

CARACTERIZAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE ÂNUS E SUA RELAÇÃO COMO O PAPILOMAVIRUS HUMANO

Characterization of the risk factors for anus cancer and its relationship with Human Papillomaviruses

Ana Carolina Borges Monteiro¹ e Daniela Vasconcellos Dini da Cruz Pires²

- 1- Biomédica graduada pelo Centro Universitário Amparense – UNIFIA
- 2- Professora orientadora do curso de graduação em Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA

Resumo

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA circular pertencente à família Papillomaviridae, apresentando – se na forma de 100 subtipos, com tropismo por células de tecidos em diferenciação. Sua replicação ocorre no núcleo das células hospedeiras, sendo responsável pela desregulação dos genes E6 e E7 desencadeando a inibição da supressão tumoral e apoptose celular. Estima – se que por ano 500 mil novos casos de HPV são detectados em todo mundo. Ao acometer o colo uterino é considerado o terceiro câncer de maior prevalência, quando acomete a região anal a infecção é geralmente assintomática ou erroneamente diagnosticada como doença hemorroidária. Mesmo diante da disponibilidade de vacinas contra o HPV e de exames preventivos específicos, de baixo custo e eficazes, o câncer de ânus ainda apresenta alta incidência e prevalência.

Palavras chaves: Câncer – HPV – Fatores de risco – Diagnóstico – Anuscopia

Abstract

Human papillomaviruses (HPV) is a circular DNA virus belonging to the family Papillomaviridae, presenting in the form of 100 subtypes with tropism for cells differentiation. Replication occurs in the nucleus of the host cell, is responsible for the deregulation of the E6 and E7 genes triggering the inhibition of tumor suppression and apoptosis. It estimated - that each year 500,000 new cases of HPV are detected worldwide. When affect the cervix is considered the third most prevalent cancer when it affects the anal area, infection is usually asymptomatic or misdiagnosed as hemorrhoids. Same with the availability of HPV vaccines and specific preventive examinations, inexpensive and effective, cancer of the anus still has high incidence and prevalence .

Key words: Cancer - HPV - Risk factors - Diagnosis - anoscopy

Introdução

A malignidade dos tumores anais e do canal anal está presente entre 3 e 3,5% dos tumores anorretais e representam cerca de 2% de todos os tumores que acometem o intestino grosso (NETO, PRUDENTE, SANTOS,2007). O câncer anal pode atingir indivíduos de ambos os sexos que sejam praticantes de sexo anal receptivo. Entretanto

outros fatores podem ser associados, tais como: antecedente de neoplasias cervicais, vulvares ou vaginais, número superior a 10 parceiros sexuais, uso prolongado de corticosteroides, tabagismo, presença de lesões anais benignas acompanhadas por quadros inflamatórios persistentes, fatores genéticos e infecções pelo vírus HIV, herpes simplex tipo II, *Clamidia trachomatis* e/ou HPV (COSTA E SILVA, *et al* 2005; JÚNIOR, 2007; NADAL, MANZIONE, 2005).

Os efeitos biológicos causados pelas infecções por outras DSTs são relacionados à presença de inflamações persistentes acompanhadas por danos através de metabólitos oxidativos. As células infectadas apresentam tendência a maior secreção de citocinas. Quando essa infecção torna - se crônica há a indução de lesão tecidual por produção indireta de espécies reativas do oxigênio, desencadeando assim a cascata inflamatória. Como consequência desse processo há a diminuição da imunidade. Além disso, se o paciente for fumante a imunodepressão será ainda maior, pois a nicotina é um fator determinante para a depressão das células de langerhans. Dessa maneira a somatização de cofatores imunodepressores facilitam ainda mais a instalação do vírus HPV (ROSA, *et al*, 2009).

O canal anal é mais acometido que as margens anais, sendo a zona de transição entre o ânus e o reto a mais acometida por tumores. A zona de transição apresenta áreas de mucosa retal normal e presença de epitélio escamoso, com presença de células de vários tamanhos dispostas em arranjos, possui também microvilosidades dispostas de colunas. Essa região é acometida por lesões intraepiteliais escamosa de alto grau (HSIL) , as quais são associadas a infecções causadas por subtipos de HPV de alto risco oncogênico. Quando não tratadas as lesões podem evoluir para o quadro de carcinoma invasivo (NADAL, *et al*, 2009).

A cada ano cerca de 137 mil novos casos de infecções pelo papilomavírus humano (HPV), tanto em homens quanto em mulheres, são registrados pelo Ministério da Saúde. Quando o HPV acomete o colo uterino é considerado o causador do terceiro câncer de maior prevalência entre o sexo feminino. O HPV é um vírus de DNA circular pertencente a família Papillomaviridae, apresentando – se na forma de 100 subtipos, sendo esses divididos em dois grandes grupos: o de baixo risco oncogênico e o de alto risco oncogênico. O grupo de alto risco oncogênico é relacionado ao desenvolvimento de carcinoma cervical e é constituído pelos subtipos tipos:

16,18,31,33,35,39,45,51,55,56,58,59,66,68. Por sua vez os subtipos 6,11,26,42,44,54,70 e 73 são associados ao condilomas genitais, assim caracterizando o HPV de baixo risco oncogênico (BEZERRA, *et al*, 2005; SILVA 2010 ;STIVAL 2005).

A patogenicidade do papilomavirus humano é caracterizada pelo tropismo por células pertencentes a tecidos em diferenciação. Independente do tipo de HPV a replicação ocorre no núcleo das células hospedeiras. Lesões benignas são aquelas onde o genoma viral encontra – se separado do DNA do hospedeiro, entretanto as lesões malignas são caracterizadas pela integração do DNA viral aos cromossomos do hospedeiro. Para isso é necessária a quebra do genoma viral na regiões E1 e E2.O resultado desse processo é a desregulação dos genes E6 e E7, ocasionando alterações na células hospedeiras infectadas. As oncoproteínas E6 e E7 atuam na inibição dos genes P53 e retinoblastoma responsáveis pelo controle do ciclo celular. Como consequência há a inibição da supressão tumoral e apoptose celular (ROSA, *et al*, 2009).

Cerca de 20% dos pacientes acometidos são assintomáticos, os demais geralmente apresentam sangramento anorectal ou dor geralmente acompanhada da sensação de massa ocupando a região retal. Essa sintomatologia, entretanto, é muitas vezes erroneamente confundida com doenças hemorroidárias. A infecção anal por HPV de baixo risco oncogênico na forma latente manifesta – se inicialmente através de prurido anal, com posterior aparecimento de verrugas. Entretanto a presença de prurido anal não é um fator determinante para o fechamento desse diagnóstico, pois o prurido apresenta etiologia multifatorial como: doença inflamatória intestinal, uremia, parasitoses, dermatopatias, hábitos de higiene inadequados, vestimentas inadequadas, presença de DSTs, entre outros (MAG, *et al*, 2002; JÚNIOR,2007).

Por sua vez o HPV anal de alto risco oncogênico apresenta dificuldades em seu diagnóstico, pois as lesões são do tipo subclínicas sendo sua detecção dependente de exames de anoscopia. Como as lesões são inaparentes e geralmente assintomática, assim o indivíduo procura atendimento médico apenas quando houve progressão das lesões (MAGI, *et al*, 2002).

Os tumores nas bordas anais são classificados como lesões dermatológicas, podendo se desenvolver na forma de carcinoma verrucoso, sarcoma de Kaposi, doença de Bower ou carcinoma espinocelular. Entretanto aqueles que acometem a zona de transição retal ou o canal retal são considerados malignos e apresentam quatro origens

histológicas: carcinoma espinocelular, melanoma maligno, adenocarcinoma e sarcomas. (NETO,PRUDENTE,SANTOS, 2007; JÚNIOR, 2007).

Estudos retrospectivos demonstram uma alteração no perfil do pacientes com carcinoma espinocelular. Essa patologia anteriormente atingia mulheres até a sexta década de vida, atualmente atinge pacientes do sexo masculino entre 30 e 40 anos de idade. Além disso, recidiva de lesões em pacientes assintomáticos submetidos a tratamento quimioterápico, é diretamente relacionado a infecção pelo vírus HIV, a agressividade viral e ao estado imunológico do paciente (CARVALHO,2012)

Objetivo

Esse artigo tem como finalidade realizar uma revisão bibliografia a respeito do câncer de ânus, tendo como objetivo a caracterização de seus fatores de risco, demonstrando as alterações histológicas e citológicas causadas aos tecidos afetados e apontar os métodos diagnósticos mais adequados.

Materiais e métodos

Artigo elaborado através de levantamento bibliográfico de artigos disponíveis no Scielo, sites referentes ao tema abordado e consulta a livros pertencentes a biblioteca do Centro Universitário Amparense – UNIFIA.

Discussão e resultados

O canal anal é caracterizado histologicamente pela presença de revestimento pluriestratificado do tipo escamoso. O canal anal localiza – se desde a borda anal até a linha pectínea, a qual é caracterizada por ser uma zona de transição entre o epitélio escamoso e o não escamoso. Por sua vez a área que delimita o canal anal e o reto é constituída por células de transição, as quais se assemelham as células que compõem o revestimento urogenital e a mucosa glandular retal. Dessa forma o aparecimento de tumores na região distal da linha pectínea é denominado de carcinomas de células escamosas, ou epidermóides, sendo esses classificados como ceratinizados. Entretanto aqueles originados nos tecidos situados acima da linha dentada são denominados de epitelíoides, sendo esses do tipo não ceratinizados (JÚNIOR, 2007).

Pacientes portadores de imunodepressão causada pela infecção por HIV associada a infecção pelo papilomavirus humano, apresentam valores inferiores á 100

linfócitos TCD4⁺ por milímetros cúbicos e consequente elevação da carga viral HIV. Esse quadro, por sua vez, pode ser associado a tratamentos ineficazes ou ausentes ou até mesmo a presença de displasias. Dessa forma a infecção pelo HPV associada ao HIV aumenta o risco de progressão das lesões para carcinoma anal (SILVA,*et al*, 2010).

Cerca de 85% das lesões malignas anais são causadas pelo carcinoma epidermóide. Dessa forma se o paciente apresentar imunodepressão e se o epitélio anogenital estiver infectado pelo HPV a dispersão do vírus e das lesões para as áreas adjacentes torna – se mais fácil. O carcinoma de células escamosas é o tipo mais comum do câncer de ânus, sendo esse uma consequência de infecção crônica pelo HPV de alto risco oncogênico, pois o carcinoma tem sua origem em áreas de neoplasia intraepitelial de alto grau. Dessa forma mulheres acometidas por neoplasias de colo uterino são consideráveis mais susceptíveis ao desenvolvimento do câncer de ânus ou de canal retal (CAPOBIANGO, FILHO,NUNES, 2009; NADAL, MANZIONE, 2006; JÚNIOR, 2007).

As neoplasias epiteliais anais e do canal anal além de apresentarem diferenças na origem embrionária apresentam também diferentes segmentos para a drenagem linfática, de acordo sua localização perante a linha pectínea. Logo acima da linha pectínea a linfa flui em direção aos linfonodos paravertebrais e aos espaços perirretais, sendo esses, indício para o diagnóstico para quadros de adenocarcinoma retal. Logo abaixo da linha pectínea a linfa flui no sentido dos nodos da região inguinal, sendo característica para detecção de adenopatias inguinais (JÚNIOR, 2007).

A gravidade do tumor e sua apresentação clínica são dependentes do tamanho e da localização anal. Lesões inferiores a 2 cm são classificadas com pequenas e apresentam a probabilidade de cura em 80% dos casos. Entretanto tumores com 5 cm ou mais, geralmente são do tipo invasivo e comprometem os linfonodos, assim apresentam menos de 50% de chances de cura (JÚNIOR,2007).

Os métodos diagnósticos mais indicados para a detecção da presença de HPV no na região anal são a anoscopia e o papanicolau anal. A anoscopia consiste em aplicar por dois minutos o ácido acético a 5% sobre a mucosa anorretal. Posteriormente o excesso é retirado com solução fisiológica, sendo a seguir aplicado o azul de toluidina. O exame deve ser realizado por meio de um colposcópio. O resultado é observado através da presença de reações cetoácidas, que se apresentam na coloração

esbranquiçada quando o resultado é positivo, indicando a presença de infecção pelo HPV (SILVA, *et al*, 2010).

Assim como o HPV apresenta tropismo pelas zonas transicionais do colo uterino, o HPV no canal anal apresenta predileção pela zona de transição anal (ZTA). Com base nessa característica, deu-se início a realização do exame de Papanicolau anal. Esse exame consiste na retirada de células anais para estudos citológicos através da introdução de swab anal ou escova endocervical no canal anal. Para isso o swab deverá ser introduzido entre 3 e 4cm no interior do canal anal. Isso ocorre, pois a extensão do canal anal varia de 2,52 a 2,93cm em mulheres e de 3,27 à 3,4 cm em homens. Após a introdução o swab ou a escova, deverá ser rotacionado 360° em torno do eixo. O material deverá ser depositado uniformemente em lâmina de vidro, sendo posteriormente fixado e corado adequadamente (COSTA E SILVA, *et al*, 2005; NADAL, *et al* 2009).

As análises citológicas realizadas nos esfregaços anais tem como finalidade a pesquisa de células do epitélio colunar, células escamocolunares (provenientes da zona de transição) e células escamosas. As neoplasias intraepiteliais anais de alto grau (NIA) são consideradas precursoras de carcinomas anais, apresentando alta relação com a infecção por subtipos de alto risco oncogênico de HPV, principalmente pelos subtipos 16 e 18. Esses subtipos tem seu DNA identificado entre 35 e 90% das células tumorais. (CARVALHO, 2012; COSTA E SILVA, *et al*, 2005; NADAL, *et al*, 2009).

A possibilidade da interação de alguns tipos virais com as lesões de alto grau de malignização, torna-se recomendável a identificação dos subtipos virais do Papilomavirus humano. Contudo, sabe-se que em alguns casos, os subtipos virais de baixo risco oncogênico estão presentes em lesões causadas por displasias de alto grau. Quando os condilomas anais estão presentes em pacientes HIV positivos é indicada a realização da identificação do DNA dos subtipos virais e de um rigoroso acompanhamento médico. (CARVALHO, 2012)

Em pacientes HIV positivos, o risco de infecção por subtipos de alto risco oncogênico é duas vezes maior do que os pacientes não acometidos pelo HIV (SILVA, 2010). Em relação aos portadores de carcinoma espinocelular anal (CEC), nota-se que em cerca de 97% dos casos há a presença da infecção pelo papilomavírus humano. Como agravante 40% dos pacientes não apresentam lesões visíveis na região anal, assim demonstrando que a citologia anal é uma importante aliada para o rastreamento de

anormalidades citológicas, podendo posteriormente ser acompanhada por outras formas de avaliação (NADAL, 2009).

O risco de progressão é associado a severidade da displasia, sendo a classificação do vírus HPV diretamente ligada as lesões pré malignas e malignas, sem que haja correlação com a taxa de recidiva das lesões na região anal. Dessa forma o tratamento das lesões precursoras tem como objetivo prevenir a evolução para carcinoma espinocelular. (CARVALHO, 2012)

As NIAs são classificadas como sinônimo de displasia grave, atipias severas e de carcinoma in situ. Quando comparados com os resultados da histologia os esfregaços com amostra de células anais apresentam alta sensibilidade (entre 45 e 98%) e alta especificidade (de 32 a 92%), assim como os esfregaços com material cervical. Nota – se também que 60% das pacientes com lesões anais apresentam histórico de infecção por HPV genital. Dessa forma, as pacientes diagnosticadas com neoplasia intraepitelial cervical (NIC) apresentam maior probabilidade de serem acometidas por HPV anal. Entretanto ainda não há uma concordância unânime sobre quais são os subtipos de HPV capazes de infectar ambas as regiões, sabe – se apenas que o número de parceiros sexuais e a paridade são diretamente proporcionais aos riscos de contaminação pelo vírus HPV (CAPOBIANGO, 2009; CARVALHO, 2012).

As NIAs apresentam maior incidência em células escamosas, sendo responsável pelo quadro citológico de binucleação ou multinucleação, presença de coilócitos e células paraceratócitas atípicas além de moderada displasia. Nota – se que a maioria dos carcinomas anais segue um padrão citológico similar ao encontrado nos carcinomas cervicais (NADAL, MANZIONE, 2005; NADAL, *et al*, 2009).

Tratamento

Para o tratamento de condilomas acuminados perianais, pode – se utilizar terapias com laser. Entretanto, quando comparado ao método de ablação cirúrgica dos condilomas, o laser apresenta as mesmas taxas de reicidivas e os mesmos índices de dor no seguimento pós-cirúrgico. Além disso, durante a aplicação do laser, ocorre a liberação de fumaça a qual é capaz de transportar partículas aerossolizadas do HPV. Ao serem inaladas, o HPV pode causar lesões clínicas ou subclínicas nas vias aéreas do operador. Dessa forma o uso de equipamentos de proteção tais como: mascaras

especiais e aspiradores com filtros adequados a eliminação da fumaça, são indispensáveis. (CARVALHO, 2012)

Outra intervenção terapêutica para os condilomas acuminados perianais é o uso de medicamentos de uso tópico. Dentre eles destaca-se o uso de podofilina, podofitoxina e de ácido tricloro acético (ATA), os quais estão disponíveis em graus variáveis e apresentam eficácia variável entre 60 e 90%. Mesmo quando o tratamento não apresenta eficácia completa, nota – se a diminuição na quantidade e extensão das lesões, favorecendo o posterior procedimento cirúrgico destinado à retirada das lesões remanescentes. Em casos de lesões clínicas e subclínicas é recomendado o uso de podofilina á 25% em vaselina sólida, a qual é capaz de reduzir as taxas de reicidivas. (CARVALHO, 2012; NADAL, MANZONE, 2002).

Ainda não há uma definição clara sobre qual é a melhor intervenção terapêutica a seguir em casos de NIA. Os tratamentos atualmente utilizados podem ser classificados em: ablativos (ablação a laser, excisão cirúrgica, coagulação intravermelha e eletrocauterização) e tópicos (podofilotoxina, imiquimod, ácido tricloro acético e terapia fotodinâmica). Outra alternativa é o uso de imunomoduladores, os quais demonstram – se eficazes no tratamento das NIAs, contudo apresentam elevada taxa de reicidiva (CARVALHO,2012; NADAL, *et al*, 2004).

Pacientes com NIA não necessitam ser submetidos a radioterapia, demonstrando índices de cura entre 10 e 88% dependendo do tratamento utilizado. O uso tópico de imunomoduladores é indicado no tratamento de NIAs, sendo capaz de isentar 74% dos pacientes das neoplasias intraepiteliais anais. Essa eficácia é comprovada por meio de estudos baseados em 30 meses de acompanhamento constituído por anuscopias, esfregaços anais, tipagem viral e dosagem de carga viral. Contudo, 58% dos pacientes apresentaram novas áreas com NIA, sendo 32% de alto grau. Dessa forma, nota – se que mesmo após um tratamento eficiente o paciente ainda deve ser acompanhado (CARVALHO, 2012; NADAL, MANZONE, 2002)

Imiquimode e resiquimode são fármacos da família imidazoquinolina, sendo capazes de estimular a produção de interferon alfa e outras citocinas. O imiquimode creme à 5%, é um tratamento prolongado(de 2 á 20 semanas) e de alto custo, que pode ser aplicado pelo próprio paciente durante a noite. Em 50% dos casos ocorre o tratamento total das lesões, sendo a diminuição das lesões presente entre 70 e 80% dos pacientes. Quando o indivíduo é HIV positivo nota – se resposta completa em apenas 30% (CARVALHO,2012; NADAL,MANZONE,2002).

Em caso de pacientes com exame positivo para a presença de DNA de HPV, mas com ausência de alterações citológicas ou sem a detecção de lesões através de anoscopia, não há necessidade de tratamento. Nessas situações deve haver apenas um acompanhamento periódico para a detecção do possível surgimento de lesões clínicas e subclínicas. Nota – se também que a carga viral do HPV não deve ser utilizada como um marcador da doença, pois esse não possui relação com o surgimento ou com a evolução das lesões. Contudo, o desenvolvimento de NIA de alto grau é diretamente proporcional a elevação da carga viral, havendo a necessidade de um rigoroso acompanhamento do paciente. (CARVALHO, 2012).

O tratamento do carcinoma espinocelular anal, é caracterizado pela excisão da região acometida pelo carcinoma epidermoide, pequeno e superficial presente na borda anal, havendo posteriormente uma terapia complementar de quimioterapia e/ou radioterapia. Entretanto, até pouco tempo atrás o procedimento seguido era a amputação abdominoperitonial do ânus e do reto acompanhada de colostomia definitiva, havendo chance de sobrevivência de 5 anos para 70% dos pacientes. Atualmente esse tipo de procedimento cirúrgico é escolhido apenas como forma de tratamento para lesões de grande extensão ou lesões persistentes e recorrentes (JUNIOR, 2007).

Estima – se que por ano 500 mil novos casos de HPV são detectados em todo mundo, indicando a necessidade de se reforçar a prevenção da infecção, detecção de lesões e a importância da conscientização da população. Pesquisas revelam que no ano de 2006, 84% das mulheres do estado de Sergipe desconheciam as causas do câncer de colo de útero, 77% não tinham informação das formas de prevenção da patologia e 23% desconheciam totalmente o assunto (LIMA, 2006). Diante dessa realidade, foi desenvolvida a vacina contra o HPV dos tipos virais 6,11,16 e 18, que são os mais frequentes nos casos de verrugas anogenitais e carcinomas. A vacinação é indicada para mulheres entre 11 e 25 anos de idade, a fim de proporcionar uma imunização superior a imunidade adquirida, (NADAL,NADAL,2008).

Conclusão

O papilomavírus humano é o agente precursor de neoplasias malignas principalmente na região anogenital, sendo considerado um das doenças sexualmente transmissíveis de maior incidência e prevalência no mundo. A infecção muitas vezes é assintomática tendo predileção a pacientes com grande número de parceiros sexuais,

tabagistas, desnutridos, mulheres que fazem uso de anticoncepcional, indivíduos com antecedentes de infecção por outras DSTs ou infectados por HIV. Diante dessa realidade, nota – se a necessidade da realização de campanhas como conscientização sobre o HPV, para que os indivíduos sejam capazes de evitar os fatores de risco.

Atualmente está disponível na rede pública de saúde e em clínicas particulares a vacina contra o HPV, a qual é capaz de imunizar os indivíduos contra os principais tipos de Papilomavirus humano responsáveis pelas lesões de baixo e alto risco oncogênico. Entretanto, a vacinação não exclui a necessidade do uso de preservativos e a necessidade de exames periódicos de Papanicolau e anoscopia, os quais são formas seguras, de baixo custo e eficazes para a detecção de lesões precursoras para o desenvolvimento do câncer de anus. Quando detectadas na forma de lesões precursoras é possível tratar o paciente e evitar o desenvolvimento de um carcinoma invasivo.

Referências bibliográficas

1. BRANDT, Hebert Roberto Clivati et al . Tratamento do papiloma vírus humano na infância com creme de imiquimode a 5%. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro , v. 85, n. 4, p. 549-553, Aug. 2010 .
2. BEZERRA, S.J.S.;GONÇALVES, P.C.; FRANCO, E.S.;PINHEIRO, A.K.B.Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. **DST – J bras Doenças Sex Transm**, 17(2): 143-148, 2005.
3. CAPOBIANGO, A., FILHO, A.L.S, NUNES, T.A.Diagnóstico de HPV Anal em Mulheres com NIC: Prevenção de Câncer do Ânus? **Rev bras Coloproct**, 2009;29(4): 443-450.
4. CARVALHO,G. **Citologia do trato genital feminino**. 5ª. Rio de Janeiro: Revinter, 2009
5. CARVALHO, J.J.M. Atualização em HPV, abordagem científica e multidisciplinar. 2ª, São Paulo: Instituto Garnet, 2012
6. CHABNER, B.A; LONGO, D.L. **Manual de oncologia de Harrison**.2ª, Porto Alegre: Artmed, 2015
7. COSTA E SILVA, I.T., *et al*. Citologia anal como método de rastreamento para a detecção do câncer anal: esfregaços com algodão hidrófilo são mesmo insatisfatórios?.**Rev Acta Cirúrgica Brasileira** - Vol 20 (1) 2005.
8. CRUZ, G.M.G;FERREIRA, R.M.R.S;NEVES,P.M. Estudo retrospectivo de 47 complicações e 380 pacientes operados de câncer retal. **Rev bras Coloproct**, 2006;26(2):138-155.
9. GOLDMAN,L.;AUSIELLO,D. **Cecil: tratado de medicina interna**.22ª. Rio de Janeiro: Elsevier,2005

10. HOSSNE, R.S. Prevalência de papiloma vírus (HPV) perinal assintomático em pacientes portadores de HPV genital tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. **Rev bras Coloproct**, 2008;28(2): 223-226.
11. JACYNTHO, C., GIRALDO. A importância do exame cito-anuscópico sob visão ampliada para o diagnóstico das neoplasias intra – epiteliais anais em pacientes com neoplasias intra – epiteliais genitais. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2005; 27(1): 44-5.
12. JÚNIOR, J.C.M.S. Câncer Ano- reto-cólico - Aspectos atuais: I – Câncer Anal. **Rev bras Coloproct**, 2007;27(2): 2109-223.
13. JUNIOR, J.E. **Noções Básicas de Citologia Ginecológica** . São Paulo: Livraria Santos, 2003.
14. KOSS, L.G; GOMPE, C. **Citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas**. São Paulo: Roca, 2006.
15. LIMA, C.A; PALMEIRA, J.A.V; CIPOLOTTI, R. Fatores associados ao câncer do colo uterino em Propriá, Sergipe, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 22(10):2151-2156, out, 2006
16. LOPES, A.C; *et al*. **Diagnóstico e tratamento**. Barueri: Manole, 2007
17. MAGI, J.C; *et al*. O papilomavírus humano (HPV) na forma subclínica como diagnóstico diferencial da etiologia do prurido anal. **Rev bras Coloproct**, 2002;23(4):273-277
18. NADAL, L.R.M, NADAL, R.S. Indicações da Vacina Contra o Papilomavirus Humano. **Rev bras Coloproct**, 2008; 28(1): 124-126.
19. NADAL, S.R; MANZIONE, C.R. Infecção perianal recidivante pelo papilomavirus humano. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 48, n. 1, p. 14-15, Mar. 2002 .
20. NADAL, R.S; MANZIONE, C.R. Papilomavirus humano e o câncer anal. **Rev bras Coloproct**, 2006; 26(2): 204-207.
21. NADAL, S.R; *et al*. Comparação das Contagens das Células de Langerhans de Tecidos Contendo Carcinoma Anal em Doentes com e sem infecção pelo HIV. **Rev bras Coloproct** 2006;26(3): 269-274.
22. NADAL, S.R; MANZIONE, C.R. Doente portador de condiloma acuminado perianal recidivante: o que fazer?. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 47, n. 4, p. 278-279, Dec. 2001 .
23. NADAL, S.R; *et al*. Sistematização do Atendimento dos Portadores de Infecção Perianal pelo Papilomavirus Humano (HPV). **Rev bras Coloproct**, 2004;24(4):322-328.
24. NADAL LRM; NADAL SR. Indicações da Vacina Contra o Papilomavirus Humano. **Rev bras Coloproct**, 2008;28(1): 124-126.
25. NADAL, S.R; *et al*. Quanto a escova deve ser introduzida no canal anal para avaliação citológica mais eficaz? **Rev Assoc Med Bras** 2009; 55(6): 749-51
26. NADAL, S.R; MANZIONE, C.R. A citologia como método para detecção de lesões precursoras do carcinoma anal. **Rev bras Coloproct**, 2005;25(1):72-74.

27. NETO, J.R.T; PRUDENTE, A.C.L; SANTOS, R.L. Estudo Dermográfico do Câncer de Canal Anal e Ânus no Estado de Sergipe. **Rev bras Coloproct**, 2007;27(2): 190-195.
28. PASQUALOTTO,A.C.;SCHWARZBOLD. **Doenças infecciosas, consulta rápida**. Porto Alegre: Artmed,2007
29. ROHDE,L.;OSVALT,A.B. **Rotina em cirurgias digestivas.2ª**,Artmed: São Paulo,2001
30. ROSA, M.I.,*et al*. Papilomavirus humano e neoplasia cervical. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 25(5):953-964, mai, 2009
31. SILVA, H.L.M.A; *et al*. Indicação da anoscopia de alta resolução e citologia anal na prevenção de HPV e câncer colorretal em pacientes portadores de HIV. **Rev bras Coloproct**, 2011;30(4): 393-398
32. STIVAL, C.O; LAZZAROTTO, M.; RODRIGUES, Y.B;VARGAS, V.R.A. Avaliação Comparativa de citopatologia Positiva, Colposcopia e Histologia: Destacando a Citopatologia como Método de Rastreamento do Câncer do Colo de Útero. **RBAC**, vol. 37(4): 215-218, 2005
33. TATTI,S.A, *et al*. **Colposcopia e patologias do trato genital inferior, vacinação contra o HPV**. São Paulo:Artmed, 2008
34. VALENZUELA,J.E.; SEGURA-BELCHÍ,E.;TORRES – SANCHES,A.; CARBALLO- ALVARÉZ,F. Adenocarcinoma of the rectum and anus in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. **Rev. Esp Enferm Dig**(Madrid) Vol.102 N°8, pp. 501-504.