dos linfócitos T CD4+²¹ ou às cargas virais do HPV ou do HIV.²⁰ Outro estudo relatou 55% de recidivas, a maioria no canal anal e relacionada aos HPV oncogênicos.² O 5-fluorouracil a 5%, na forma de creme, tem os mesmos resultados, porém, apresenta o inconveniente da irritação local.⁵

A ressecção cirúrgica orientada pela colposcopia anal é segura e elimina as NIAA dos doentes imunocompetentes. Nos doentes HIV-positivo com lesões de alto grau, tratadas com ressecção e eletrofulguração, a recidiva foi de 45% a 79% em até 12 meses.^{17,22} A terapia com infravermelho mostrou 64% de eficácia,²³ com moderada dor anal e discreto sangramento.²⁴ O tratamento com LASER de CO₂,

guiado pela colposcópico, determinou remissão entre 63% e 83% dos doentes entre seis e 12 meses, independentemente da co-existência da infecção pelo HIV e do número de aplicações.^{25,26} Entretanto, essas elevadas taxas de recidiva dos doentes HIV-positivo sugerem a necessidade de seguimento e rastreamento.²² O seguimento parece não ser afetado pela idade, preferência sexual, tabagismo ou presença de lesão de alto grau. Entretanto, o tempo médio para erradicação esteve relacionado à extensão da doença e ao estágio da afecção pelo HIV.²⁶

Na nossa experiência, as aplicações semanais de podofilina a 25% em vaselina sólida, para as lesões abaixo da linha pectínea, e de ácido tricloroacético a 95%, para as lesões acima desse local, por quatro semanas, provocaram remissão completa das lesões em metade dos doentes HIV-positivo. Na falha do tratamento, a ressecção e a eletrofulguração das lesões está indicada. No seguimento, indicamos citologia e colposcopia anal entre 15 e 30 dias após o término do tratamento e, na ausência da doença, a cada seis meses. Nas recidivas clínicas, voltamos ao tratamento tópico. Na persistência de lesões subclínicas HPV induzidas prescrevemos imiquimod creme a 5%, três vezes por semana, durante 8 a 16 semanas. Com esse esquema temos observado recidiva das lesões clínicas em 22% dos doentes soropositivos e em 3% dos soronegativos, em 12 meses. Quanto às NIAA, ocorreram no seguimento de 44% dos soropositivos e em 7,8% dos soronegativos. Nesse grupo com 152 doentes não houve evolução para carcinoma invasivo.

O tratamento eficaz da NIA pode reduzir o risco de desenvolvimento do carcinoma anal. Entretanto, as terapias atuais possuem alguma morbidez e não estão bem validadas.²⁷ De qualquer forma, doentes com qualquer anormalidade histológica necessitam de seguimento adequado, principalmente com colposcopia e citologia anal, e a cada seis meses.

ABSTRACT: Anal intra-epithelial neoplasia (AIN), provoked by HPV, is considered as an anal cancer precursor. Some articles noticed that it occurred among 11% and 52% of men who have sex with men (MSM) infected with HIV and, among seronegatives, from 6% to 20% of men and from 1% to 2.8% of women. From 8.5% to 13% of high grade AIN will evolve to invasive carcinoma, needing follow-up and screening for prevention. There is no satisfactory treatment with low morbidity and recurrence is frequent. There are two main forms of treatment: topics (trichloroacetic acid, podophylin, podophylotoxin, imiquimod, photodynamic therapy) and ablatives (surgical excision, LASER, infrared, electrocautery). Others consider acceptable an expectant management. Topical therapy is justified because of multifocal presentation of HPV induced lesions and ablative treatments have similar incidences of morbidity and recurrence. Anyway, patients with histological abnormalities need suitable follow-up, with anal Pap smears and high resolution anoscopy.

Key words: Intra-epithelial neoplasia; prevention and control; Papillomavirus infections; Carcinoma, squamous cell.

REFERÊNCIAS

1. Fox PA. Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:62-6.
2. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Stücker M, Altmeyer P, et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2078-83.
3. Longacre TA, Kong CS, Welton ML. Diagnostic problems in anal pathology. *Adv Anat Pathol.* 2008;15:263-78.
4. Palefsky J. Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2008;5:78-85.
5. Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ, Levien DH, Hyman NH, Buie WD et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2008;51:2-9.
6. McCloskey JC, Metcalf C, French MA, Flexman JP, Burke V, Beilin LJ. The frequency of high-grade intraepithelial neoplasia in anal/perianal warts is higher than previously recognized. *Int J STD AIDS.* 2007;18:538-42.
7. Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV+ patients. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:1358-1365.
8. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med.* 2003;138:453-9.
9. Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F, et al. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology.* 2001;120:857-66.
10. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:843-9.
11. Palefsky JM, Holly EA, Efride JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS.* 2005;19:1407-14.
12. Piketty C, Kazatchkine MD. Human papillomavirus-related cervical and anal disease in HIV-infected individuals in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2005;2:140-5.
13. Shepherd NA. Anal intraepithelial neoplasia and other neoplastic precursor lesions of the anal canal and perianal region. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:969-87.
14. Devaraj B, Cosman BC. Expectant management of anal squamous dysplasia in patients with HIV. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:36-40.
15. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg.* 2005;92:1133-6.
16. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg.* 2006;76:715-7.
17. Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:829-35.
18. Nadal SR, Nadal LRM, Horta SR, Manzione CR. Efeitos da contagem sérica dos linfócitos T CD4+ na eficácia do imiquimod nos condilomas anais recidivantes de doentes HIV-positivo. *Rev bras Coloproct* 2006;26(supl.):41.
19. Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, Hochdorfer B, Stücker M, Swoboda J, et al. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol.* 2006;142:1438-44.
20. Sanclemente G, Herrera S, Tyring SK, Rady PL, Zuleta JJ, Correa LA et al. Human papillomavirus (HPV) viral load and HPV type in the clinical outcome of HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts and anal intraepithelial neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1054-60.
21. Nadal SR, Calore EE, Manzione CR, Assakawa MA, Felix LM, Horta SHC. Incidência de neoplasias intraepiteliais anais em doentes HIV-positivo portadores de condilomas acuminados comparando períodos anterior e posterior aos inibidores da protease. *Rev bras Coloproct* 2005;25:217-22.
22. Chang GJ, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:453-8.
23. Cranston RD, Hirschowitz SL, Cortina G, Moe AA. A retrospective clinical study of the treatment of high-grade anal dysplasia by infrared coagulation in a population of HIV-positive men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* 2008;19:118-20.
24. Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Panther LA, Jay N, Krown SE, et al. Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: an AIDS malignancy consortium pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:56-61.
25. Aynaud O, Buffet M, Roman P, Plantier F, Dupin N. Study of persistence and recurrence rates in 106 patients with condyloma and intraepithelial neoplasia after CO2 laser treatment. *Eur J Dermatol.* 2008;18:153-8.
26. Nathan M, Hickey N, Mayuranathan L, Vowler SL, Singh N. Treatment of anal human papillomavirus-associated disease: a long term outcome study. *Int J STD AIDS.* 2008;19:445-9.
27. Herat A, Whitfeld M, Hillman R. Anal intraepithelial neoplasia and anal cancer in dermatological practice. *Australas J Dermatol.* 2007;48:143-53.

Endereço para correspondência:

SIDNEY ROBERTO NADAL
Rua Dr. Virgílio de Carvalho Pinto, 381 / apto. 23
05415-030, São Paulo
Tel./FAX (+ 55 11) 3337-4282
E-mail: srnadal@terra.com.br