

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**AVALIAÇÃO DA CITOLOGIA DE CANAL ANAL EM
COMPARAÇÃO COM ANUSCOPIA MAGNIFICADA COM OU SEM
BIÓPSIA NA DETECÇÃO DE NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS
ANAIS**

Guísella De Latorre

Orientadora: Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss

Dissertação de Mestrado

2012

Guísella De Latorre

**AVALIAÇÃO DA CITOLOGIA DE CANAL ANAL EM
COMPARAÇÃO COM ANUSCOPIA MAGNIFICADA COM OU SEM
BIÓPSIA NA DETECÇÃO DE NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS
ANAIS**

Dissertação de mestrado apresentada ao
programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul para obtenção do título de
Mestre em Ciências Médicas

Orientadora: Maria Isabel Albano Edelweiss

Porto Alegre

2012

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Celeste Osório Wender, Professora do Programa de Pós graduação em Ciências Médicas da UFRGS. Professora associada do departamento de ginecologia da UFRGS, Médica ginecologista,

Profa. Dra. Daniela Dornelles Rosa, Professora do Programa de Pós graduação em Ciências Médicas da UFRGS e médica oncologista do Hospital Fêmeina, Grupo Hospitalar Conceição e do Hospital Moinhos de Vento,

Prof. Dr. Ricardo dos Reis, professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor do Programa de pós graduação em Ciências Médicas da UFRGS. Médico ginecologista,

SUPLENTE:

Profa. Dra. Maria Inês Rosa, coordenadora e professora do curso de graduação em Medicina e professora e orientadora do programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense, responsável pelo laboratório de Epidemiologia da UNESC.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, tornaram possível a realização deste trabalho.

De maneira particular, agradeço

- À professora doutora Maria Isabel Albano Edelweiss, por ter me aceitado, acreditado em mim e me apoiado incondicionalmente desde o primeiro dia.

-À professora doutora Lidia Rosi de Freitas Medeiros, pelos ensinamentos básicos de metanálise, pois apesar de termos nos separado no meio da jornada, esteve presente em importantes momentos dessa dissertação.

-Aos meus professores do programa de Pós-Graduação em Medicina:Ciências Médicas.

-Ao programa de Pós-Graduação em Medicina:Ciências Médicas e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul por terem me aceitado e oportunizado que eu realizasse esta etapa importante da minha formação profissional.

-As minhas queridas colegas, que se tornaram amigas no decorrer do percurso Andressa e Bruna, por todo o apoio e carinho que tornaram os momentos mais difíceis muito melhores.

-A minha babá/parceira Carmelina Gawlinski Ferreira, por todas as horas extras e apoio durante este último ano.

-Ao colega do Hospital Moinhos de Vento Rodrigo Antonini Ribeiro, pelo apoio e auxílio inestimáveis.

*Se as coisas são inatingíveis... ora!
não é motivo para não querê-las.
Que tristes os caminhos, se não fora
a mágica presença das estrelas!*

(Mário Quintana)

DEDICATÓRIAS

A Deus e à minha família, base para todos os meus sonhos e conquistas.

Ao meu marido Fabiano e a minha filha Laura, por serem a minha força e o meu esteio

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	8
Lista de Tabelas.....	10
Lista de Figuras.....	11
Lista de Anexos.....	12
Introdução.....	13
ARTIGO 1 A CITOLOGIA DE CANAL ANAL COMO MÉTODO DE RASTREIO DAS NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS ANAIS E DO CÂNCER DE CANAL ANAL	
RESUMO	15
ABSTRACT	16
INTRODUÇÃO.....	17
CITOLOGIA	18
ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS	20
CITOLOGIA ANAL ANORMAL	23
O SISTEMA BETHESDA	26
FATORES DE INOVAÇÃO	27
INFEÇÃO POR VÍRUS PAPILOMA E CÂNCER COLORRETAL	31
CONCLUSÕES	36
REFERENCIAL TEÓRICO.....	37
ARTIGO 2 A AVALIAÇÃO DA CITOLOGIA DE CANAL ANAL EM COMPARAÇÃO COM A ANUSCOPIA MAGNIFICADA COM OU SEM BIÓPSIA NA DETECÇÃO DE NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS ANAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE	
ABSTRACT	43
RESUMO	44
INTRODUÇÃO.....	45
JUSTIFICATIVA.....	48
OBJETIVOS.....	49
PACIENTES E MÉTODOS.....	50
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
RESULTADOS.....	52
DISCUSSÃO.....	53
REFERENCIAL TEÓRICO.....	55
CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO.....	57
ARTIGO EM INGLÊS.....	75

Lista de Abreviaturas e Siglas

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AGUS: Atipias glandulares de significado indeterminado

ASCUS: Atipias escamosas de significado indeterminado

CIS: Carcinoma in Situ

DNA: ácido desoxirribonucléico

DST: Doença sexualmente transmissível

FDA: Food and Drug Administration

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV: Papilomavírus Humano

HSIL: lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (*High Squamous Intraepithelial Lesion*)

JEC: Junção escamo-colunar

LEI AG: lesão intra-epitelial escamosa de alto grau

LEI BG: lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau

LSIL: : lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (*Low Squamous Intraepithelial Lesion*)

MSM: Homens que praticam sexo com homens (*Man sex Man*)

NIA: Neoplasia intra-epitelial anal

NCI: Instituto do Câncer Nacional dos Estados Unidos

NIC: Neoplasia Intra-epitelial Cervical

NIC 1: Neoplasia Intra-epitelial Cervical de Grau 1

NIC 2: Neoplasia Intra-epitelial Cervical de Grau 2

NIC 3: Neoplasia Intra-epitelial Cervical de Grau 3

NIL: Negativo para lesão inre-epitelial ou malignidade

RNA: ácido riconucléico

SB: Sistema Bethesda

SIL: lesão intra-epitelial escamosa (*Squamous Intraepithelial Lesion*)

Lista de Tabelas:

Tabela 1	Summary Sensitivity	69
Tabela 2	Summary Specificity	70
Tabela 3	Summary Diagnostic Odds Ratio	71
Tabela 4	Participant characteristics and scoring criteria in studies included	72

Lista de Figuras

Artigo 1:

Figura 1	Células Glandulares benignas no Papanicolau	19
Figura 2	LSIL no Papanicolau.....	22
Figura 3	Efeito citopático do HPV em célula escamosa no Papanicolau.....	22

Artigo 2:

Figura 1	Avaliação dos artigos seleccionados	67
Figura 2	Avaliação dos artigos seleccionados.....	68
Figura 3	Curva ROC	74

Lista de Anexos

Artigo 2

ANEXO 1.....	60
ANEXO 2.....	62
ANEXO 3.....	63
ANEXO 4.....	65
ANEXO 5.....	66

Introdução

O aumento da incidência do câncer invasor de células escamosas no canal anal relacionado às alterações citopáticas induzidas pelo HPV nos últimos anos tem estimulado cada vez mais a busca de um exame de rastreio que diagnostique essa patologia em suas fases iniciais.

A citologia esfoliativa examinada com a técnica de Papanicolau se torna um método de grande valia para a detecção precoce da doença devido, principalmente, às semelhanças do epitélio cervical, particularmente em sua junção escamo colunar(JEC) com o epitélio do canal anal.

Um método mais barato e menos invasivo que a anoscopia magnificada com biópsia, a citologia entra em nosso meio como importante ferramenta no rastreio das populações de risco para esta doença.

Como toda nova aplicação tecnológica deve ser testada à luz da medicina baseada em evidências, surgiu a idéia desta revisão sistemática com metanálise, com o objetivo de avaliar a citologia de canal anal comparando-a a anoscopia magnificada com ou sem biópsia para o rastreio das NIA e do Câncer de canal anal.

Resolvemos apresentar este trabalho em dois artigos, o primeiro com a revisão bibliográfica e o segundo com a metanálise.

ARTIGO 1

A CITOLOGIA DE CANAL ANAL COMO RASTREIO DE NEOPLASIAS INTRA-EPITELIAIS ANAIS E DO CÂNCER DE CANAL ANAL

Autores

Guisella de Latorre¹

Lídia Rosi Medeiros²

Andressa de Azambuja Pias Weber³

Maria Isabel Edelweiss⁴

^{1,3}Alunas do programa de pós-graduação no Programa de Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil

²Doutora em epidemiologia pela UFRGS, Pós doutoranda do Programa de pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

⁴Patologista, PPGCM e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

RESUMO

A citologia do canal anal é uma prática de grande valia na prevenção de neoplasias em adultos. A realização deste exame está interligada a um protocolo estrito e de rápida realização. Como muitas vezes isto não ocorre, principalmente por limitações técnicas na coleta ou no processamento do material, perde-se um grande volume de notificações, com resultados falsos positivos ou negativos. Assim, pode-se afirmar que a eficácia da técnica de citologia do canal anal é conectada diretamente com a equipe especializada responsável. Quando realizada de modo adequado, sua eficácia é alta, de maneira que serve como ótimo adjuvante na prevenção e na cura em estágios iniciais de doenças ou desvios relacionados ao aparelho intestinal. Muitas inovações se fazem presentes em relação à prática de citologia anal, principalmente no que tange a métodos de fixação e contagem e análise celular, além disso, o uso da Internet, abre portas para o aprimoramento e aplicabilidade do método em populações cada vez mais sujeitas ao risco de câncer neste local.

Palavras-chave: Citologia, Canal anal, Neoplasias do colo uterino, HPV

ABSTRACT

Cytology of the anal canal is a practice of great value in preventing adult oncology. The performance of this test is linked to a stringent protocol and rapid completion. How many times this does not occur, mainly by technical limitations in collecting or processing the material, you lose a large volume of notifications, a false positive or negative. Thus, it can be stated that the effectiveness of the technique of anal cytology is connected directly with the specialist team responsible. When performed properly, their effectiveness is high, so that serves as an excellent adjunct in the prevention and cure early stages of diseases or deviations related to the intestinal tract. Many innovations are present in relation to the practice of anal cytology, especially in relation to methods of fixation and counting and cell analysis, in addition, the use of the Internet opens doors for improvement and applicability of the method in populations increasingly subject to cancer risk at this site.

Keywords: Cytology, anal canal, cervix neoplasms, HPV

INTRODUÇÃO

O papel do vírus do papiloma humano (VPH) é decisivo no desenvolvimento de neoplasias da região genital. Além de tal questão, se estes tumores se desenvolvem em um território propício com alguma alteração de seu sistema imune, como em casos de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), ou com antecedentes de transplante, em uso de imunossupressão, sua evolução será mais agressiva.

O surgimento de neoplasias malignas anorretais é maior em populações de alto risco (homens homossexuais ou mulheres heterossexuais praticam coito anal, e/ou estão infectados pelo HIV) o que torna necessário implementar métodos diagnósticos precoces, já que se estes tumores forem diagnosticados tardiamente, requererão um manejo complexo e custoso, com curta sobrevivência e má qualidade de vida. (PALEFSKY, 2009)

O câncer cérvico-uterino e o câncer anal, além de compartilhar fatores de risco e etiológicos, permitem que uma exploração simples possa ser praticada com relativa facilidade. O exame citológico é de grande utilidade como procedimento de prevenção em câncer do colo uterino, e pode ser usado na região anorretal.

Há vários anos a citologia do ânus e reto foi recomendada e utilizada por diversos autores como um procedimento útil no diagnóstico precoce de lesões neoplásicas nestas áreas (MAGI, 2004).

1. CITOLOGIA

A Citologia de canal anal alterada e o câncer anal são mais freqüentes entre os homossexuais e as mulheres de países em desenvolvimento e ocupa um lugar crescente por ordem de freqüência em todo mundo. A detecção mediante a citologia de canal anal em combinação com um seguimento terapêutico adequado permite reduzir consideravelmente as taxas de prevalência e mortalidade.

A avaliação citológica pode revelar uma lesão pré-cancerosa, a displasia anal, bem como um câncer in situ ou um câncer invasivo em suas primeiras fases. O tratamento destas lesões precoces é sumamente eficaz, enquanto a doença em suas fases mais avançadas pode ser mortal a despeito de qualquer tratamento que se aplique (MATHEWS, 2004).

Nos últimos 25 anos foram identificados os fatores de risco para o câncer anal, incluindo o início de relações sexuais anorreceptoras em idade precoce (menor aos 18 anos), parceiros sexuais múltiplos, parceiros sexuais com múltiplos parceiros sexuais, as doenças de transmissão sexual, e o tabagismo. Estes fatores são classificados como de alto risco para o desenvolvimento, a longo prazo, desta doença, pois sua presença nas diferentes lesões intra-epiteliais foi demonstrada em muitos estudos (CHIAO, 2009).

O câncer anal é uma doença que muitas vezes ser prevenida por uma detecção precoce, e sua incidência declinou dramaticamente desde a popularização do exame de citologia de canal anal em alguns locais onde a técnica foi implementada. Na última década se estabeleceu grande interesse em nível profissional e público sobre múltiplos aspectos das infecções por vírus papiloma humano e sua relação com lesões pré- invasivas do trato genital inferior e anal na qual intervêm muitos fatores.

É dentro deste marco que se apresenta o presente estudo, onde foi realizada uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a citologia de canal anal como método de rastreio das lesões intra-epiteliais anais e o câncer

de canal anal.

A amostra citológica na prática habitual se obtém do canal anal para diagnóstico oncológico. Podem encontrar-se eritrócitos, células inflamatórias, microorganismos e elementos de contaminação alimentares (METCALF, 1994).

A amostra citológica é corada com o método de Papanicolau, utilizado popularmente na citologia de colo uterino. Este método emprega hematoxilina para corar o núcleo de cor azul escuro ou violeta escuro e um conjunto de substâncias que colore o citoplasma de forma diferente segundo a maturação celular. O citoplasma das células imaturas e em geral das metabolicamente ativas, tingem-se de cor azul pálido ou azul esverdeado. As células com citoplasma acidófilo tomam a cor rosada da eosina e se denominam eosinófilas. Também é eosinófilo o nucléolo. As células que contêm grânulos de queratina têm afeição pelo Orange G, que tingem o citoplasma de cor alaranjada ou amarelo.

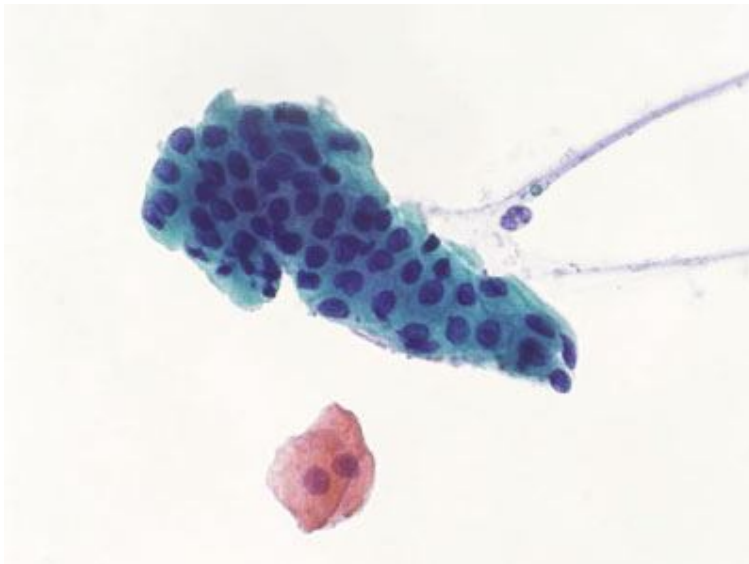


Figura 1: Imagem bidimensional de células glandulares benignas de citologia anal (fonte: www.interscience.wiley.com)

A seguir se descrevem os traços morfológicos essenciais dos componentes do estendido anal, como se observam com a coloração de Papanicolau.

2. ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS

2.1. CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS DE MALIGNIDADE

Existem alterações morfológicas, que em conjunto caracterizam as células neoplásicas. Estas alterações se conhecem como critérios de malignidade. No entanto, é indispensável precisar que não existe um sinal morfológico patognomônico de câncer em citologia, apenas alterações celulares nucleares e citoplasmáticas. Por outra parte, nem sempre todos os sinais de malignidade se encontram em cada célula cancerosa. Por estes fatos a citologia, como método de colaboração diagnóstica, requer grande experiência e ponderação servindo principalmente para teste de *screening* de lesões.

Com o objetivo de ordenar a descrição, os critérios de malignidade se classificam em: alterações da célula, alterações do núcleo e alterações da relação (arquitetura) entre as células (RYAN, 2000).

2.2.1. Alterações da célula

As células cancerosas esfoliadas apresentam variações no tamanho (anisocitose) e na forma (polimorfismo). O citoplasma pode ser cianófilo (sinal de menor diferenciação), podendo apresentar características de diferenciação anômala (queratinização intensa ou grande acumulação de muco num grande vacúolo que desloca ao núcleo para a periferia). Podem apresentar numerosas mitoses; sendo o achado mais importante, mas pouco freqüente, as mitoses atípicas.

2.2.2. Alterações do núcleo

São as de maior valor na estimativa de malignidade. Os núcleos Apresentam variações de tamanho (anisocariose); Geralmente são maiores do que os das células normais. O aumento do núcleo é proporcionalmente maior do que o da célula normal, motivo pelo que a relação núcleo/citoplasma está aumentada. Em algumas células tumorais o citoplasma é reduzido a uma delgada banda ao redor do núcleo, que só se vê com os maiores aumentos do microscópio. Observam-se também alterações na forma do núcleo (polimorfismo): a borda nuclear pode apresentar angulações e vincos e a membrana nuclear apresentar espessura irregular.

A densidade da cromatina pode estar aumentada (hipercromatismo), seja de forma difusa ou em espessos grumos que alternam com espaços oticamente vazios.

Os nucléolos podem estar aumentados em número e tamanho; com frequência de contorno irregular e angulado. Pode haver multinucleação (AHUED, 1997).

2.2.3. Alteração da relação entre as células

A coesão entre as células é menor nos tumores malignos, por isso em geral se esfoliam abundantes células e uma grande proporção delas se desprende isolada ou em grupos pequenos. Diferentemente dos conjuntos de células normais, que se desprendem, estes grupos são irregulares, se observa superposição de núcleos e podem não se observar as bordas celulares. Em alguns espécimes obtidos de tumores malignos, as células formam estruturas que normalmente não existem no órgão de origem; por exemplo, células dispostas em forma de papilas.

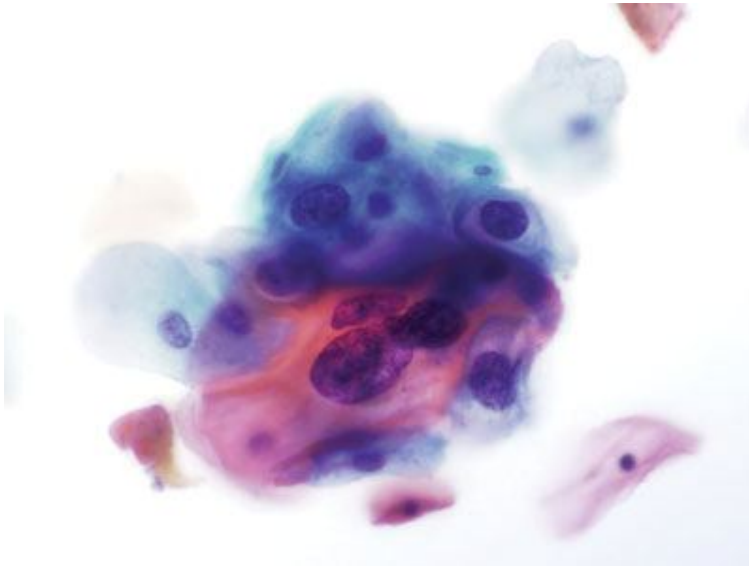


Figura 2: LSIL (Papanicolaou,3600)(fonte www.interscience.wiley.com)

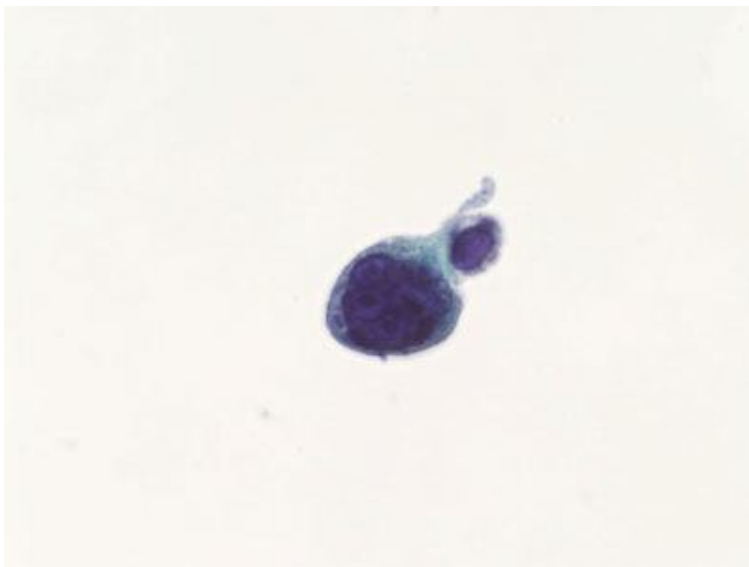


Figura3:Célula escamosa com efeito citopático do HPV(fonte www.interscience.wiley.com)

3. CITOLOGIA ANAL ANORMAL

3.1. ALTERAÇÕES MALIGNAS- NEOPLASIA

Neoplasia significa literalmente “novo crescimento”. Foi, pois Sir Rupert Willis, o que mais se aproximou deste conceito: “Uma neoplasia é uma massa anormal de tecido, com um crescimento que ultrapassa ao dos tecidos normais e não se acha coordenado com ele, e que persiste com o mesmo caráter excessivo uma vez concluído o estímulo que provocou a mudança”. A esta definição se pode adicionar que a massa anormal carece de objetivo, ataca o hospedeiro e é quase autônoma.

As neoplasias malignas de origem epitelial denominam-se carcinoma. Quando têm crescimento glandular se chamam adenocarcinomas (PANTHER, 2004).

3.2. ALTERAÇÕES PRÉ-MALIGNAS- DISPLASIA

A displasia pode ser definida como a presença de alterações nucleares, mudanças na relação núcleo/citoplasma e das características citoplasmáticas de uma célula qualquer. A intensidade da displasia pode ser leve, moderada ou avançada. Na displasia do epitélio escamoso as células se esfoliam geralmente isoladas; as que se descamam em grupos, apresentam limites nítidos. Quanto maior for à diferenciação da lesão, os limites celulares dos grupos esfomeados são menos distinguíveis. A forma e tamanho das células dependem do grau de maturação que atinge o epitélio.

Em 1973 foi proposto o termo de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) para incluir todas as formas de lesões precursoras de câncer cervical, reproduzível plenamente em lesões anais, incluindo displasia e carcinoma in situ; o NIC se divide em três grupos: NIC 1 corresponde à displasia leve; NIC 2 corresponde à displasia moderada e NIC 3/CIS que correspondem à displasia severa. Estas definições entre os patologistas não apresentam boa reprodutibilidade. (RYAN, 2000).

Em dezembro de 1988, o Instituto de Câncer Nacional dos Estados

Unidos (NCI) propôs um novo sistema de nomenclatura, como será exposto mais adiante, o Sistema Bethesda (BS), novamente, repetível nos cânceres anais, no qual as displasias leves (NIC 1) estão dentro do grupo de Lesões Escamosas Intra-epiteliais de Baixo Grau, e as displasias moderada, severa (NIC 2, NIC 3) e câncer in situ se encontram nas Lesões Escamosas Intra-epiteliais de Alto Grau (GOLDSTONE, 2001).

As células esfoliadas de uma displasia leve correspondem a células poligonais de tipo intermediário ou superficial, com núcleo levemente aumentado de tamanho e discreto aumento da relação núcleo/citoplasma. Geralmente o núcleo ocupa menos de 1/3 da área celular. Existe leve variação do tamanho e forma dos núcleos, alguns dos quais perdem seu contorno perfeitamente redondo ou ovalado ao serem observados ao microscópio de luz. O núcleo é hiper Cromático, com a cromatina disposta em forma reticular ou finamente granular.

No esfregaço obtido de uma displasia moderada as células correspondem em geral as células intermediárias profundas, com maior variação na forma celular. Algumas células são poligonais ou ovaladas; outras apresentam características citoplasmáticas de metaplasia imatura. Também se podem encontrar células fusionadas e de formas bizarras. A variação na forma e tamanho dos núcleos e a alteração da relação núcleo/citoplasma são maiores in situ. Existe hiper Cromatismo, mas a cromatina ainda se dispõe em grânulos finos uniformes. Nucléolos ausentes. Na atualidade as mudanças citopáticas produzidas pela infecção por HPV são consideradas dentro deste grupo.

As alterações descritas são mais marcadas na displasia avançada, na qual se observa numerosas células de tipo parabasal, sendo possível reconhecer células poligonais e ainda, em ocasiões, células planas queratinizadas de citoplasma alaranjado, sinal de que persiste tendência à diferenciação do epitélio. A relação núcleo/citoplasma é maior do que 2/3. Pode haver nucléolos eosinofílicos, ainda que geralmente estejam escurecidos pela cromatina densa (CURIEL, 1999).

Os diferentes sistemas de classificação na citologia cervicovaginal e anal usados através dos últimos 40 anos, antes do Sistema Bethesda (SB), haviam depositado pouca ênfase na dificuldade em distinguir entre mudanças celulares devidos a fenômenos reparativos de qualquer causa e algumas lesões pré-

malignas. Ao não se considerar esta situação, a prática de cada laboratório impunha novas categorias diagnósticas, tais como mudanças celulares mínimas, atipia por inflamação, atipia reparativa, etc.

O grupo de especialistas que criou o SB aceitou desde sua primeira reunião (1988) este fato, incluindo a categoria “Células escamosas (ou glandulares) atípicas de natureza indeterminada”. A revisão da classificação feita depois (1991) propôs que se valorizasse a critério do citopatologista se os achados favoreciam uma lesão reativa ou uma lesão neoplásica, então se originaram os termos de atipia escamosa de significado indeterminado (ASCUS) e atipia glandular de significado indeterminado (AGUS). O termo ASCUS é usado para definir as anormalidades celulares mais marcadas do que aquelas atribuíveis a mudanças reativas, mas quantitativamente ou qualitativamente lhe faltam parâmetros para o diagnóstico definitivo de lesão intra-epitelial escamosa.

As características citológicas destas células são aumento de tamanho e variação na forma do núcleo, leve hiperchromasia com cromatina finamente granular e homogênea e características sugestivas, mas não diagnósticas de infecção por papiloma vírus. Há várias opções de tratamento para a paciente cuja citologia relata ASCUS dependendo das circunstâncias clínicas e se o diagnóstico de ASCUS tem qualificativo.

Nos EUA, sucederam-se dois fatos: por um lado, o sistema de saúde pública pressionava para que se limitasse seu uso pelos altos custos adicionais que gerava o seguimento das pacientes que portavam este resultado, e por outro lado, a crescente demanda dos patologistas relacionados com resultados falsos negativos induzia a que se recorresse a esta categoria para proteger-se.

A conveniência desta categoria começou então a ser criticada por seu emprego indiscriminado e pela ausência de critérios de decisão para o manejo dos casos assim informados. Estabeleceram-se então parâmetros para limitar o uso e garantir qualidade, que consistem em permitir cifras de ASCUS-AGUS não maiores dos 5% do total dos relatórios citológicos.

O Carcinoma in situ. (CIS), ou NIC 3 ou LEI AG, é uma lesão tumoral no outro extremo do espectro onde encontramos às displasias ou lesões precursoras mais iniciais já discutidas.

Sua característica morfológica mais notória é a substituição quase total

do epitélio por células de carcinoma que hipertrofiaram ou deformaram este epitélio ocasionando projeções para o estroma sem romper a membrana basal, isto é com borda bem definida (interface) entre o epitélio tumoral e o estroma que o rodeia. Um fenômeno semelhante ocorre no epitélio glandular..

A lesão pode ser unifocal ou multifocal e estará localizada em 90% dos casos na área de junção escamo-colunar ou zona T de transição de epitélios.

Em seu comportamento biológico esta lesão é algumas vezes irreversível e os pacientes assim diagnosticados têm um risco mais alto do que nas lesões de menor grau de desenvolver um carcinoma invasor e em menor tempo na seqüência de mudanças do epitélio (SHERMAN, 1998).

4. O SISTEMA BETHESDA

Em dezembro de 1988, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) patrocinou um congresso para a regularização de relatórios de citopatologia cervicovaginal. O congresso desenvolveu uma nova classificação designou o Sistema de Bethesda (SB). O SB mantém um formato uniforme e oferece um léxico regularizado e o citopatologista cervicovaginal informa e dá ênfase à comunicação de informação clínica pertinente. Nos trinta anos desde que foi introduzido, o SB recebeu apoio geral das sociedades profissionais e ganhou aceitação estendida na prática do laboratório.

Desde sua implementação, reconheceu-se que o SB requereria reavaliação e revisão em contestação aos progressos no entendimento de neoplasia cervical como todas as outras classificações, e às necessidades mutantes de médicos e citopatologistas. A esse extremo, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos patrocinou um segundo congresso, de 29 aos 30 de abril de 1991, para avaliar a utilização do SB na prática real e considerar áreas para uma possível melhora. Dois dias seguidos de discussão em que os participantes consideraram todos os aspectos maiores do SB, formaram-se dois comitês para seguir tarefas específicas. O Comitê Editorial tomou a responsabilidade de fazer pensar em emendas globais ao SB no relatório, o formato e terminologia baseada nos comentários críticos, apresentações científicas, a inspeção do laboratório e os comentários individuais. O Comitê de Critérios tinha a responsabilidade de definir o critério morfológico para as

entidades de diagnóstico específicas e suficiência do espécime (KURMAN, 1994). Uma comunicação breve publicada em 1992 apresentou um resumo abreviado das mudanças que são o resultado do encontro de 1991. O SB foi dinamizado e simplificado, relativamente o qual se mostra a seguir.

Células atípicas escamosas ou glandulares de significância indeterminada foram então classificadas em favor de um processo reativo, pré-maligno / maligno. Mudanças celulares de HPV previamente denominado coilocitose, atipia coilocítica, ou atipia condilomatosa são incluídas na categoria de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau. Os outros itens não sofreram modificações relevantes.

Neste encontro, foram discutidas as alterações descritivas da citologia anal, e firmou-se que o uso da lista de categorias de alterações no colo uterino seria idênticas na interpretação dos achados da região anal. Trocariam-se as células glandulares endocervicais por células glandulares da zona de transição cutâneo-mucosa da região anal. O Background de restos alimentares substituiria a análise da microflora vaginal, mas não deveria ser descrito.

5. FATORES DE INOVAÇÃO

Muitas novas técnicas estão podendo revisar a mecânica que se segue no estudo citológico, através da valorização dos aspectos inovadores que se nos introduziram diferentes passos do processo:

- Técnica de coleta
- Registro
- Processamento do Laboratório
- Microscopia
- Provas Complementares
- Internet

Igualmente, abre-se cada vez mais espaço à importância dos meios de comunicação atuais (Internet) e seu papel na informação médica.

5.1. TÉCNICAS DE COLETA

As únicas novidades destacáveis neste aspecto são a introdução dos dispositivos plásticos que substituem a clássica espátula de Ayre e do “cytobrush”, escova especialmente desenhada para a realização de coleta citológica. .

Realmente os resultados com cytobrush melhoram com respeito a técnicas anteriores, mas se deve ser previsto que o material de raspagem nestas coletas costuma ser muito abundante e se não se tem experiência facilmente pode levar a falsos resultados positivos. Desde o ponto de vista clínica se deve informar o paciente de que o fluxo vaginal pós-coleta pode ser mais abundante.

5.2. REGISTRO

Cada vez menos serão vistos os “livros” de registro que eram habituais nos Laboratórios. Atualmente e em função do volume de amostras a analisar torna-se cada vez mais significativa a existência de um suporte informático.

No mercado existe um grande número de Programas de trabalho desenvolvidos por Centros de Análises, Sociedades Científicas ou as próprias Instituições. As vantagens que isso representa são múltiplas: agilizar os trâmites administrativos, facilitar a correlação de dados e a estatística.

Estes programas costumam estar adequados às terminologias internacionais, o que facilita a realização de trabalhos colaborativos e novos desenvolvimentos desde o ponto de vista Clínico e Epidemiológico (CHIAO, 2009).

5.3. PROCESSAMENTO LABORATORIAL

O material recebido no Laboratório pode ser um esfregaço direto ou material em meio líquido, no primeiro caso a coloração é o passo seguinte,

quando o material é coletado e armazenado em meio líquido podem ser seguidas várias opções: processamento com cito- centrífuga ou através de processador para camada fina. A cito centrífuga permite uma concentração em um espaço definido (redondo ou quadrado) do material suspenso em meio líquido. O processamento em camada fina por um mecanismo de filtragem concentra o material celular num espaço definido.

Realizados os esfregaços passa-se à coloração de rotina, utilizando-se a coloração de Papanicolau.

5.4. MICROSCOPIA

Neste campo as novidades são escassas, continuando-se com a utilização igual a antes e tão somente caberia destacar as melhoras introduzidas quanto à ótica (plana) e desde o ponto de vista mecânico melhoras quanto a agilizar o processo de observação. Desde o ponto de vista morfológico talvez o avanço mais significativo fosse realizado na análise e captura de imagem e sua integração em sistema digital com capacidade de interagir.

Desde o The Cytoanalyser de Melliors 1951 até o Autopap 300QC passaram 45 anos de desenvolvimento tecnológico. O primeiro ocupava um cômodo, enquanto o atual é pouco maior do que uma mesa de escritório. O tempo de análise de horas e inclusive dias é hoje quase imediato.

O objetivo destes desenvolvimentos está orientado à possibilidade de detectar células atípicas de modo automático. Os parâmetros que se utilizam podem ser simples como a citometria e a morfometria ou mais complexos como a análise contextual ou a integração em redes neuronais com capacidade de auto-gerar informação. Indiscutivelmente estes métodos de análises oferecem valor adicionado no sentido de que são objetivos, selecionando os resultados com base em parâmetros definidos, com um potencial de discriminação maior do que o olho humano (escala de cinzas) e com a possibilidade de ampliação do espectro lumínico (ultravioleta, infravermelhos) (PALEFSKY, 2001).

De forma simples, pode-se analisar as opções atuais no mercado:

- AutoPap Primary Screening System

É o resultado de combinar três propostas prévias que levam tempo em desenvolvimento como o Autocyte Screen, o Autopap e o Papnet. Estudos demonstram que o Papnet apresenta um resultado realmente satisfatório, o sistema realiza uma seleção de campos que se podem visualizar em tela e realizar a validação por parte do citopatologista.

O resultado da combinação dos três pode trabalhar com estendidos convencionais ou com monocamada e permite classificar os casos em revisar ou não, excluindo uma porcentagem definida pelo Laboratório em função da prevalência e dependendo do grupo de população estudada. No geral a porcentagem de exclusão é de 25%.

Este sistema é aceito pela FDA para Screening primário e as vantagens que o justificam são que reduz a taxa de falsos positivos e negativos, incrementando por outra parte a taxa de detecção de ASCUS e LSIL.

- Thin Prep Imaging System

Trabalha em preparações monocamada, realizando uma seleção de 24 campos suspeitos com coordenada definidas para poder ser reavaliadas no microscópio posteriormente.

- In Path

Com uma metodologia diferente, utiliza um coletor especial de amostra que ao mesmo tempo realiza um mapeamento da lesão citológica.. Utiliza dois testes com marcadores fluorescentes em função do que interesse estudar. O cocktail-CVX para lesões anais e o In-Cell HPV para a detecção de vírus. Pode-se realizar uma leitura direta e mapeamento no coletor com leitor laser ou com uma técnica de Slide band em monocamada para leitura automática.

Aparentemente as vantagens que oferecem estes sistemas são múltiplas e os

inconvenientes mínimos. A análise automatizada descansa o observador, poupando-lhe o tempo de realização do Screening, por outro lado é um método objetivo que repara elementos subjetivos do profissional. Permite a armazenagem da informação gerada e auto-gera parâmetros a partir dos casos observados. Pelo contrário, deve-se ter em conta que se criam dependências do Centro de Análise ou do Analisador com um incremento de custos e em definitiva o tempo de observação de Screening não se anula senão que se transforma em tempo de validação por pessoal especializado citotécnico ou citopatologista. O diagnóstico definitivo deve ser avaliado por um Especialista. A análise automática permite a discriminação, mas não emite um diagnóstico (NADAL, 2009). Este fato gera muitas dúvidas sobre qual é a responsabilidade técnica de um exame feito numa máquina citoescrutinadora e uma feita manualmente por uma citotécnica treinada.

5.5. PROVAS COMPLEMENTARES

Em citologia do canal anal, as provas complementares que tiveram mais desenvolvimento são as relacionadas com a determinação de vírus do papiloma humano dado seu papel na oncogênese do câncer nesta região.

As técnicas moleculares não são propriamente inovadoras, se tivermos em conta que em 1980 foi concedido o Prêmio Nobel de Química a Gilbert, Sanger e Berg por seu trabalho sobre técnicas de seqüenciamento de DNA e clonagem.

O que sofreram um grande desenvolvimento são as diferentes técnicas de detecção viral. Desde os métodos imuno-histoquímicos (permitem detectar proteínas virais), muito laboriosos, com pouca sensibilidade e que não permitem a caracterização dos tipos virais, passou-se a técnicas de detecção específicas da seqüência dos ácidos nucléicos (MAGI, 2004).

Parte-se do desenho de DNAs sintéticos que se utilizam como sondas para tipos virais específicos ou sondas de RNA que formam híbridos com o DNA viral (Southern blot, Dot blot; Hibridização in situ-FISH-, Hibridização in situ-TISH- e Captura Híbrida) e as técnicas de amplificação genômica PCR (Reação em corrente da polimerase) que contemporaneamente é a técnica mais específica e sensível (RYAN, 2000).

5.6. INTERNET

A introdução da Internet como sistema de comunicação significou uma revolução nos sistemas de informação Biomédica de carácter citológico do canal anal. Atualmente as consultas on-line são questão de minutos, diferentemente da situação corrente. As opções que se oferecem são múltiplas:

- Páginas web das Sociedades Científicas e Centros hospitalares
- Portais monográficos sobre temas concretos
- Biblioteca virtual
- Cursos na rede
- Congressos virtuais

6. INFECÇÃO POR VÍRUS PAPILOMA E CÂNCER COLORRETAL

Os vírus papiloma são um gênero de vírus agrupados juntos por sua oncogenicidade e homogeneidade de DNA, que afetam vertebrados. Atualmente se conhecem mais de 70 tipos de vírus papiloma humanos (HPV), demonstrando cada tipo um tropismo particular por locais específicos, sendo comuns as infecções de pele e de mucosas do trato oral, respiratório e anogenital. A International Agency for Research on Cancer (IARC) da Organização Mundial da Saúde os classifica como “carcinogênicos” (tipos 16 e 18), “provavelmente carcinogênicos” (tipos 31 e 33), e “possivelmente carcinogênicos” (outros exceto 6 e 11). (SHERMAN, 1998)

Encontrou-se uma forte associação entre infecção anogenital por HPV e desenvolvimento de neoplasia colorretal intra-epitelial e câncer do canal anal invasor. Em 2.600 citologias anais se encontrou DNA do tipo vírus altamente oncogênico 16 em 47% das neoplasias intra-epiteliais de alto grau e em 47% dos cânceres invasores. Em um estudo prospectivo com mais de 18.000 pacientes se encontrou, mediante técnicas de biologia molecular, que a presença de anticorpos contra HPV16 confere um risco 12 vezes maior que o resto da população de desenvolver câncer colorretal ou carcinoma in situ, encontrando-se ainda que o risco seja mais alto para as neoplasias desenvolvidas 5 anos ou mais depois da coleta de amostra sanguínea para o estudo de anticorpos, o que suporta fortemente o conceito de que a infecção persistente por HPV16 (provavelmente por qualquer HPV oncogênico) está implicada na etiologia do câncer colorretal (MATHEWS, 2004)

Desde o ponto de vista genômico, o DNA do HPV se divide funcionalmente em 2 tipos de genes: os precoces (E), e os tardios (L). Os precoces são responsáveis pela replicação do DNA, regulação transcricional, e transformação do DNA da célula infectada. Os genes tardios codificam as proteínas do cápsideo viral. Os produtos dos genes precoces atuam como oncoproteínas. Estas, expressadas em todos os tumores, inativam os produtos

genéticos celulares supressores de tumores p53 e pRb, causando proliferação celular descontrolada. Nos cânceres do canal anal associados com HPV frequentemente se encontra uma perda ou diminuição da expressão alélica das críticas moléculas classe I do complexo maior de histocompatibilidade, que estão intimamente envolvidas no reconhecimento e apresentação de antígenos de superfície.

Seu downregulation causado pelo HPV poderia explicar por que alguns cânceres escapam à vigilância imunológica mediada por células (DIAS DA COSTA, 2003).

A infecção por HPV clínica e subclínica é a doença de transmissão sexual (DST) mais comum atualmente. A infecção assintomática do canal anal por HPV é detectada em 5 a 40% dos indivíduos adultos. A infecção por HPV é um fenômeno transitório ou intermitente; só a uma pequena proporção de pessoas positivas para um determinado tipo de HPV se encontra o mesmo em espécimes posteriores. O risco de neoplasia intra-epitelial subsequente é proporcional ao número de espécimes positivos para HPV o que sugere que o desenvolvimento carcinogênico resulta de infecções persistentes (CHIAO, 2009).

Atualmente está bem estabelecido que um dos fatores de causa de câncer colorretal é a infecção por HPV. A maior parte da investigação epidemiológica dos anos recentes se focalizou no entendimento do papel de fatores de risco que influirão na aquisição de infecção persistente por tipos oncogênicos de HPV, ou o de fatores coexistentes que mediarão à progressão no contínuo dos graus de lesão. Entre estes temos: tabagismo, polimorfismo do HLA ou do gene p53, uso de anticoncepcionais orais, paridade, outras DSTs, e déficit nutricionais (CHIAO, 2009).

O risco relativo da associação entre infecção por HPV e neoplasia do canal anal é de alta magnitude, no âmbito de 20 a 70. Este âmbito é maior que para a associação entre tabagismo e câncer pulmonar e são comparável somente ao da associação entre hepatite B crônica e câncer hepático, relações causais que são indiscutíveis. Evidência recente usando meticolosos testes com reação de cadeia de polimerase numa grande coleção de espécimes de câncer colorretal mostrou que o DNA do HPV está presente em 99,7% dos casos. Este achado

indica que a infecção por HPV poderia constituir uma causa necessária de neoplasia do canal anal, evidência com óbvias implicações para a prevenção primária e secundária.

6.1. SCREENING CITOLÓGICO

Apesar de seu sucesso, a citologia tem limitações importantes, sendo os falsos negativos a principal. Em nosso país aparentemente estes problemas seriam de baixa magnitude, existindo uma citologia de boa qualidade, sendo seu problema principalmente a cobertura (MAGI, 2004).

A terminologia recomendada atualmente para reportar os resultados da citologia cervical, o supracitado sistema de Bethesda, também utilizado para a detecção citológica de cânceres do canal anal, considera a informação referente à HPV como parte dos critérios citológicos para definir os graus de lesão. Estas mudanças resultaram num aumento proporcional de lesões de baixo grau (LSIL), as que, combinadas com ASCUS dão conta de até 30% das análises. No seguimento, a maioria destas alterações celulares regressa ao normal, e em alguns casos constituem lesões de baixo grau persistentes ou lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) oculta (20% das de baixo grau e 10% das ASCUS) (FILHO, 1998).

Existe grande debate sobre se o manejo de LSIL deveria ser conservador ou intervencionista. O Instituto Nacional de Saúde Americano está coordenando uma série grande para determinar se o teste de HPV poderia melhorar a detecção de HSIL oculta entre pacientes com diagnóstico inicial de ASCUS ou HSIL.

6.2. TESTE DE HPV COMO MÉTODO ADICIONAL DE SCREENING

Se a infecção por HPV é um precursor precoce da neoplasia colorretal, devesse usar-se o teste de HPV no screening para câncer do canal anal? Estudos mostraram que em populações de alto risco a adição do teste de HPV à citologia anal no screening aumenta a sensibilidade na detecção de neoplasia intra-epitelial de alto grau e câncer do canal anal (GUARISI, 2004).

7 - Conclusões

A citologia do canal anal é uma prática de grande valia na prevenção das neoplasias intra-epiteliais anais e no câncer de canal anal.

A realização da técnica está interligada a um protocolo estrito e de rápida realização. Esta técnica depende de uma prática segura e que seja realizada da maneira correta. Como muitas vezes isto não ocorre, principalmente por desconhecimento do técnico responsável, perde-se um grande volume de coletas, com resultados de falsos positivos ou negativos.

Assim, pode-se afirmar que a eficácia da técnica de citologia do canal anal é conectada diretamente com a equipe humana responsável. Quando realizada de modo adequado, sua eficácia é alta, de maneira que serve como ótimo adjuvante na prevenção e na cura em estágios iniciais das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do canal anal.

Muitas inovações se fazem presentes em relação à prática de citologia anal, principalmente em relação a métodos de fixação e contagem e análise celular, além da Internet, porta de possibilidades para o aprimoramento e ampliação da aplicabilidade.

O maior desafio será a implementação rotineira do procedimento em pacientes de Saúde pública e em pacientes de risco, quer seja por dificuldades pessoais dos pacientes e dos médicos em introduzir na avaliação clínica este tipo de abordagem, seja pelo custo adicional de mais um ou mais exames complementares para a realização destes procedimentos.

REFERENCIAL TEÓRICO

1. Magi JC, Magi DAS, Reche LMC, Flavinha T, Carvalho GT. Anuscopia com exacerbação para diagnóstico de papilomavírus humano ano-retal na forma subclínica. Ver 37rás Coloproct. 2002; 22(3): 178-83.
2. Nadal RS, Manzione CR. Citologia como método para detecção de lesões precursoras do carcinoma anal. Ver 37rás Coloproct. 2005; 25(1):72-4.
3. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Buchbinder S, Cohen D, Colfax G et al. Age-Specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV- negative sexually active men who have sex with men: the explore study. J Infect Dis 2004; 190(12):2070-6.
4. Coutinho, JRH. Rastreamento de lesões pré-neoplásicas do ânus: citologia anal e anuscopia de alta resolução: novas armas para prevenção. Ver. Col Bras Cir. 2006;33(5):311-7.
5. Amaral JC, Câmara MEBS, Morais PGM, Barros LDF; Lins Neto MAF. Associação de lesões anorretais em portadoras de infecção genital por HPV e neoplasia cérvico-uterina. Ver 37rás Coloproct. 2009;29(2):203-8
6. Sherman M, Mendoza M, Lee K, Ashram R, Birdsong G, Corkill M, McIntosh K, Inhume S, Zanier, Barber G, Barber C, Staler. Performance of liquid- based, thin-layer cervical cytology: correlation with reference diagnoses and human papilloma virus testing. M. Mod Pathol 1998; 11:837-43.
7. Lazcano Ponce EC, Alonso de Ruiz P, Martínez Arias C, Murguía Riechers L. Concordância diagnóstica ver citologia ginecológica. Ver. Invest. Clin 1997;49:11-116.
8. Ahued A JR. Citología vaginal Ed. Ginecol Obstet Méx 1997;65:227-228.
9. Papanicolaou G. New Cancer Diagnosis. Third Race Batterment Conference in Battle Creeck, Mich. 1928.
10. The 1991 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, April 29-31,1991.
11. Kurman RK, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria, and

- explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York: Springer-Verlag, 1994.
12. Kurman & Solomon. O Sistema Bethesda para os relatos de diagnóstico citológico cérvico-vaginal. Rio de Janeiro, 1997.
 13. Marino Carvalho, F. Manual de Patologia Ginecológica. Audiochromo Editora: Rio de Janeiro, 2003.
 14. Sherman ME, Weinstein M, Sughayer M, Cappellari JO, Orr JE, Erozan YS, Schiffman MH, Kurman RJ. The Bethesda System. Impact on reporting cervicovaginal specimens and reproducibility of criteria for assessing endocervical sampling. *Acta Cytol* 1993;37:55-60.
 15. Cartier, R. ; Cartier, I. Colposcopia. Roca: São Paulo, 1994.
 16. Golpel, C. ; Koss, L. Citologia Ginecológica e suas Bases Anátomo – Clínicas. Manole: São Paulo. 2002.
 17. Husain & Butler. Citologia Ginecológica Atlas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992
 18. Ayre JG. The vaginal Smear “precancer” cell studies using a modified technic. *Am J ObstetGynecol* 1949;58:1205-1219
 19. Broso P, Ruffetti G, Fabbrini T, Francone P, Orlassino R. The unicum and cytobrush plus spatula for cervical cytologic sampling: a comparison. *Acta Cytol* 1996;40:222-5
 20. Metcalf KS, Sutton J, Moloney MD, Brown LA, Peel KR, Baines A. Which cervical sampler? A comparison of four methods. *Cytopathology* 1994;5:219-25.
 21. Chakiabarti S, Guijon FB, Paraskevas M. Brush vs. spatula for cervical smears. Histologic correlation with concurrent biopsies. *Acta Cytol* 1994;38:315-8
 22. Cannon JM, Blythe JG. Comparison of the cytobrush plus plastic spatula with the 38rás38i brush for obtaining endocervical cells. *Obstet Gynecol* 1993 Oct; 82:569-72.
 23. Curiel Valdés JJ. Detección citológica de 38rás38 38rá papiloma humano y su correlación ver PCR: 38rás38io prospectivo de 55 casos. *Ver. Mex. Pat. Clin* 1999;46:74-78.
 24. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost- effectiveness of screening

- for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*. 1999;281(19):1822-9.
25. Goldstone SE, Winkler B, Ufford LJ, Alt E, Palefsky JM. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions and squamous-cell carcinoma in men who have sex with men as seen in a surgical practice. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(5):690-8.
26. 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;14(5):415-22.
27. Panther LA, Wagner K, Proper J, Fugelso DK, Chatis, PA, Weeden W, et al. High Resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clinical Infect Dis*. 2004;38(10):1490-2
28. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med*. 2000;342(11):792-800.
29. Tyring SK. Antiviral agents, vaccines, and immunotherapies. *Clin Infect Dis*. 2006;42:586.
30. Bower M, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(1):14-9.
31. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ; AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001;285:1736-45.
32. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Bonner H, Jay N, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal human papillomavirus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28(5):422
33. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Current Opinion HIV AIDS*. 2009;4(1):52-6
34. Magi JC, Rodrigues MRS, Moreno WD, Fraga JBP, Costa ACL, Formiga GJS. A importância da AAR para o diagnóstico do papiloma vírus humano anorretal na forma subclínica, das lesões anais intra-epiteliais e

- do carcinoma "in situ" anal. Ver Colégio Bras Cirur. 2004;31(1).
- 35.Mathews WC, Sitapati A, Caperna JC, Barber RE, Tugend A, Go U. Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;37(5).
- 36.Nadal SR, Calore EE, Manzione CR, Arruda CN, Cha JD, Formiga FB, 40r 40r. Sensibilidade e especificidade da citologia anal com escova no diagnóstico das lesões clínicas provocadas pelo papiloma vírus humano, comparando uma com duas coletas. Ver 40rás Coloproct. 2009;29(3):297-302.
- 37.Chiao EY. Duration of anal human papillomavirus infection among immunocompetent women: clues to anal cancer epidemiology and possible prevention strategies. Clin Infec Dis. 2009;4(5)8:547-9.

ARTIGO 2

Avaliação da citologia de canal anal em comparação com a anoscopia magnificada com ou sem biópsia na detecção de neoplasias intra-epiteliais anais: revisão sistemática com metanálise.

Evaluation of anal cytology compared with anoscopy magnified with or without biopsy in the detection of anal intra-epithelial neoplasia anal: a systematic review and meta-analysis.

Authors:

Guísella De Latorre¹

Lídia Rosi Medeiros²

Andressa de Azambuja Pias Weber³

Maria Isabel Edelweiss⁴

Affiliations of all authors:

^{1,3}PostGraduate Program Medical Sciences, University Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

²Post doctoral fellowship at Post-graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁴Pathology, Faculty of Medicine at Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

ABSTRACT

The authors conducted a systematic review and meta-analysis to assess the quality of anal cytology as a screening test to detect anal intraepithelial neoplasia and invasive cancer. Studies comparing the diagnosis of dysplasia in the anal canal compared cytology with anoscopy magnified with or without biopsy with histopathology and / or anoscopy magnified as the reference test were included six studies including 1306 patients were analyzed. We obtained 803 positive tests, confirmed by anoscopy magnified with biopsy. Only 131 surveys were considered false positives when compared to the gold standard. Two hundred tests showed normal, when in fact the patients had damage to the anoscopy, and 126 patients showed no change in any of the studies. O sum for the calculation of sensitivity was 80.1% (95% CI, 77.5 - 82.5), specificity was 49% (95%, 43 to 55 and the Diagnostic odds ratio was 3.4 (95% 2.1 to 5.5). using Meta-Disc. in conclusion, our data agree with the hypothesis that anal cytology is a test that can aid in early diagnosis of anal intraepithelial neoplasia.

Keywords: anal intraepithelial neoplasia, diagnosis, meta-analysis of systematic review, anal cytology.

RESUMO

As autoras realizaram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a qualidade da citologia de canal anal como um exame de rastreio para detectar as neoplasias intra-epiteliais anais e o câncer de canal anal. Estudos que compararam diagnóstico de displasia no canal anal comparando a citologia com a anoscopia magnificada com ou sem biópsia tendo histopatologia e/ou a anoscopia magnificada como o teste de referência foram incluídos. seis estudos, incluindo 1306 pacientes, foram analisados. Foram obtidos 803 exames positivos, confirmados pela anoscopia magnificada com biópsia. Apenas 131 exames foram considerados falso positivos quando comparados ao padrão-ouro. Duzentos exames apresentaram normalidade, quando na verdade os pacientes apresentavam lesão à anoscopia, e 126 pacientes não apresentaram alteração em nenhum dos exames. O somatório dos estudos para o cálculo de sensibilidade foi de 80,1% (95% IC, 77,5-82,5) , especificidade foi de 49% (95%, 43 a 55 e o Diagnóstico Odds Ratio foi de 3,4 (95% 2,1 a 5,5). usando Meta-Disc. Em conclusão, nossos dados concordam com a hipótese de que a citologia de canal anal é um exame que pode auxiliar no diagnóstico precoce das lesões intra-epiteliais anais.

Palavras-chave: neoplasia intra-epitelial anal, o diagnóstico, meta-análise de revisão sistemática, Citologia de canal anal.

1.0 Introdução

Os condilomas ou verrugas genitais são conhecidos há séculos, entretanto só há três décadas a relação entre o papiloma vírus humano (HPV) e essas lesões, assim como com as neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) ou lesões intra-epiteliais escamosas (SIL) do colo uterino foi efetuada devido aos achados histocitocolposcópicos.¹

A doença induzida pelo HPV pode apresentar-se tanto em sua forma proliferativa (condilomas) ou em formas alternativas como as lesões intra-epiteliais escamosas genitais (GSIL) acometendo colo, vulva e vagina ou extragenitais, acometendo ânus, boca, laringe e conjuntiva.^{1,2,3,4}

Vários tipos de HPV (mais de 100) foram identificados e dividem-se em dois grupos, de acordo com seu potencial carcinogênico, caracterizando os HPV de alto risco, dos quais o 16 é o mais prevalente nas lesões anogenitais e o 18 um dos mais agressivos, além de outros componentes desse grupo, que estão também relacionados à carcinogênese anogenital.^{1,5,2,6,7}

Compondo o grupo de HPV de baixo risco estão aqueles relacionados aos condilomas genitais, dos quais o 6 e o 11 são os mais prevalentes.^{1,5,2,6,7}

Os carcinomas invasivos de células escamosas de colo uterino, pênis e ânus estão associados à infecção pelo Papiloma vírus Humano (HPV), especialmente aos de alto poder oncogênico como o 16 e o 18 entre outros.^{5,8,9}

A incidência de câncer anal na população tem apresentado crescimento constante, em contraste com a incidência de câncer de colo uterino, que tem mostrado um lento declínio nos últimos quarenta anos. De acordo com os dados da American Cancer Society, uma estimativa de 5070 novos casos de lesão intra-epitelial anal ocorreram em 2008, incluindo 3050 mulheres e 2020 homens.

Embora seja uma doença rara na população em geral, subpopulações de homens e mulheres tem o risco aumentado para desenvolver esse tipo de tumor pelo aumento da infecção pelo HPV nesses grupos, especificamente homens e mulheres infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e homens que tem relações sexuais com homens (MSM).^{1,5,10} Em MSM HIV negativos, o índice estimado de neoplasia anal é de 37/100 000, comparável com o índice de carcinoma de colo uterino antes da implementação do screening citológico de Papanicolau.¹

Além desses grupos principais, mulheres com diminuição da imunidade, com lesões multicêntricas e/ou persistentes por HPV e que praticam sexo anal mais de 4 vezes por mês sem uso de preservativo, encontram-se no grupo de maior risco para NIA e/ou câncer de canal anal.¹

Durante hemorroidectomias de rotina e excisões de condilomas perianais detectavam-se lesões intra-epiteliais com potencial de progredirem para neoplasias invasoras, essas lesões foram classificadas como Neoplasias Intra-epiteliais Anais (NIA).¹²

A NIA pode ser definida como a presença de anormalidades nucleares no epitélio, sem violação da membrana basal.^{13,17} Essas lesões precursoras podem ser encontradas, na grande maioria das vezes, nas junções escamo colunares (JECs) do colo uterino e ânus.⁸

Os parâmetros morfológicos para diagnóstico cito e histopatológico das NIA são os mesmos utilizados para o diagnóstico de lesões no colo uterino. Primeiramente descritos por Fenger et al. , NIAs foram identificadas na mucosa anal adjacente aos carcinomas escamosos invasivos de canal anal, foram classificadas conforme o grau de severidade em 1,2 e 3, que correspondem à leve, moderada e severa/ca in situ, respectivamente. O diagnóstico histológico é considerado, atualmente, o padrão ouro de diagnóstico.¹

A diferenciação entre os graus de 1 a 3 está baseada nas alterações morfológicas incluindo atipias celulares, maturação/diferenciação escamosa e atividade mitótica.^{1,14,17}

O uso de esfregaços anais para citologia vem sendo realizado com eficácia semelhante a das coletas cervicais, com sensibilidade oscilando entre

42% e 98% e especificidade variando entre 38% e 96%, quando os resultados foram comparados com os da histologia.^{15,16}A maioria dos autores indica a anuscopia de alta resolução para biópsias dirigidas quando a citologia se mostra alterada, e muitos outros a recomendam como método de rastreamento para populações de alto risco para carcinoma anal.¹⁵

O patologista vai avaliar a qualidade da amostra identificando a quantidade e a qualidade das células presentes (percentagem de células glandulares / transicionais) e classificar do mesmo modo que classifica um esfregaço cervical, pelo Sistema Bethesda: insatisfatório devido à celularidade deficiente, negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade (NIL), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL).¹⁷

Os programas de rastreamento tem como objetivo detectar lesões precursoras, especialmente as de alto grau, ou alto risco oncogênico, e erradicá-las para prevenir o desenvolvimento do carcinoma invasivo de células escamosas, especialmente nas populações de risco.^{8,13,16,17,18}

O reduzido número de estudos, principalmente no nosso meio, para avaliar a eficácia da citologia anal na detecção das lesões pré-malignas do canal anal foi o fator de estímulo para o presente estudo, que propõe a comparação entre a citologia anal, a anuscopia de alta resolução e a histopatologia, nos casos de colposcopia anal alterada inserindo esta técnica na rotina diagnóstica de um serviço de DST.

2.0 Justificativa

A incidência de carcinoma de canal anal, nos grupos de risco, é semelhante à do carcinoma de colo uterino antes do advento do exame de Papanicolau. Para beneficiar estes pacientes e auxiliar os médicos que os tratam é imprescindível a determinação de um exame de rastreio. A citologia de canal anal se presta bem ao objetivo, é de baixo custo, minimamente invasiva e pode ser feita pelos profissionais já treinados no exame para o colo do útero e não traz prejuízo de qualquer tipo para os pacientes.

3.0 Objetivos

3.1. Objetivos primários

Avaliar a citologia de canal anal quando comparada a anoscopia magnificada com ou sem biópsia na detecção das neoplasias intra-epiteliais anais e do câncer de canal anal.

3.2. Objetivos secundários

Realizar uma revisão sistemática de estudos com enfoque diagnóstico para avaliar a citologia de canal anal como método de rastreio para o câncer de canal anal e suas lesões precursoras.

4.0 Pacientes e Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura e uma metanálise com base nos artigos encontrados nos bancos de dados MedlineOvid, PubMed, Lilacs, Ibex e Gray Literatura. Os artigos serão selecionados e revisados conforme orientação do *Guide to the Format of a Cochrane Review*. Para o cálculo estatístico, foram considerados positivos os exames que apresentaram qualquer grau de lesão em um grupo único.

4,1 Seleção de estudos

A busca dos artigos foi realizada pelas autoras. Os estudos incluídos foram avaliados quanto a sua qualidade metodológica, de forma independente por ambas. No caso de divergência de opiniões, foi realizada uma discussão (GL, LRM, AP, MIE) para chegada em um consenso quanto à inclusão ou não de cada artigo. Foram incluídos estudos clínicos nos quais a citologia de canal anal foi utilizada para detecção das neoplasias intra-epiteliais de canal anal em comparação com anoscopia com magnificação e biópsia. Somente foram incluídos estudos aonde todos os participantes realizaram pelo menos, um dos exames estabelecidos como padrão ouro.

Estratégias de busca estão descritas nos anexos 1,2,3 e 4 e o esquema dos artigos selecionados e excluídos estão no anexo 5.

Foram utilizados os critérios da Cochrane para avaliação dos artigos selecionados, pelas revisoras. A avaliação dos artigos está representada graficamente nas figuras 1 e 2.

4.2 Participantes

Os participantes foram pacientes submetidos ao exame de citologia de canal anal e anoscopia com magnificação (com ou sem biópsia) com o objetivo de rastrear as lesões intra-epiteliais anais.

4.3 Tipo de intervenção

Foram seleccionados estudos em que a acurácia da citologia de canal anal foi verificada pela comparação com a anuscopia magnificada, com ou sem biópsia.

4.4 Resultados

Foram avaliadas a sensibilidade e a especificidade da citologia de canal anal na detecção das neoplasias intra-epiteliais anais e o Diagnostic Odds Ratio.

5.0 Análise estatística

A análise estatística dos dados encontrados foi realizada utilizando o software MetaDisc v.1.4. Para cada estudo foram extraídas as informações de verdadeiros positivos e negativos, assim como falsos positivos e negativos. Os resultados para cada estudo e para o total geral, foram analisados em termos de sensibilidade, especificidade e diagnostic odds ratio o qual dá uma ideia da acurácia global do teste. Para avaliar a heterogeneidade dos dados, foi utilizado o teste da inconsistência (I^2). Foi decidido que caso os estudos apresentassem heterogeneidade importante, os mesmos seriam apresentados em forma de curva ROC (receiver operating characteristic), onde os resultados diversos são plotados em um diagrama onde no eixo das ordenadas temos sensibilidade, e, na abscissa, o complemento da especificidade. Nesta abordagem, também é calculada a área sob a curva, além do ponto Q^* , o qual mostra a maximização teórica da acurácia do teste, onde a sensibilidade e a especificidade alcançam os mesmo valores.

6.0 Resultados;

Os detalhes das características e qualidade dos estudos participantes estão descritos na tabela 4.

Foram selecionados seis estudos para análise, a sensibilidade e especificidade entre eles foi variável, como podemos ver nas tabelas 1 e 2. Esse achado é comum em estudos de citologia, mesmo de citologia cervical, pois apesar de o exame de Papanicolau ser a ferramenta mais eficaz de triagem para o câncer, e depois de sua introdução a incidência de câncer do colo do útero ter diminuiu drasticamente em todo o mundo (SHI *et. al.*, 2007; SHROYER *et. al.*, 2006), sabemos que a prática da citopatologia cervical tem especificidade limitada (SHROYER *et. al.*, 2006).

A sensibilidade agrupada do exame foi de 0,8 (IC 95% 0,775-0,825) para a detecção das neoplasias intra-epiteliais anais e o câncer de canal anal. E o grau de inconsistência I^2 foi de 93%. Tabela 1.

A especificidade agrupada do exame foi de 0,49 (IC 95% 0,428-0,553) na detecção das lesões de canal anal. E o grau de inconsistência I^2 foi de 92%. Tabela 2.

O diagnostic Odds Ratio foi de 3,403 (IC95% 2,105-5,502) no grupo de dados selecionados para avaliação da citologia de canal anal. E o grau de inconsistência I^2 foi de 31%. Tabela 3

7.0 Discussão:

Mesmo tendo uma sensibilidade média de 80% e uma especificidade média de 49%, devido ao alto grau de heterogeneidade encontrado na análise não podemos considerar essas médias como um valor a ser depreendido, uma vez que a melhor forma de analisarmos e julgarmos os resultados é em uma curva ROC, conforme o realizado pelas autoras. A curva ROC nos mostra que o teste tem um bom desempenho geral, mesmo se considerando as limitações de reprodutibilidade. A área sob a curva foi de 0,74, e o valor Q^* foi de 0,69. Figura 3.

Tendo em vista que a maioria dos estudos situa-se próxima da curva, é provável que a diferença entre os mesmos seja por um limiar diferente para se considerar um teste positivo, o que faz com que alguns trabalhos tenham maior sensibilidade e menor especificidade (onde provavelmente se utilizou limiar baixo para considerar um dado resultado como alterado) e vice versa.

Como nosso objetivo foi a avaliação do teste como screening, os métodos de coleta e exame de Williams, Ruitter e Fox foram os que se aproximaram do ideal, uma vez que seus estudos mostraram uma alta sensibilidade e baixa especificidade em detectar lesões intra-epiteliais nos pacientes.

Exames de Papanicolau recorrentes contribuem significativamente para um bem sucedido programa de rastreio, no entanto, mesmo com o cumprimento perfeito, o sistema tem suas limitações por causa da variação interpretativa, morfológicas e subjetividade, sendo a colposcopia / biopsia cervical ainda uma abordagem de diagnóstico necessários para estabelecer um diagnóstico de LSIL ou HSIL (SHI *et. al.*, 2007; SIDDIQUI *et. al.*, 2008).

Pode ser que num futuro próximo cheguemos a este patamar com a citologia anal. Certamente o estabelecimento de um protocolo de rastreio completo é o futuro para este exame, assim como ocorreu com a citologia cervical.

Existem limitações para as análises destes estudos, uma vez que não houve cegamento na coleta, ou seja, o exame foi coletado pelo profissional que

fazia a anoscopia magnificada, e isto pode ter sido a causa de valores tão discrepantes entre eles.

Apesar de utilizarmos critérios rígidos de seleção dos artigos, esses vieses podem se manifestar pela heterogeneidade dos dados.

Mas os resultados são animadores, se levarmos em consideração os anos de estudos sobre o rastreio das lesões cervicais e quanto o exame de Papanicolau trouxe de benefício para as pacientes que o realizam, podemos ficar otimistas em relação à citologia de canal anal .

A melhor maneira de possuímos dados mais consistentes sobre este tipo de exame, seria com estudos prospectivos, com cegamento entre a coleta e o exame de imagem, de modo que pudéssemos avaliar a citologia e a anoscopia em momentos completamente isolados.

8.0 REFERENCIAL TEÓRICO

1. Jacyntho,C; Giraldo,P. A importância do exame cito-anuscópico sob visão ampliada para o diagnóstico das neoplasias intra-epiteliais anais em pacientes com neoplasias intra-epiteliais genitais. RBGO 2005; 27(1):44-5
2. Levi Downs Jr, et cols. Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia. Gynecologic Oncology 114(2009) 399-403
3. Sharp,F et cols. Anal Intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. The Lancet(1992) 340:1271-73
4. Avendaño-Espinosa,O et cols. La neoplasia intra-epitelial anal y la infección por virus del papiloma humano en pacientes anorreceptivos. Rev Gastroenterol Mex(2009) 74(3):195-201
5. Smith,J.S et cols. Human papillomavirus Type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. International Journal Cancer(2009) 124,2375-83
6. Marti,C.M et cols. Papillomavirus and Anal Carcinoma. International Colorectal Dis(1998)13:108-111
7. Decker,D et cols. HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). International Colorectal Dis(2006)21:135-142
8. Chhieng,D.C; Bean, S.M. Anal-Rectal Cytology. Diagnostic Cytopathology(2009)vol00No 00:1-8
9. Carvalho et cols. Associação entre carcinoma peniano e HPV: Uma revisão da literatura. DST – J bras Doenças Sex Transm 2007; 19(2): 92-95
10. Rubin,M; Palefsky,J,M. The epidemiology of Anal Human Papillomavirus and related neoplasia. Obstet Gynecol Clin Am 36(2009):187-200
11. Palefsky,J et cols. Risk factors for abnormal anal cytology in yung heterosexual women. Cancer Epidemiology, Biomarkers&Prevention(1999)vol8:173-178
12. Gazzard,B.G et cols. The value of anal cytology and human

- papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anoscopy clinic. *STI Journal*(2004)142-146
13. Mindel, A et cols. A comparison between cytology and histology to detect anal intraepithelial neoplasia. *Genitourinary Med*(1994)70:22-25
 14. Calore, E.E et cols. oncogenicidade do papilomavírus humano e o grau de neoplasia intra-epitelial anal em doentes HIV positivo. *Rev Assoc Med Bras*(2004)50(3):282-5
 15. Manzione, C.R. et cols. Citologia anal para rastreamento de lesões pré-neoplásicas. *Rev Assoc Med Bras*(2007)53(2):147-51
 16. Leiman, G. Anal screening cytology. *Cytojournal*(2005)2-5
 17. Grande, L et cols. Neoplasia intra-epitelial anal: resultados de la aplicación de un protocolo diagnóstico en pacientes de riesgo mediante el uso de citología anal. *Cir Esp*(2009)85(6):365-370
 18. Coutinho, J.R.H. Rastreamento de lesões pré-neoplásicas do ânus. Citologia anal e anoscopia de alta resolução como novas armas de prevenção. *Rev. Col. Bras. Cir.* [online]. 2006, vol.33, n.5, pp. 311-317.

9.0 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência de câncer invasivo em células escamosas no canal anal induzido pelo HPV, tem aumentado muito nos últimos anos. Principalmente nos homens que praticam sexo anal receptivo (*MSM*) e em homens e mulheres HIV positivos ou com outro fator de imunossupressão.

O conhecimento da patogenia do HPV no epitélio do canal anal nos traz a possibilidade de importar os conhecimentos sobre a prevenção do câncer cervical, uma vez que o funcionamento de ambos é semelhante.

A exposição de homens e mulheres cada vez mais cedo a um número cada vez maior de fatores de risco, nos apresenta um quadro de apreensão. Principalmente na saúde pública patologias mais conhecidas e preveníveis, como o câncer de colo de útero ainda continuam sendo um desafio em nosso país e no mundo.

Os dados são promissores, pois uma sensibilidade média de 80% é muito positiva, mas mostram a necessidade de aprimoramentos e novos estudos, pela elevada inconsistência (92%) trazida pela heterogeneidade encontrada.

Apesar de ser um exame amplamente realizado, o rastreamento citológico das neoplasias de canal anal ainda possui limitações. A dificuldade da coleta correta, a diferença entre limites precisos da normalidade e o escasso número de profissionais capacitados estão entre os principais fatores.

A diferença entre os resultados nos estudos selecionados devem-se provavelmente a esses fatores, mas não alteram a perspectiva de melhora no diagnóstico e tratamento do câncer de canal anal em seus estágios iniciais, principalmente nos pacientes dos grupos de risco.

Como utilizamos a curva ROC para analisar os resultados (área sob a curva ROC de 0,74, e o valor de Q^* , 0,69) e podemos dizer que a maioria dos estudos situa-se próxima da curva, é provável que a diferença entre os mesmos seja por um limiar diferente para se considerar um teste positivo, o que faz com que alguns trabalhos tenham maior sensibilidade e menor

especificidade (onde provavelmente se utilizou limiar baixo para considerar um dado resultado como alterado) e vice versa.

Pensamos que a citologia de canal anal como método de rastreio das neoplasia intra-epiteliais tem grandes perspectivas devido ao seu baixo custo e alta sensibilidade.

Por essas razões planejamos cotinuar estudando este tema e promovendo material que possa ser útil no conhecimento e aplicação do exame em nível do Hospital Universitário da UFRGS..

ANEXOS

ANEXO 1-

Estratégias de busca de periódicos

MEDLINE (PUBMED/OVID):

1. "sensitivity and specificity" [all fields]
2. "sensitivity and specificity/standards" [all fields]
3. "specificity" [all fields]
4. "screening" [all fields]
5. "false positive" [all fields]
6. "false negative" [all fields]
7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8. "accuracy" [all fields]
9. "predictive value" [all fields]
10. "predictive value of tests" [all fields]
11. "reference value" [all fields]
12. "reference values" [all fields]
13. "reference standards" [all fields]
14. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15. "roc" [all fields]
16. "roc analysis" [all fields]
17. "roc and" [all fields]
18. "roc area" [all fields]
19. "roc auc" [all fields]
20. "roc characteristics" [all fields]
21. "roc curve" [all fields]
22. "roc curve method" [all fields]
23. "roc curves" [all fields]
24. "roc estimated" [all fields]
25. "roc evaluation" [all fields]
26. "likelihood ratio" [all fields]
27. #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26

28. #7 OR #14 OR #27
29. anal neoplasms [mh]
30. anal*[tw] AND neoplasm*[tw]
31. anal*[tw] AND cancer*[tw]
32. anal*[tw] AND tumour*[tw]
33. anal*[tw] AND tumor* [tw]
34. #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33
35. anus neoplasms/
36. anus*[tw] AND neoplasm*[tw]
37. anus*[tw] AND cancer*[tw]
38. anus* [tw] AND tumour*[tw]
39. anus*[tw] AND tumor*[tw]
40. anal*[tw] AND carcinoma*[tw]
41. #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40
42. #34 OR #41
43. Anal carcinoma in situ/
44. Anus carcinoma in situ/
45. anal neoplasm [mh] AND T1
46. #43 or #44 or #45
47. #42 AND #46
48. #28 AND #47
49. Cytology[mh]
50. #48 AND #49

ANEXO 2

Estratégias de busca de periódicos

SCOPUS:

- #1 anal neoplasm
- #2 anus neoplasm
- #3 anal carcinoma

- #4 anal cancer
- #5 anal tumor
- #6 anal tumour

- #7 High grade anal intraepithelial neoplasia

- #8 HGAIN
- #9 AIN2+
- #10 AIN 1

- #11 anal intraepithelial neoplasia
- #12 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
- #13 (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)

- #14 (#12 OR #13)
- # 15 “anal cytology”
- #16 “anus cytology”

- #17 “anal papanicolaou testing”
- #18 “anus papanicolaou testing”

- # 19 (#15 OR #16 OR #17 #18)

- #19 (#14 AND #19)

ANEXO 3

Estratégias de busca de periódicos

EMBASE:

1. “sensitivity and specificity”
2. “sensitivity and specificity/standards”
3. “specificity”
4. “screening”
5. “false positive”
6. “false negative”
7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8. “accuracy”
9. “predictive value”
10. “predictive value of tests”
11. “reference value”
12. “reference values”
13. “reference standards”
14. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15. “roc”
16. “roc analysis”
17. “roc and”
18. “roc area”
19. “roc auc”

20. "roc characteristics"
21. "roc curve"
22. "roc curve method"
23. "roc curves"
24. "roc estimated"
25. "roc evaluation"
26. "likelihood ratio"
27. #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR
#23 OR #24 OR #25 OR #26
28. #7 OR #14
29. #27 OR #28
30. "nonhuman"
31. "animal/not human"
32. #30 OR #31
33. #29 NOT #32
34. "anal neoplasms"
35. anal\$ adj neoplasm\$
36. anal\$ adj cancer\$
37. anal\$ adj tumo?r*
38. anal\$ adj tumo?r*
39. #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38
40. "anal neoplasms"
41. anal\$ adj neoplasm\$
42. anal\$ adj cancer\$
43. anal\$ adj tumour
44. anal\$ adj tumo?r
45. anal\$ adj carcinoma
46. #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45
47. #39 OR #46
48. #33 AND #47
49. "citology"
50. #48 AND #49

ANEXO 4

Estratégias de busca na Cochrane Library- Cochrane Controlled Trials (CCTR),
National Research Register(NRR) and Clinical Trials:

- Anus Neoplasms

Carcinoma in Situ

Carcinoma, Squamous Cell

High grade anal intraepithelial neoplasia

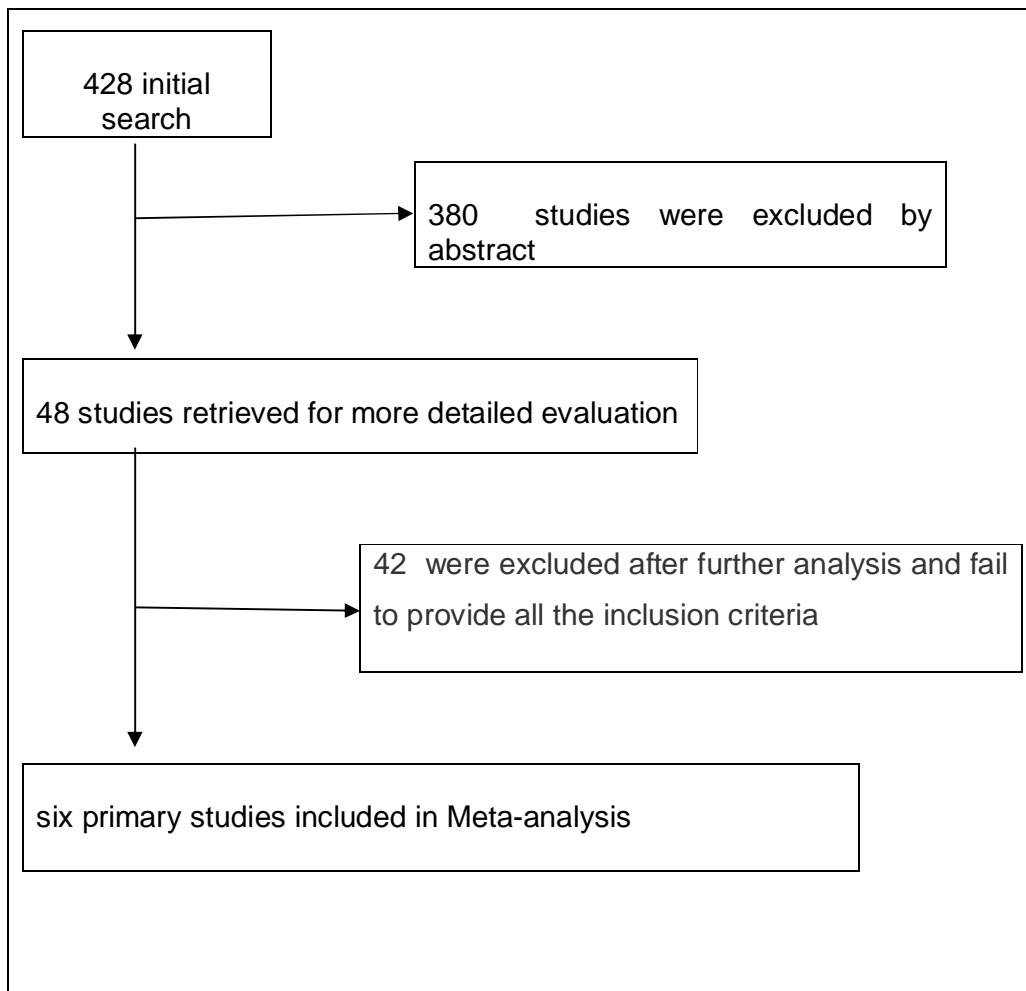
HGAIN

AIN 2+

AIN 1

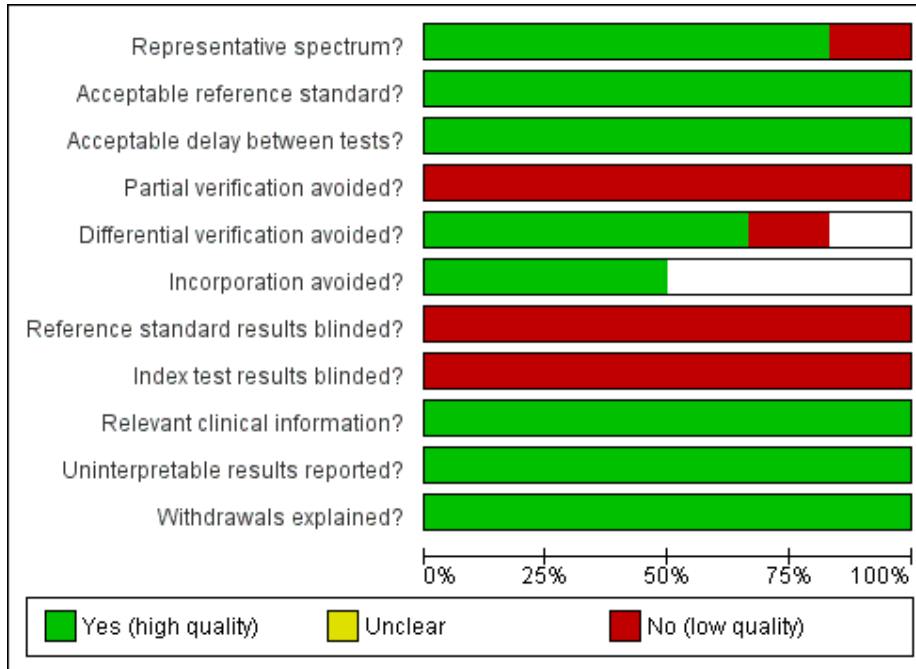
AIN

ANEXO 5



Resumos esquematizado do processo de seleção dos artigos

FIGURA 1



Esquema gráfico da avaliação dos artigos selecionados

FIGURA 2

	Representative spectrum?	Acceptable reference standard?	Acceptable delay between tests?	Partial verification avoided?	Differential verification avoided?	Incorporation avoided?	Reference standard results blinded?	Index test results blinded?	Relevant clinical information?	Uninterpretable results reported?	Withdrawals explained?
Fox,2005	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
Nathan,2009	+	+	+	-	+		-	-	+	+	+
Papaconstantinou,2004	-	+	+	-			-	-	+	+	+
Ruiter,1994	+	+	+	-	-		-	-	+	+	+
Salit,2010	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
Williams, 2010	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+

SIM +
NÃO -
NÃO CLARO ()

Resumo esquemático da avaliação dos artigos seleccionados

TABELA 1

Summary Sensitivity

Study	Sen	[95% Conf. Interval.]	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)

Mayura Nathan	0,697	0,638 - 0,752	182/261	10/15
Williams VM	0,958	0,921 - 0,980	204/213	4/28
P A Fox	0,826	0,744 - 0,890	95/115	10/26
Harry T. Papaconstan	0,421	0,203 - 0,665	8/19	27/28
Irving E. Salit	0,768	0,714 - 0,817	209/272	70/129
A de Ruiter.	0,854	0,779 - 0,911	105/123	5/31

Pooled Sen	0,801	0,775 - 0,825		

Heterogeneity chi-squared = 78,56 (d.f.= 5) p = 0,000
Inconsistency (I-square) = 93,6 %
No. studies = 6.
Filter OFF
Add 1/2 to all cells of the studies with zero

Tabela da sensibilidade agrupada

TABELA 2

Summary Specificity

Study	Spe	[95% Conf. Interval.]		TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)
Mayura Nathan	0,667	0,384	- 0,882	182/261	10/15
Williams VM	0,143	0,040	- 0,327	204/213	4/28
P A Fox	0,385	0,202	- 0,594	95/115	10/26
Harry T. Papaconstan	0,964	0,817	- 0,999	8/19	27/28
Irving E. Salit	0,543	0,453	- 0,631	209/272	70/129
A de Ruiter.	0,161	0,055	- 0,337	105/123	5/31
Pooled Spe	0,490	0,428	- 0,553		

Heterogeneity chi-squared = 65,56 (d.f.= 5) p = 0,000
 Inconsistency (I-square) = 92,4 %
 No. studies = 6.
 Filter OFF
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero

Tabela da especificidade agrupada

TABELA 3

Summary Diagnostic Odds Ratio (Random effects model)

Study	DOR	[95% Conf. Interval.]	% Weight

Mayura Nathan	4,608	1,525 - 13,919	14,05
Williams VM	3,778	1,081 - 13,205	11,62
P A Fox	2,969	1,176 - 7,491	18,08
Harry T. Papaconstan	19,636	2,189 - 176,14	4,41
Irving E. Salit	3,936	2,519 - 6,151	37,29
A de Ruiter.	1,122	0,381 - 3,303	14,55

(REM) pooled DOR	3,403	2,105 - 5,502	

Heterogeneity chi-squared = 7,28 (d.f.= 5) p = 0,200
Inconsistency (I-square) = 31,4 %
Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,1092
No. studies = 6.
Filter OFF
Add 1/2 to all cells of the studies with zero

Tabela do diagnostic odds ratio agrupado

TABELA 4

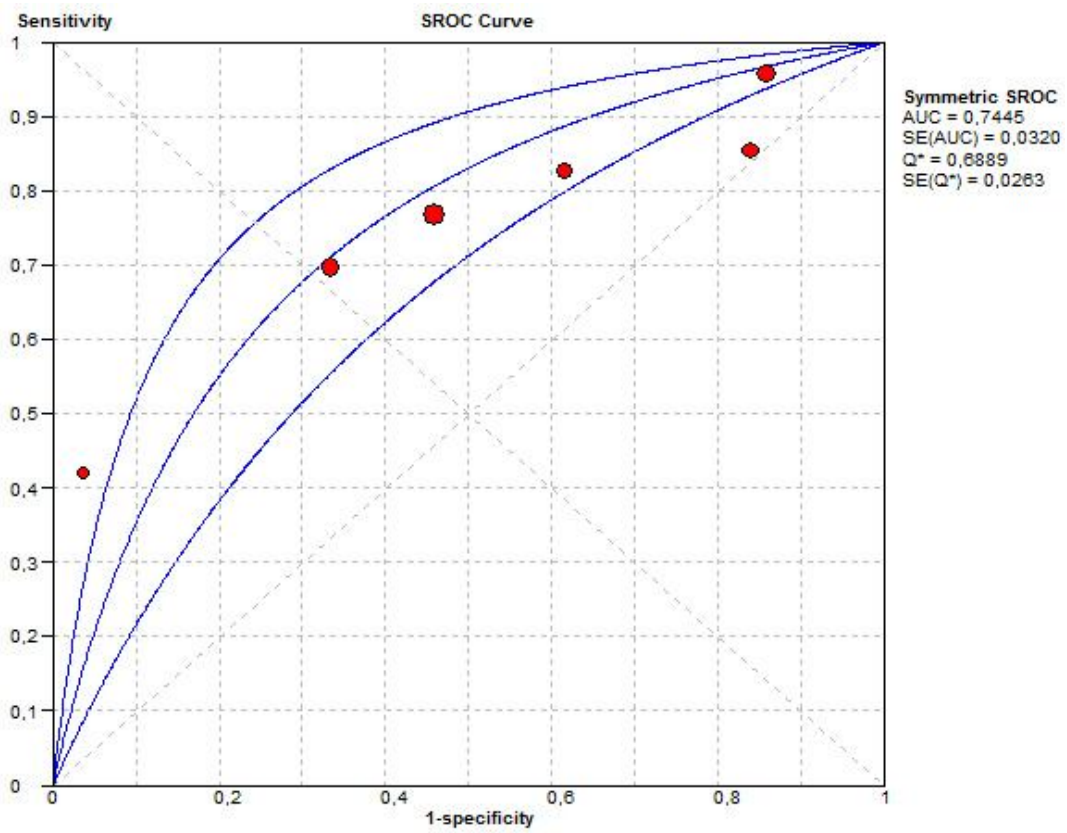
Participant characteristics and scoring criteria in studies included

Study, Year	Mean age (range)	Period of Study	n	Scoring of study quality
Mayura Nathan <i>et al.</i> 2010	36	Set 2005- June 2009	395	Small population, verification complete, nonblinded, consecutive, prospective, test details sufficient, reference test details sufficient, population details sufficient
Williams VM <i>et al.</i> 2010	40.15	2002 -2008	154	Small population, verification complete, nonblinded, consecutive, retrospective, test details sufficient, reference test details sufficient, population details sufficient
Salit <i>et al.</i> 2009	44.4	Dec2001- Nov 2005	401	Small population, verification complete, nonblinded, consecutive, prospective, test details sufficient, reference test details sufficient, population details sufficient
Papaconstantin ou <i>et al.</i> 2005	39	Nov 2003- Jun 2004	47	Small population, verification complete, nonblinded, consecutive, prospective, test details sufficient, reference test details sufficient, population details insufficient

Fox <i>et al.</i> , 2005	Not reported	2000	99	Small population, verification complete, nonblinded, consecutive, prospective, test details sufficient, reference test details sufficient, population details insufficient
Ruiter et al 1994	Not reported	1993	215	Small population, verification complete, nonblinded, consecutive, prospective, test details sufficient, reference test details sufficient, population details insufficient

Características dos participantes e os critérios de pontuação em estudos incluídos

FIGURA 3



Curva ROC simétrica para avaliação dos resultados

ARTIGO EM INGLÊS:

Evaluation of anal cytology compared with anoscopy magnified with or without biopsy in the detection of intra-epithelial neoplasia annals: a systematic review and meta-analysis.

Authors:

Guisella de Latorre¹

Lídia Rosi Medeiros²

Andressa de Azambuja Pias Weber³

Maria Isabel Edelweiss⁴

Affiliations of all authors:

^{1,3}PostGraduate Program Medical Clinical, University Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

²Social Medicine/Epidemiology, Post-graduation Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁴Pathology, Faculty of Medicine at Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

ABSTRACT

The authors conducted a systematic review and meta-analysis to assess the quality of anal cytology as a screening test to detect anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. Studies comparing the diagnosis of dysplasia in the anal canal compared cytology with anoscopy magnified with or without biopsy with histopathology and / or anoscopy magnified as the reference test were included. six studies including 1306 patients were analyzed. We obtained 803 positive tests, confirmed by anoscopy magnified with biopsy. Only 131 surveys were considered false positives when compared to the gold standard. Two hundred tests showed normal, when in fact the patients had damage to the anoscopy, and 126 patients showed no change in any of the studies exams. O sum for the calculation of sensitivity was 80.1% (95% CI, 77.5 - 82.5), specificity was 49% (95%, 43 to 55 and the Diagnostic odds ratio was 3.4 (95% 2.1 to 5.5). using Meta-Disc. in conclusion, our data agree with the hypothesis that anal cytology is a test that can aid in early diagnosis of anal intraepithelial neoplasia.

Keywords: anal intraepithelial neoplasia, diagnosis, meta-analysis of systematic review, anal cytology.

1.0 Introduction

The warts or genital warts have been known for centuries, though only three decades ago the relationship between human papilloma virus (HPV) and these lesions, as well as with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) or squamous intraepithelial lesions (SIL) the cervix was possible due to the findings histocitocolposcópicos.¹

The disease induced by HPV may appear in both its proliferative (warts) or in alternative forms such as squamous intraepithelial lesions genitals (GSIL) affecting cervix, vulva and vagina or extragenital, affecting the anus, mouth, larynx, and conjunctiva.^{1,2,3,4}

Several types of HPV (over 100) were identified and divided into two groups according to their carcinogenic potential, featuring the high-risk HPV, of which 16 is the most prevalent anogenital lesions and 18 one of the most aggressive, and other components of this group, which are also related to carcinogenesis anogenital.^{1,2,5,6,7}

Compounding the group of low-risk HPV are those related to genital warts, of which 6 and 11 are more prevalentes.^{1,2,5,6,7}

The invasive squamous cell carcinomas of the cervix, penis and anus are associated with infection by human papilloma virus (HPV), especially at high power as the oncogenic 16 and 18 among others.^{5,8,9}

The incidence of anal cancer in the population has shown steady growth, in contrast to the incidence of cervical cancer, which has shown a slow decline over the past forty years. According to data from the American Cancer Society, an estimated 5070 new cases of anal intraepithelial lesion occurred in 2008, including 3050 women and 2020 men.

Although a rare disease in the general population, subpopulations of men and

women have increased risk for developing this type of tumor the increase of HPV infection in these groups, specifically men and women infected with human immunodeficiency virus (HIV) and men who have sex with men (MSM) .1,5,10 In HIV-negative MSM, the estimated rate of anal cancer is 37/100 000, comparable to the rate of carcinoma of the cervix before the implementation of cytological screening of Pap smears. A

In addition to these main groups, women with decreased immunity, with multicentric lesions and / or persistent HPV and anal sex more than 4 times a month without using condoms, are at highest risk for AIN and / or cancer channel anal.¹

During routine hemorrhoidectomy and excisions of perianal warts are detected intraepithelial lions have the potential to progress to invasive cancers, these lesions were classified as Anal intraepithelial neoplasia (AIN) .¹²

The NIA can be defined as the presence of nuclear abnormalities in the epithelium, without violating the membrane basal.^{13,17} These precursor lesions can be found in most cases, the squamous columnar junction (JECs) of the cervix and ânus.⁸

The morphological parameters for diagnosis and histopathological quote from NIA are the same used for the diagnosis of lesions in the cervix. First described by Feng et al. , NIAS were identified in the anal mucosa adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the anal canal, were classified according to degree of severity in 1,2 and 3, that correspond to mild, moderate and severe / ca in situ, respectively. Histological diagnosis is currently considered the gold standard of diagnosis.¹

The differentiation between grades 1 to 3 is based on morphological changes including cellular atypia, mature / squamous differentiation and activity mitótica.^{1,14,17}

The use of swabs for anal cytology has been performed with similar efficacy of the cervical samples, with sensitivity ranging between 42% and 98% and specificity ranging between 38% and 96% when the results were compared with those of histologia.^{15, 16A} Most authors recommend a high-resolution anoscopy targeted biopsies when the cytology was abnormal, and many others recommend as a method of screening populations at high risk for carcinoma anal.¹⁵

The pathologist will evaluate the quality of the sample identifying the amount and quality of cells present (percentage of cells glandular / transitional) and sort the same way that classifies a cervical smear, the Bethesda System: unsatisfactory due to poor cellularity, lesions negative for intra- epithelium or malignancy (NIL), atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), squamous intraepithelial lesion of low grade (LSIL) squamous intraepithelial lesions of high grade (HSIL) .¹⁷

The screening programs aims to detect precursor lesions, especially high-grade or high-risk oncogenic, and eradicate them to prevent the development of invasive squamous cell carcinoma, especially in populations of risc.^{8,13,16,17,18}

The small number of studies, especially in our environment, to assess the effectiveness of anal cytology for detection of premalignant lesions of the anal canal was the primary stimulus for this study, which proposes a comparison between anal cytology, anoscopy of the High resolution and histopathology in cases of anal colposcopy amended by inserting this technique in routine diagnosis of an STD.

2.0Rationale

The incidence of anal canal carcinoma in risk groups, is similar to cervical cancer before the advent of the Pap test. To benefit these patients and help physicians who treat them is essential to the determination of a screening test.

Anal cytology lends itself well to the goal, it is inexpensive, can be done by professionals trained in the examination as to the cervix and does not bring any kind of injury to patients.

3.0 Objectives

To evaluate the accuracy, from a systematic literature review, anal cytology in the detection of anal intraepithelial neoplasia.

4.0 Materials and Methods

We performed a meta-analysis based on articles found in databases MedlineOvid, PubMed, Lilacs, Ibex and Gray Literature. The articles are selected and reviewed as directed by the Guide to the Format of a Cochrane Review.

.

4.1 Selection of studies

The search for articles were performed by the author and advisor. Included studies were assessed for their methodological quality independently by both. In case of divergence of views was held a discussion to arrive at a consensus on the inclusion or not of each article. We included trials in which anal cytology was used for the detection of intraepithelial neoplasia of the anal canal compared with anoscopy with magnification and biopsy. We only included studies where all participants had at least one set of tests as gold standard.

Search strategies are described in Annexes 1,2,3 and 4

We used the Cochrane criteria for evaluation of the articles selected by both

reviewers. The evaluation of the articles is graphically represented in Figures 1 and 2.

4.2 Participants

Participants were patients who underwent cytology examination of the anal canal and anoscopy with magnification (with or without biopsy) in order to track the anal squamous intraepithelial lesions.

4.3 Type of Intervention

We selected studies that the accuracy of anal cytology was verified by comparison with anoscopy magnified, with or without biopsy.

4.4 Results

We evaluated the sensitivity and specificity of anal cytology in the detection of anal intraepithelial neoplasia and Diagnostic Odds Ratio.

5.0 Statistical Analysis

Statistical analysis of data was performed using the software MetaDisc v.1.4. For each study we extracted information of true positives and negatives, and false positives and negatives. The results for each study and the overall total, were analyzed in terms of sensitivity, specificity and diagnostic odds ratio which gives an idea of the overall accuracy of the test. To evaluate the heterogeneity of data, we used the test of inconsistency (I²). It was decided that if the studies had significant heterogeneity, they would be presented in a ROC curve (receiver operating characteristic), where different results are plotted on a diagram where the ordinate axis we have sensitivity, and the abscissa, the complement of specificity. In this approach, is also calculated the area under the curve, beyond

the point Q^* , which shows the maximization's theoretical test accuracy, where sensitivity and specificity reach the same values.

6.0 Results;

Details of the participants are summarized in Table 4.

Six studies were selected for analysis, the sensitivity and specificity between them was variable, as seen in Tables 1 and 2. This finding is common in the study of cytology, cervical cytology same, because although the Pap test is the most effective tool for cancer screening, and after its introduction the incidence of cancer of the cervix has declined dramatically throughout the world (Shi et. al., 2007; Shroyer et. al., 2006), we know that the practice of cervical cytology has limited specificity (Shroyer et. al., 2006). Pap tests applicants contribute significantly to a good successful screening program, however, even with perfect compliance, the system has its limitations because of varying interpretation, morphological and subjectivity, and colposcopy / cervical biopsy has a diagnostic approach needed to establish a diagnosis of LSIL or HSIL (SHI et. al., 2007; SIDDIQUI et. al., 2008).

It may be that in the near future come to this level with anal cytology. Certainly the establishment of a comprehensive screening protocol is the future for this exam, as with cervical cytology.

The pooled sensitivity of the test was 0.8 (95% CI 0.775 to 0.825) for the detection of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. And the degree of inconsistency I^2 was 93%. Table 1.

The pooled specificity of the test was 0.49 (95% CI 0.428 to 0.553) in detecting lesions of the anal canal. And the degree of inconsistency I^2 was 92%. Table2.

The diagnostic odds ratio was 3.403 (95% CI 2.105 to 5.502) in the data selected for assessment of anal cytology. And the degree of inconsistency I^2 was 31%. Table3

7.0 Discussion:

Even having a mean sensitivity of 80% and a mean specificity of 49%, due to high degree of heterogeneity found in the analysis we can not consider these averages as a value to be inferred, since the best way to analyze and judge the results in an ROC curve, as performed by the authors. The ROC curve shows

that the test has a good overall performance, even considering the limitations of reproducibility. The area under the curve was 0.74, and the value Q^* was 0.69.

Figure

3.

Considering that most studies is situated next the curve, is probable that the difference between the same whether by a different threshold for consideration as a positive test, what makes with that some jobs have greater sensibility and lower specificity (where probably used a low threshold for considering a given outcome as amended) and vice versa.

As our goal was to evaluate the test as screening, methods of collection and examination of Williams, Ruitter and Fox were the ones who approached the ideal, since their study showed a high sensitivity and low specificity in detecting intraepithelial lesions in patients.

There are limitations to the analyzes of these studies, since there was no blinding in the collection, ie, the test was collected by the professional who made the anoscopy magnified, and this may have been the cause of such discrepant values between them.

While we use strict criteria for selection of articles, such biases can be manifested by the heterogeneity of data.

But the results are encouraging, if we take into account the years of studies on the screening of cervical lesions and as the Pap test has brought benefit to patients who take it we can be optimistic about the cytology of the anal canal.

The best way to possess more consistent data on this type of examination, it would be with prospective studies, with blinding between the collection and image analysis, so that we could evaluate the cytology and anoscopy at times completely insulated.

8.0 Concluding Remarks:

The incidence of invasive cancer in the anal canal squamous cell carcinoma induced by HPV, has increased greatly in recent years. Especially in men who practice receptive anal sex (MSM) and men and women who are HIV positive or with another factor of immunosuppression. The knowledge of the pathogenesis of HPV in the epithelium of the anal canal

brings the possibility of importing knowledge about cervical cancer prevention, since the operation of both is similar. The exposure of men and women at an earlier age to a growing number of risk factors, presents a framework of understanding. Especially in public health where the best known and preventable diseases such as cervical cancer still remains a challenge in our country and the world. The data are promising, because an average sensitivity of 80% is very positive, but show the need for enhancements and new study, the high inconsistency (92%) brought by heterogeneity found. Despite being widely carried out an examination, cytological screening for cancers of the anal canal still has limitations. The difficulty of collecting accurate, precise limits the difference between normal and insufficient number of trained professionals are among the main factors. The difference between the results in the selected studies are probably due to these factors, but do not alter the prospect of improvement in diagnosis and treatment of anal canal cancer in its early stages, especially in patients in risk groups.

How we use the ROC curve to analyze the results (area under the ROC curve of 0.74, and the value of Q^* , 0.69) and we can say that most of the studies is located near the curve, it is likely that the difference between them is by a different threshold to be considered a positive test, which means that some jobs have higher sensitivity and lower specificity (which probably used a low threshold for considering a given outcome as amended) and vice versa. We think that anal cytology as a screening method of intra-epithelial neoplasia has great prospects due to its low cost and high sensitivity. For these reasons we plan to keep studying this issue and promoting material that may be useful in understanding and applying the test.

BIBLIOGRAPHY

1. Jacyntho,C; Giraldo,P. A importância do exame cito-anuscópico sob visão ampliada para o diagnóstico das neoplasias intra-epiteliais anais em pacientes com neoplasias intra-epiteliais genitais. RBGO 2005; 27(1):44-5
2. Levi Downs Jr, et cols. Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia. Gynecologic Oncology 114(2009) 399-403
3. Sharp,F et cols. Anal Intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. The Lancet(1992) 340:1271-73
4. Avendaño-Espinosa,O et cols. La neoplasia intra-epitelial anal y la infección por virus del papiloma humano en pacientes anorreceptivos. Rev Gastroenterol Mex(2009) 74(3):195-201
5. Smith,J.S et cols. Human papillomavirus Type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. International Journal Cancer(2009) 124,2375-83
6. Marti,C.M et cols. Papillomavirus and Anal Carcinoma. International Colorectal Dis(1998)13:108-111
7. Decker,D et cols. HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). International Colorectal Dis(2006)21:135-142
8. Chhieng,D.C; Bean, S.M. Anal-Rectal Cytology. Diagnostic Cytopathology(2009)vol00No 00:1-8
9. Carvalho et cols. Associação entre carcinoma peniano e HPV: Uma revisão da literatura. DST – J bras Doenças Sex Transm 2007; 19(2): 92-95
10. Rubin,M; Palefsky,J,M. The epidemiology of Anal Human Papillomavirus and related neoplasia. Obstet Gynecol Clin Am 36(2009):187-200
11. Palefsky,J et cols. Risk factors for abnormal anal cytology in yung heterosexual women. Cancer Epidemiology, Biomarkers&Prevention(1999)vol8:173-178
12. Gazzard,B.G et cols. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in tha detection of anal intraepitelial neoplasia: arewiew of cases from an anoscopy clinic. STIJournal(2004)142-146

13. Mindel, A et cols. A comparison between cytology and histology to detect anal intraepithelial neoplasia. *Genitourinary Med*(1994)70:22-25
14. Calore, E.E et cols. oncogenicidade do papilomavírus humano e o grau de neoplasia intra-epitelial anal em doentes HIV positivo. *Rev Assoc Med Bras*(2004)50(3):282-5
15. Manzione, C.R. et cols. Citologia anal para rastreamento de lesões pré-neoplásicas. *Rev Assoc Med Bras*(2007)53(2):147-51
16. Leiman, G. Anal screening cytology. *Cytojournal*(2005)2-5
17. Grande, L et cols. Neoplasia intra-epitelial anal: resultados de la aplicación de un protocolo diagnóstico en pacientes de riesgo mediante el uso de citología anal. *Cir Esp*(2009)85(6):365-370
18. Coutinho, J.R.H. Rastreamento de lesões pré-neoplásicas do ânus. Citologia anal e anoscopia de alta resolução como novas armas de prevenção. *Rev. Col. Bras. Cir.* [online]. 2006, vol.33, n.5, pp. 311-317.

TABLE 1

Summary Sensitivity

Study	Sen	[95% Conf. Interval.]	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)

Mayura Nathan	0,697	0,638 - 0,752	182/261	10/15
Williams VM	0,958	0,921 - 0,980	204/213	4/28
P A Fox	0,826	0,744 - 0,890	95/115	10/26
Harry T. Papaconstan	0,421	0,203 - 0,665	8/19	27/28
Irving E. Salit	0,768	0,714 - 0,817	209/272	70/129
A de Ruiter.	0,854	0,779 - 0,911	105/123	5/31

Pooled Sen	0,801	0,775 - 0,825		

Heterogeneity chi-squared = 78,56 (d.f.= 5) p = 0,000
Inconsistency (I-square) = 93,6 %
No. studies = 6.
Filter OFF
Add 1/2 to all cells of the studies with zero

TABLE 2

Summary Specificity

Study	Spe	[95% Conf. Interval.]		TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)

Mayura Nathan	0,667	0,384	- 0,882	182/261	10/15
Williams VM	0,143	0,040	- 0,327	204/213	4/28
P A Fox	0,385	0,202	- 0,594	95/115	10/26
Harry T. Papaconstan	0,964	0,817	- 0,999	8/19	27/28
Irving E. Salit	0,543	0,453	- 0,631	209/272	70/129
A de Ruiter.	0,161	0,055	- 0,337	105/123	5/31

Pooled Spe	0,490	0,428	- 0,553		

Heterogeneity chi-squared = 65,56 (d.f.= 5) p = 0,000

Inconsistency (I-square) = 92,4 %

No. studies = 6.

Filter OFF

Add 1/2 to all cells of the studies with zero

TABLE 3

Summary Diagnostic Odds Ratio (Random effects model)

Study	DOR	[95% Conf. Interval.]	% Weight

Mayura Nathan	4,608	1,525 - 13,919	14,05
Williams VM	3,778	1,081 - 13,205	11,62
P A Fox	2,969	1,176 - 7,491	18,08
Harry T. Papaconstan	19,636	2,189 - 176,14	4,41
Irving E. Salit	3,936	2,519 - 6,151	37,29
A de Ruiter.	1,122	0,381 - 3,303	14,55

(REM) pooled DOR	3,403	2,105 - 5,502	

Heterogeneity chi-squared = 7,28 (d.f.= 5) p = 0,200
Inconsistency (I-square) = 31,4 %
Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,1092
No. studies = 6.
Filter OFF
Add 1/2 to all cells of the studies with zero

TABLE 4

Participant characteristics and scoring criteria in studies included

Study, Year	Mean age (range)	Period of Study	n	Scoring of study quality
Mayura Nathan <i>et al.</i> 2010	36	Set 2005- June 2009	395	Small population, verification complete, nonblinded, consecutive, prospective, test details sufficient, reference test details sufficient, population details sufficient
Williams VM <i>et al.</i> 2010	40.15	2002 -2008	154	Small population, verification complete, nonblinded, consecutive, retrospective, test details sufficient, reference test details sufficient, population details sufficient
Salit <i>et al.</i> 2009	44.4	Dec2001- Nov 2005	401	Small population, verification complete, nonblinded, consecutive, prospective, test details sufficient, reference test details sufficient, population details sufficient
Papaconstantin ou <i>et al.</i> 2005	39	Nov 2003- Jun 2004	47	Small population, verification complete, nonblinded, consecutive, prospective, test details sufficient, reference test details sufficient, population details insufficient

Fox <i>et al.</i> , 2005	Not reported	2000	99	Small population, verification complete, nonblinded, consecutive, prospective, test details sufficient, reference test details sufficient, population details insufficient
Ruiter et al 1994	Not reported	1993	215	Small population, verification complete, nonblinded, consecutive, prospective, test details sufficient, reference test details sufficient, population details insufficient

FIGURA 2

	Representative spectrum?	Acceptable reference standard?	Acceptable delay between tests?	Partial verification avoided?	Differential verification avoided?	Incorporation avoided?	Reference standard results blinded?	Index test results blinded?	Relevant clinical information?	Uninterpretable results reported?	Withdrawals explained?
Fox,2005	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
Nathan,2009	+	+	+	-	+		-	-	+	+	+
Papaconstantinou,2004	-	+	+	-			-	-	+	+	+
Ruiter,1994	+	+	+	-	-		-	-	+	+	+
Salit,2010	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
Williams, 2010	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+

SIM +
NÃO -
NÃO CLARO ()

FIGURA 1

