

Cancro anal e lesões precursoras - Recomendações *Anal cancer and precursor lesions - Recommendations*

Tiago Leal¹; Ana Célia Caetano¹; Manuel Limbert²

RESUMO

A incidência do cancro anal tem vindo a aumentar, particularmente em determinados grupos de risco. A infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV) tem um papel preponderante na sua patogénese, bem como da lesão precursora – a neoplasia intra-epitelial anal (AIN). Nos grupos de elevada incidência, nomeadamente os doentes com infeção HIV, homens que têm sexo com homens, mulheres com antecedentes de neoplasia do trato genital inferior e doentes transplantados, justifica-se o rastreio com base na citologia anal, seguido de anoscopia de alta-resolução com biópsia em caso de citologia alterada, de forma semelhante ao rastreio do cancro do colo do útero. As lesões de alto grau (HSIL) e carcinoma devem ser alvo de tratamento, estando disponíveis terapêuticas tópicas, de ablação ou excisão. A vacina contra o HPV está indicada na prevenção de doença por HPV, tanto lesões pré-malignas como malignas. A vacina faz parte do plano nacional de vacinação para as crianças do sexo feminino aos 10 anos estando recomendada também para as crianças do sexo masculino como vacina extra-plano. Em indivíduos não-vacinados, preconiza-se a sua administração até aos 26 anos.

ABSTRACT

The incidence of anal cancer is increasing, particularly in certain risk groups. Human papillomavirus (HPV) infection plays a major role in the pathogenesis of anal cancer and precursor lesions - anal intraepithelial neoplasia (AIN). In high-incidence groups, such as HIV patients, men who have sex with men, women with a history of lower genital tract neoplasia and transplant patients, screening is based on anal cytology, followed by high-resolution anoscopy with biopsy in case of altered cytology, similar to cervical cancer screening. High-grade lesions (HSIL) and carcinoma should be treated. Topical, ablation or excision therapies are available. HPV vaccine is indicated for the prevention of HPV disease, both premalignant and malignant lesions. The vaccine is part of the Portuguese vaccination plan for 10-year-old girls and is also recommended for boys. In non-vaccinated individuals, its administration is recommended until 26 years.

RECOMENDAÇÕES

- Os grupos de maior risco para cancro anal (doentes com infeção HIV, homens que têm sexo com homens, mulheres com antecedentes de neoplasia do trato genital inferior e doentes transplantados) devem realizar rastreio por citologia anal cada 1-2 anos.

- Os doentes com citologia anal alterada devem realizar anoscopia (preferencialmente de alta-resolução) com biópsia.

- As lesões de alto grau e carcinoma devem ser alvo de tratamento por terapêuticas tópicas, de ablação ou excisão.

- A vacina nonavalente está recomendada até aos 26 anos (incluída no PNV nas meninas aos 10 anos).

INTRODUÇÃO

O cancro anal é responsável por cerca de 2,5% das neoplasias do trato gastrointestinal^[1], com um claro predomínio do carcinoma espinho-celular^[2]. Sabe-se que o vírus do papiloma humano (HPV) desempenha um papel importante, identificando-se em quase 90% dos doentes com cancro do canal anal^[3,4]. A neoplasia desenvolve-se habitualmente na zona de transição escamo-colunar do canal anal, a partir de lesões precursoras de cancro anal^[5]. A neoplasia intra-epitelial (AIN) constitui esta lesão precursora e pode ser identificada através de citologia e biópsia numa perspetiva de rastreio e diagnóstico precoce do cancro anal^[5,6].

Esta revisão tem como objetivo estabelecer recomendações no diagnóstico, tratamento e prevenção das lesões precursoras do cancro anal.

1- Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Braga

2- Serviço de Cirurgia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre o diagnóstico, tratamento e prevenção das lesões precursoras do canal anal (neoplasia intra-epitelial), utilizando os termos "intra-epithelial neoplasia", "screening", "anal canal cytology", "high-resolution anoscopy", "treatment", "prevention" "vaccination" nas bases de dados Pubmed e Scielo. Foram seleccionados os artigos publicados em língua inglesa (excluindo artigos apenas em forma de abstract) até 2019. Foram excluídos os artigos com duplicação de informação.

DISCUSSÃO

Epidemiologia e Patogénese

Apesar de se tratar de uma neoplasia relativamente pouco frequente na população geral [7], a incidência do cancro anal está a aumentar [8,9] assim como a da AIN [10]. Acresce o facto da incidência não ser igual para toda a população, com determinados grupos de risco bem identificados. Os homens HIV positivo que têm sexo com homens (MSM) constituem claramente o grupo de maior incidência (131/100000 pessoas/ano) [11], comparando com a população geral (1.9/100000 pessoas/ano) [12], mas mulheres HIV positivo [11,13,14], MSM HIV negativo [14,15] transplantados [16,17] e mulheres com neoplasias do trato genital inferior [13,18] são outros grupos onde esta também é elevada.

Em termos fisiopatológicos, estabelece-se um paralelismo com o cancro do colo do útero. O HPV desempenha, de forma similar, um papel importante no seu desenvolvimento. A infeção pelo HPV é a infeção sexualmente transmissível com maior prevalência a nível mundial [19], sendo o cancro anal provocado pela infeção pelas suas estirpes oncogénicas [20]. As estirpes de baixo risco são os tipos 6 e 11 (associados ao desenvolvimento de condilomas anogenitais) e as estirpes de alto risco são os tipos 16 e 18 (principais causas de neoplasias anogenitais) [31,33,35,39,45,51,52,56,58,59].

Deste modo, após a infeção do HPV e consequentes alterações a nível da replicação celular, inicia-se o processo oncogénico. Tal como na neoplasia cervical, também o cancro anal evolui a partir de displasia, constituindo esta a lesão precursora do cancro anal [2,21]. Em 2012, de modo a uniformizar a nomenclatura utilizada nas lesões do trato anogenital, que partilham o envolvimento do HPV na sua patogénese, foi publicado o consenso LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) [22]. Este processo teve como objetivo adotar uma denominação que refletisse o entendimento atual da fisiopatologia destas lesões, bem como possibilitar a

comunicação universal entre as várias especialidades envolvidas no seu diagnóstico e tratamento.

Assim, no sentido de representar o contínuo histológico das lesões precursoras, estas devem ser classificadas em neoplasias intraepiteliais (IN) associando a localização - do colo do útero, vulva, vagina, pénis e ânus (lesão anal corresponde a Anal Intraepithelial Neoplasia com sigla AIN) e o grau - 1 ou 2 ou 3. No entanto, para a abordagem destas lesões importa a sua estratificação (tanto para citologia como histologia) em 2 grupos de risco: LSIL (lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau) enquadrando-se aqui a AIN-1 e HSIL (lesão intra-epitelial escamosa de alto grau) englobando AIN-3. A AIN-2 possui um carácter intermédio, dependendo de biomarcadores a sua inclusão num destes dois grupos, o que será explicitado adiante.

O risco de progressão para cancro anal não está completamente estabelecido, com resultados diversos entre os estudos. Por um lado, identificou-se uma taxa de progressão para cancro anal importante (8,5-11%) em doentes com AIN 2 e AIN 3 [23,24]. Esta taxa não é uniforme entre os grupos de risco: calculou-se uma taxa de progressão de 1/600 pessoas/ano em MSM HIV positivo e de 1/4000 pessoas/ano em MSM HIV negativo [15]. Por outro lado, verifica-se um downstaging das lesões numa percentagem significativa (35%-47%) dos doentes ao longo do *follow-up* [24,25], por vezes com resolução completa. Conclui-se, portanto, que existe uma progressão destas lesões para cancro anal, mas, de modo geral, com menor risco que no cancro do colo do útero (1/80 pessoas/ano) [15].

Diagnóstico

Não existem, ainda, estudos que demonstrem a diminuição da incidência do cancro anal pelo rastreio das lesões de alto grau nas populações de risco. No entanto, a estratégia de rastreio adotada baseia-se nas semelhanças entre o perfil oncogénico do cancro anal e do cancro do colo do útero e com a diminuição da incidência do cancro do colo do útero com o programa de rastreio utilizando a citologia cervico-vaginal [26,27].

Relativamente ao grupo de maior risco, MSM HIV positivo, é o grupo mais consensual, estando o rastreio recomendado pela European AIDS Clinical Society [28]. Adicionalmente, alguns peritos [14] e grupos científicos propõem o alargamento a outros grupos de risco elevado [29]. De facto, outros homens HIV positivos (não MSM) também apresentam uma elevada incidência de cancro anal (46/100000 pessoas/ano) [11]. Por outro lado, uma meta-análise identificou uma prevalência de AIN alto grau de 21,5% em doentes MSM HIV negativo, com um incidência de cancro anal de 5,1/100000

homens [15]. As mulheres HIV positivo, apesar de menor risco que MSM HIV positivo, também têm uma incidência aumentada de cancro anal, cifrada em 30/100000 pessoas/ano [11], bem como as mulheres com antecedentes de neoplasia do trato genital inferior, especialmente cancro vulvar [30]. De salientar, ainda, os transplantados de órgãos sólidos, que apresentam uma incidência estimada de 14/100000 pessoas/ano [16]. Assim, recomenda-se o rastreio nestes grupos de risco (tabela 1).

TABELA 1 Grupos de risco alvo de rastreio

Grupos de risco alvo de rastreio
Doentes HIV+
MSM
Mulheres com antecedentes de neoplasia trato genital inferior
Doentes transplantados

Não está definido qual deve ser o método de rastreio do cancro anal. Um exame físico adequado da região perianal, incluindo o toque rectal, é fundamental na observação destes doentes. Adicionalmente, o rastreio pode ser realizado de uma de duas formas: citologia anal seguido de anoscopia de alta resolução (HRA) em caso de alteração da citologia ou, diretamente HRA nas populações de alto risco.

O racional por trás desta última escolha reside no facto da citologia do canal anal apresentar algumas limitações, nomeadamente uma taxa de falsos-negativos elevada para lesões de alto-risco [31]. Numa meta-análise recente [32], a sensibilidade e especificidade encontradas para citologia positiva para HSIL foi de 26,9% (IC95%: 10,0-52,4%) e 94,7% (IC95%: 85,4-98,2%). Nesse sentido, a Sociedade Italiana de Cirurgia Colo-Rectal recomenda que o mais importante é a observação direta e a HRA, reforçando a necessidade de mais estudos para definir o papel da citologia [33].

No entanto, globalmente está descrita uma sensibilidade entre 69% e 93% e uma especificidade entre 32% e 59% da citologia anal, semelhante aos valores descritos para a citologia cervico-vaginal [34]. Acresce o facto de a HRA ser uma técnica atualmente pouco disponível e com uma curva de aprendizagem lenta [6,35]. A estratégia com base na citologia anal parece ser também custo-eficaz [36,37]. Consequentemente, este é o método mais frequentemente mencionado pelos diferentes autores e organizações científicas [14,28,38].

O resultado da citologia deve, então, ser reportado da seguinte forma: normal (negativo para lesões intraepiteliais ou neoplasia), células escamosas atípicas

(ASC podendo subdividir-se em ASCUS – de significado indeterminado, ou ASCUS-H – impossível excluir HSIL), LSIL, HSIL ou carcinoma de células escamosas [39].

Devem ser referenciados para anoscopia de alta resolução os casos de citologia anormal: ASC, LSIL e HSIL. A anoscopia de alta resolução consiste na avaliação da junção escamocolunar, do canal anal e da região perianal sob ampliação usando um colposcópico, com coloração para ácido acético (3-5%) que identifica as lesões associadas a HPV como “aceto-brancas” – coloração sensível mas não específica. Existem outros sinais que aumentam a especificidade como o padrão vascular anormal e a contra-coloração com Lugol, para identificação de áreas suspeitas (que se mantêm brancas ou amarelo-claro). O objetivo é a correta identificação dessas áreas com o intuito de biopsiar lesões HSIL ou carcinoma [6,40].

Tal como referido anteriormente, as lesões AIN 2 constituem, de certa forma, lesões de risco intermédio. De modo a enquadrá-las adequadamente na classificação proposta entre baixo e alto risco, está recomendada a realização de imunohistoquímica para p16, um biomarcador cuja positividade sugere que a lesão será pré-cancerosa [22]. Assim, as lesões AIN 2 p16 positivo, devem ser tratadas como HSIL e as lesões AIN 2 p16 negativo como LSIL.

De forma semelhante aos restantes aspetos do rastreio, também em termos de intervalos de tempo recomendados existe uma escassez de evidência e, consequentemente, de recomendações. No entanto, uma estratégia sugerida por vários autores é a vigilância anual em doentes HIV positivo e em 24 a 36 meses nos doentes HIV negativo [29,41,42]. Na figura 1, está representada uma proposta de algoritmo de diagnóstico e tratamento.

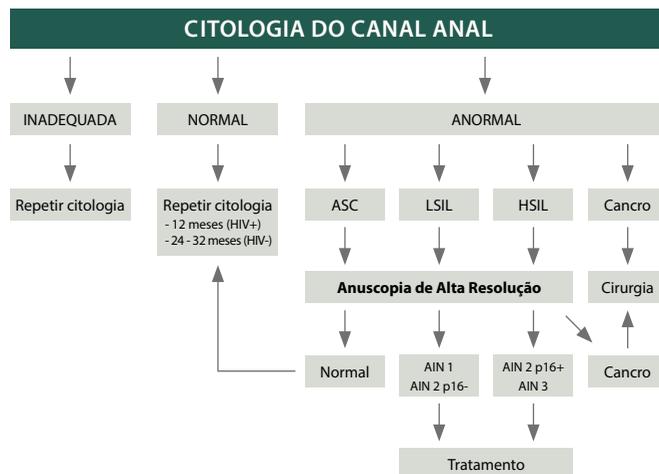


FIGURA 1 Algoritmo de diagnóstico (adaptado Palefsky and Rubin [42])

Tratamento

A necessidade e o tipo de tratamento vão depender da natureza e tamanho das alterações. Em caso de LSIL (AIN 1 e AIN 2 p16 negativo), o tratamento poderá ser opcional pela baixa probabilidade de progressão das lesões para carcinoma, optando-se por uma estratégia de vigilância [43-45]. Se o doente manifestar sintomas (prurido, hemorragia) ou ansiedade pela estratégia conservadora, poderá ser proposta terapêutica ablativa.

Quando se identificam lesões de alto grau (AIN 2 p16 positivo e AIN 3), de modo geral, está recomendado o seu tratamento devido ao risco mais elevado de progressão para cancro.

Relativamente à terapêutica tópica, o imiquimod a 5% é um imunomodulador com propriedades anti-tumorais e anti-virais. Tem sido utilizado *off-label* para o tratamento de lesões displásicas do canal anal [46]. Num ensaio clínico randomizado, demonstrou ser superior a placebo na resolução de HSIL (43% vs. 4%) [47]. O ácido tricloroacético (TCA) é outra opção disponível, que pela sua ação cáustica provoca a destruição dos tecidos. Apresenta taxas reportadas de resolução de HSIL entre 61-79% . É relativamente bem tolerado, mas não é uma boa opção em doença extensa ou volumosa [50]. Finalmente, o 5-Fluorouracil a 2% é um fármaco quimioterápico atuando através da inibição da síntese do DNA. Identificou-se uma boa eficácia no tratamento de HSIL (59%) mas com recidiva importante aos 6 meses (50%) [51].

No que diz respeito à terapêutica ablativa, as opções mais frequentemente descritas são a electrocauterização e a coagulação com infra-vermelhos, estando também disponíveis a crioterapia e a ablação por radiofrequência.

A electrocauterização é a técnica mais estudada. Retrospectivamente, foram identificadas taxas de sucesso de 73% e 58% em MSM HIV negativo e HIV positivo, respetivamente, após o primeiro tratamento, apesar de taxas de recidiva de 53% e 61% [52]. Num estudo observacional com doentes HIV positivo, cerca de um terço dos doentes apresentaram resposta completa, um terço resposta parcial e os restantes não responderam ao tratamento [53]. A taxa de recidiva aos 30 meses foi 25%. Normalmente é descrita o uso de uma lâmina ou agulha para a destruição do tecido, mas a fulguração com Árgon-Plasma também demonstrou a sua eficácia em vários estudos [54,55].

Relativamente à coagulação com infra-vermelhos, uma análise retrospectiva de MSM tratados por esta técnica mostrou uma probabilidade elevada de curar uma lesão isolada HSIL (67% nos HIV positivo e 80% nos HIV negativo) após o primeiro tratamento, mas com

recorrência importante (61% nos HIV positivo e 38% nos HIV negativo) aos 12 meses. Mais recentemente, num ensaio clínico randomizado, foi demonstrada a sua eficácia (resolução completa HSIL em 61%) relativamente a uma estratégia de vigilância (30%) [56].

A crioterapia consiste na aplicação de azoto líquido nas lesões, observando-se taxas de resposta completa semelhantes às restantes técnicas (60%), mas, novamente com esta técnica, a recidiva constitui um problema importante (68%) [57]. A ablação por radiofrequência ainda se encontra no início do seu desenvolvimento, mas mostra resultados promissores [58].

Finalmente, em termos de estudos comparativos, numa análise retrospectiva em MSM HIV positivo comparando o TCA com a electrocauterização, a primeira modalidade de tratamento mostrou taxas superiores de resposta completa (60,7% vs. 33,5%) [59]. No entanto, num ensaio clínico randomizado com 4 grupos, comparando a electrofulguração com a aplicação tópica de Imiquimod a 5%, ácido tricloroacético ou 5-Fluorouracil a 2%, a terapêutica de ablação evidenciou uma taxa de sucesso superior em comparação com as restantes terapêutica tópicas [60].

No quadro 2, está representada uma proposta de tratamento.

QUADRO 2 Abordagem terapêutica de lesões precursoras do cancro anal

LSIL
AIN 1 AIN 2 (se negativo para p16)
terapêutica ablativa se ansiedade com resultados e/ou sintomas (prurido, "queimadura" ou hemorragia) ou atitude expectante avaliação semestral com citologia anal
HSIL
AIN 2 (se positivo para p16) AIN 3
lesões < 1 cm² na base tratamento tópico intranal: imiquimod creme (5%), ácido tricloroacético, 5-Fluorouracil 2%
lesões >1 cm² a <50% da circunferência anal electrocauterização
lesões >50% da circunferência anal electrocauterização (aplicar em <50% da circunferência anal em cada sessão para evitar estenose).

TERAPÊUTICA CIRÚRGICA

Em algumas situações os doentes surgem com carcinoma "in situ" extenso (também podemos caracterizar como AIN III, ou HSIL ou Doença de Bowen) que envolve toda a circunferência quer da margem anal, quer do próprio canal anal. Nestes casos está indicado um tratamento mais agressivo cirúrgico, pois em qualquer destas áreas pode surgir um carcinoma invasivo (e onde por vezes já existem áreas de microinvasão ou mesmo invasão).

Este tratamento cirúrgico envolve a excisão da pele da margem anal e da mucosa do canal anal em bloco formando uma peça em forma de vulcão. É depois necessária uma reconstrução com a ajuda da cirurgia plástica e reconstrutiva com dissecação de retalhos de pele (de avanço ou rodados) que se vão suturar à mucosa do reto logo acima da linha pectínea. Nestas situações é prudente fazer uma colostomia temporária derivativa durante o mesmo tempo cirúrgico, que será encerrada logo que a cicatrização dos retalhos tenha acontecido. Este tipo de intervenção cirúrgica, apesar de não remover nenhum dos músculos esfinterianos, provoca algum grau de incontinência pois são removidos ou danificados os inúmeros receptores presentes na mucosa do canal anal, especialmente a nível da linha pectínea. No entanto, com a ajuda extemporânea da loperamida e dieta adaptada, uma boa qualidade de vida é frequentemente conseguida. Aquando da intervenção cirúrgica é essencial referenciar a peça para a Anatomia Patológica pois pode haver alguma área sem margem de segurança, podendo ser realizado um alargamento da margem dessa zona.



FIGURA 1 A área a excisar da margem anal até linha pectínea.



FIGURA 2 Margem anal pós excisão.



FIGURA 3 Peça excisada.



FIGURA 4 Reconstrução com retalhos.

Vacinação

Existem várias vacinas disponíveis contra o HPV, nomeadamente a bivalente (serótipos 16 e 18), a quadrivalente (serótipos 16, 18, 6 e 11) e a nonavalente (serótipos 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, e 58), esta última aprovada em 2014 pela FDA e em 2015 pela EMA para a prevenção da doença por HPV, estando o seu uso aprovado para homens e mulheres dos 9 aos 45 anos.

A eficácia da vacina está bem estabelecida. Num ensaio clínico randomizado de MSM comparando a vacina quadrivalente com placebo, verificou-se uma eficácia da vacina em 50% e redução das lesões de alto e baixo grau [61]. Também na prevenção pós tratamento de lesões parece haver benefício com um estudo observacional em MSM a evidenciar que os doentes vacinados têm menor recidiva de lesões de alto grau [62].

Em Portugal, a vacina nonavalente (Gardasil 9[®]) faz parte do plano nacional de vacinação (PNV), devendo ser administrada às crianças do género feminino aos 10 anos de idade [63]. A Sociedade Portuguesa de Pediatria recomenda, ainda, a administração da vacina nonavalente (Gardasil9[®]), a título individual, aos adolescentes do género masculino como forma de prevenir as lesões associadas ao HPV [64]. Esta recomendação é semelhante ao que aos planos de vacinação já implementados em vários países em que é advogada a vacinação universal (crianças de ambos os sexos) contra o HPV.

De facto, o Centers for Disease Control and Prevention recomenda a vacinação em crianças de ambos os sexos aos 11-12 anos e, naqueles que não foram vacinados, dos 13 aos 26 anos. Na faixa etária entre os 27 e os 45 anos, poderá ser discutida a possibilidade da vacinação com o doente, de acordo com o risco individual [65]. Em alguns países, tem sido implementada a imunização em MSM até aos 45 anos [66,67]. De forma semelhante, os doentes HIV positivo, nomeadamente MSM e mulheres, têm sido alvo de recomendações no sentido de extensão da idade de vacinação (28,68) apesar da evidência do benefício ser menor relativamente a idades mais jovens. O quadro 3 resume as indicações para a vacinação, bem como a força dessa recomendação.

QUADRO 3 A Vacinação HPV

Indicação	Vacina	Grupos	Posologia
PNV	Gardasil 9 [®]	Raparigas aos 10 anos	2 doses (0 e 6-12 meses) ¹
Recomendada	Gardasil 9 [®]	Raparigas e rapazes dos 13 aos 26 anos que não tenham sido vacinados	< 15 anos: 2 doses (0 e 6-12 meses) > 15 anos: 3 doses (0, 1-2 e 6 meses)
Possível	Gardasil 9 [®]	Homens que têm sexo com homens e imunocomprometidos entre 27-45 anos	3 doses (0, 1-2 e 6 meses)

- A 2ª dose deve ser administrada entre 5 a 13 meses após a primeira dose. Se a 2ª dose for administrada menos de 5 meses depois da primeira, a pessoa deverá receber uma 3ª dose. No caso de um esquema com 3 doses, o esquema deve ser completado num período de 1 ano.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34. 10.3322/caac.21551
2. Hoff P. M., Coudry R., Moniz C. M. V. Pathology of anal cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2017;26(1):57–71. doi: 10.1016/j.soc.2016.07.013.
3. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:1626-1636
4. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer* 2015;136(1):98–107.
5. Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, Chapman W, Mahony JB, Tinmouth J. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS*. 2010;24:1307–1313.
6. Albuquerque A. High-resolution anoscopy: Uncharted territory for gastroenterologists?. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(13):1083-7.
7. Elorza G, Saralegui Y, Enríquez-Navascués Jm, Placer C, Velaz L. Anal intraepithelial neoplasia: a narrative review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:31–39.
8. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, et al. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1569–75.
9. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1165-76.
10. Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. *Int J Cancer* 2012;130:1168-1173.
11. Silverberg, M.J.; Lau, B.; Justice, A.C.; Engels, E.; Gill, M.J.; Goedert, J.J.; Kirk, G.D.; D'Souza, G.; Bosch, R.J.; Brooks, J.T.; et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin. Infect. Dis*. 2012, 54, 1026–1034. doi:10.1093/cid/cir1012.
12. SEER Cancer Statistics Factsheets: Anal Cancer. National Cancer Institute. Disponível em <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>
13. 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: 843-849 [PMID: 11390533]
14. Palefsky JM. Screening to prevent anal cancer: Current thinking and future directions. *Cancer Cytopathol*. 2015;123(9):509–10
15. Machalek DA, Poynten M, Jin F. et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13:487–500
16. Patel, H. S., Silver, A. R. J., & Northover, J. M. A. (2005). Anal cancer in renal transplant patients. *International Journal of Colorectal Disease*, 22(1), 1–5. doi:10.1007/s00384-005-0023-3
17. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, Goodman MT, Engels EA. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2013;13:3202-3209
18. Saleem AM, Paulus JK, Shapter AP, et al. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. *Obstet Gynecol* 2011;117:643-9. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31820bfb16
19. Prevention CfDca. Genital HPV Infection - Fact Sheet. <https://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm>.
20. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007;90:1-636.
21. Limoges-Gonzalez M, Al-Juburi. Anal Intraepithelial Neoplasia. *AJ Clin Gastroenterol*. 2017 Mar;51(3):203-207. doi: 10.1097/MCG.0000000000000721.
22. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al; Members of the LAST Project Work Groups. 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. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:76–115.
23. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005;92:1133-1136.
24. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006;76:715-717
25. Tong WW, Jin F, McHugh LC, Maher T, Sinclair B, Grulich AE, Hillman RJ, Carr A. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS* 2013; 27: 2233–2243 [PMID: 24157904 DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283633111]
26. Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ*. 1999;318:1244–1245.
27. van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer*. 2008;122:1854–1858
28. The European AIDS Clinical Society Guidelines (Version 10.0, November 2019). Disponível em: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
29. Smyczek P, Singh AE, Romanowski B. Anal intraepithelial neoplasia: review and recommendations for screening and management. *Int J STD AIDS* 2013 24: 843 originally published online 10 July 2013 DOI: 10.1177/0956462413481527
30. Moscicki AB, Darragh TM, Berry-Lawhorn JM, et al. Screening for Anal Cancer in Women. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(3 Suppl 1):S27–S42. doi:10.1097/LGT.0000000000000117
31. Darragh TM, Winkler B, Souers RJ, Laucirica R, Zhao C, Moriarty AT; College of American Pathologists Cytopathology Committee. Room for improvement: initial experience with anal cytology: observations from the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in nongynecologic cytology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Nov;137(11):1550-4. doi: 10.5858/arpa.2012-0574-CP
32. Clarke MA, Wentzensen N. Strategies for screening and early detection of anal cancers: A narrative and systematic review and meta-analysis of cytology, HPV testing, and other biomarkers. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(7):447–460. doi:10.1002/cncy.22018
33. Binda GA, Gagliardi G, Dal Conte I, Verra M, Cassoni P, Cavazzoni E, Stocco E, Delmonte S, De Nardi P, Sticchi L, Mistrangelo M (2019) Practice parameters for the diagnosis and treatment of anal intraepithelial neoplasia (AIN) on behalf of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR). *Tech Coloproctol* 23(6):513– 528. <https://doi.org/10.1007/s10151-019-02019-5>
34. 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;43:223–233
35. Richel O, Prins JM, de Vries HJC. Screening for anal cancer precursors: What is the learning curve for high-resolution anoscopy? *AIDS*. 2014;28:1376–1377.
36. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*. 1999;281:1822–1829.
37. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions and anal cancer in human immunodeficiency virus-negative homosexual and bisexual men. *Am J Med*. 2000;108:634–641.
38. Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: a review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol* 2017;9:50-61.
39. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114–9.
40. Jay N. High-resolution anoscopy: Procedure and findings. *Sem Colon Rectal Surg*. 2017 28: 75-80.



41. Siddharthan RV, Lanciault C, Tsikitis VL. Anal intraepithelial neoplasia: diagnosis, screening, and treatment. *Ann Gastroenterol*. 2019 May-Jun;32(3):257-263. doi: 10.20524/aog.2019.0364
42. Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36: 187-200 [PMID: 19344856 DOI: 10.1016/j.ogc.2009.02.003]
43. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2002 Nov 1;35(9):1127-34
44. Scholefield JH, Harris D, Radcliffe A. Guidelines for management of anal intraepithelial neoplasia. *Colorectal Dis*. 2011;13(Suppl 1):3-10
45. Svidler López L1, La Rosa L. Human Papilloma Virus Infection and Anal Squamous Intraepithelial Lesions. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019 Sep;32(5):347-357. doi: 10.1055/s-0039-1687830
46. Gkegkes ID, Iavazzo C, Stamatiadis AP. Intra-anal use of imiquimod: what is the clinical evidence? *Int J STD AIDS*. 2019 Sep;30(10):1018-1024. doi: 10.1177/0956462419855828
47. Fox PA, Nathan M, Francis N, et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS* 2010;24:2331-5.
48. Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:474-479
49. Cranston RD, Baker JR, Liu Y, Wang L, Elishaev E, Ho KS. Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men. *Sex Transm Dis*. 2014;41:420-426.
50. Megill C, Wilkin T. Topical therapies for the treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Semin Colon Rectal Surg*. 2017;28(2):86-90. doi:10.1053/j.scrs.2017.04.006
51. Richel O, Wieland U, de Vries H J et al. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. *Br J Dermatol*. 2010;163(06):1301-1307
52. Marks DK, Goldstone SE. Electrocautery ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:259-65. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3182437469
53. Burgos J, Curran A, Landolfi S, Navarro J, Tallada N, Guelar A, Crespo M, Ocaña I, Ribera E, Falcó V. The effectiveness of electrocautery ablation for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med* 2016; 17: 524-531 [PMID: 26688291 DOI: 10.1111/hiv.12352]
54. Braga EA, Lopes Filho GJ, Sydney SS. Argon plasma versus electrofulguration in the treatment of anal and perianal condylomata acuminata in patients with acquired immunodeficiency virus. *Acta Cir. Bras*. 2017 June; 32(6): 482-490.
55. De Pokomandy A, Rouleau D, Lalonde R. Argon plasma coagulation treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions in men who have sex with men living with HIV: results of a 2-year prospective pilot study. *HIV Med*. 2018 Feb;19(2):81-89. doi: 10.1111/hiv.12544
56. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA., et al. A randomized clinical trial of infrared coagulation ablation versus active monitoring of intra-anal high-grade dysplasia in HIV-infected adults: An AIDS Malignancy Consortium trial. *Clin Infect Dis*. 2018
57. Siegenbeek van Heukelom ML, Gosens KCM, Prins JM, de Vries HJC. Cryotherapy for Intra- and Perianal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Positive Men who have Sex with Men. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):127-132. doi:10.1007/s40257-017-0311-z
58. Goldstone RN, Hasan SR, Drury S, et al. A trial of radiofrequency ablation for anal intraepithelial neoplasia. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(3):357-365
59. Burgos J, Martin-Castillo M, Landolfi S, Dinares MC, Villar J, Navarro J, Ribera E, Falcó V, Curran A. Brief Report: Effectiveness of Trichloroacetic Acid vs. Electrocautery Ablation for the Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018 Dec 15;79(5):612-616. doi: 10.1097/QAI.0000000000001847.
60. Richel O, de Vries HJC, van Noesel CJM, Dijkgraaf MGW, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):346-353. doi:10.1016/S1470-2045(13)70067-6
61. Palefsky J., Giuliano A., Goldstone S., Moreira E., Aranda C., Jessen H., Hillman R., Ferris D., Coutlee F., Stoler M., Marshall B. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N. Engl. J. Med*. 2011;365:1576-1585
62. Swedish KA, Goldstone SE. Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men. *PLoS One*. 2014;9(4):e93393. Published 2014 Apr 8. doi:10.1371/journal.pone.0093393
63. Direção Geral da Saúde Norma nº 016/2016 de 16/12/2016 atualizada a 31/07/2017 - Novo Programa Nacional de Vacinação - PNV 2017
64. Recomendações sobre Vacinas Extra Programa Nacional de Vacinação - atualização 2018. Recomendações elaboradas pela Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Disponível em <http://criancaefamilia.spp.pt/media/127910/Vacinas-extra-PNV-RecomendaCOes-SIP-SPP-2018.pdf>
65. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:698-702. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3external%20icon)
66. The Australian Immunisation Handbook. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Disponível em <https://immunisationhandbook.health.gov.au/>
67. Pollock, K. G., Wallace, L. A., Wrigglesworth, S., McMaster, D. & Steedman, N. HPV vaccine uptake in men who have sex with men in Scotland. *Vaccine* 2018 S0264-410X(18)31645-1
68. Geretti AM, Brook G, Cameron C, Chadwick D, French N, Heyderman RS, et al. British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults. 2015