

FERNANDO CORDEIRO - TSBCP
SIDNEY ROBERTO NADAL - TSBCP
SANDRA PEDROSO DE MORAES - TSBCP
HUANG LING FANG - TSBCP
CARMEN RUTH MANZIONE NADAL - TSBCP

CORDEIRO F. NADAL SR, MORAES SP, FANG HL & NADAL CRM - Tribuna livre: Como eu faço. *Rev bras Coloproct*, 1999; 19(2): 127-129

Como sempre, gostaríamos de agradecer aos nossos colegas a participação nesta seção pois, sem eles, ela não existiria. Lembramos sempre que o nosso objetivo é favorecer a participação de todos, permitindo assim que emitam suas opiniões livremente.

Além destes agradecimentos, gostaríamos de lembrar aos colegas que esta é uma **TRIBUNA LIVRE** e não há necessidade de convites para que sua opinião seja discutida. Enquanto houver distintos posicionamentos dos apresentados, o tema será mantido ou retornará à discussão, porém não serão publicados os textos considerados contestatórios.

Gostaríamos ainda de solicitar aos colegas que queiram participar, que enviem sugestões de novos temas ou perguntas, bem como suas condutas nos casos discutidos.

Àqueles interessados em colaborar, manteremos sempre um canal aberto pelo **fax: (019) 254-3839** ou **E.mail: scut@lexxa.com.br**.

•••

O tema desta edição será: **PAPILOMAVÍRUS: Câncer e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida** e contamos com a colaboração de quatro membros da nossa Sociedade:

1. Sidney Roberto Nadal - São Paulo (SP)
2. Sandra Pedroso de Moraes - Campinas (SP)
3. Huang Ling Fang - Rio de Janeiro (RJ)
4. Carmen Ruth Manzione Nadal - São Paulo (SP)

1. Afinal, qual a real relação entre o papilomavírus e o aparecimento de câncer de reto e canal anal? Qual a importância da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida nesta relação?

Sidney Roberto Nadal - Os autores que acreditam na relação condiloma-carcinoma anorretal o fazem extrapolando a associação bem definida entre a presença de infecção genital pelo papilomavírus (HPV) e o carcinoma do colo uterino. O mesmo parece ocorrer na região anorretal, embora com menor incidência. Sabemos que os tipos 16 e 18 do HPV estão mais associados com displasias que os tipos 6 e 11, que são os mais comuns. Acompanhamos cerca de 600 doentes HIV(+) com condilomas perianais no Instituto de Infectologia Emílio Ribas,

de São Paulo, nos últimos oito anos. Destes, 24,6% apresentaram displasia com alto grau de malignização (carcinoma "in situ").

Nenhum evoluiu para carcinoma invasivo, tampouco os portadores de carcinomas espinocelulares invasivos que tratamos, tinham história pregressa ou atual de condilomas perianais. Também é sabido que os condilomas perfazem 25% de todas as doenças anorretais em doentes HIV(+) e que na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) a incidência de tumores em todos os órgãos e sistema está aumentada. O carcinoma espinocelular e o sarcoma de Kaposi são mais frequentes na região perianal dessa população, principalmente entre os homossexuais masculinos. Outros fatores como imunodepressão, prosmicuidade, tabagismo, má-higiene e infecção local de repetição também são descritas na gênese desses tumores. Baseados no conhecimento atual e na nossa experiência, acreditamos na existência da associação entre condiloma perianal e displasia, porém não podemos ainda afirmar se as displasias evoluem para carcinoma invasivo.

Sandra Pedroso de Moraes - Há maior incidência de carcinoma epidermóide e cloacogênico de canal anal e de transição anorretal nos pacientes homossexuais e/ou nos portadores de papilomavírus (HPV). Como ocorre no colo uterino, no canal anal também parece existir associação entre lesões escamosas intra-epiteliais e displasias de alto grau com HPV dos tipos 16 e 18. Trabalhos recentes constataram que mais de 70% dos pacientes HIV(+) apresentam infecção múltipla por HPV. Portanto, a associação entre vírus HIV e HPV pode propiciar ou acelerar o desenvolvimento de neoplasia anorretal.

Huang Ling Fang - Vários autores têm demonstrado a correlação entre práticas sexuais anais, comuns em homo e bissexuais, e a infecção pelo HPV. Palefsky JM, em estudo em San Francisco, com 346 homo/bissexuais HIV(+) e 262 homo/bissexuais HIV(-), observou uma taxa de infecção de 93% no primeiro grupo e 61% no segundo, além de predominância de infecção por vários tipos de HPV em um mesmo paciente no grupo HIV(+) se comparado ao grupo HIV(-): 73% e 23% respectivamente.

Sabe-se que o risco de câncer anal é maior nos homo e bissexuais do que na população em geral: É relatado por alguns autores, maior incidência de lesões intra-epiteliais escamosas de alto risco, alterações consideradas pré-cancerosas, nos pacientes HIV(+). Parece haver uma associação do estado de imunossupressão e infecção por HPV do tipo B (de maior potencial oncogênico), mas seu mecanismo ainda não é bem

conhecido. Apesar destes dados, a afirmação de uma maior incidência de câncer anal nos homossexuais HIV(+), não têm sido demonstrada em todos os estudos.

Carmen Ruth Manzione Nadal - A preocupação com a relação entre o HPV e câncer anorretal teve início quando se definiu a associação entre condiloma e carcinoma do colo uterino. Do mesmo modo que na cérvix uterina, a infecção pelo HPV altera os epitélios do canal anal e do reto induzindo à formação de displasias de baixo ou alto grau de malignização. O achado do DNA dos papilomavírus tipos 16 e 18, nos núcleos das células tumorais, fortaleceu ainda mais essa hipótese. Apesar desses dados, não foi comprovada a transformação de displasia em carcinoma invasivo. Como o doente com HIV(+) tem incidência aumentada de infecção pelo HPV, o risco de displasias é maior. Talvez o HIV seja o co-fator que o HPV precise para induzir à displasia.

2. A pesquisa do papilomavírus deve ser realizada de que maneira para ser mais confiável?

Sidney Roberto Nadal - Inicialmente devemos confirmar a presença do HPV. O exame histológico das lesões suspeitas da margem e do canal anal deve ser feito. A observação de coilócitos e disposição celular em paliçada, usando coloração pela hematoxilina-cosina, é característica. O mesmo exame poderá revelar a presença de displasia. O segundo passo é a pesquisa do tipo de HPV, pelos métodos da hibridização "in situ" do DNA ou do PCR (reação em cadeia da polimerase). Identificando o tipo viral, saberemos quais os doentes com maiores possibilidades de desenvolverem displasias. Temos dúvida se a perineoscopia para pesquisa de lesões acetobranças deva ser usada de rotina porque acreditamos que, mesmo tratando-as, não conseguiremos eliminar totalmente a presença do HPV.

Sandra Pedroso de Moraes - Pelo exame clínico e por estudo anatomopatológico de biopsias seriadas, avaliando-se o grau de displasia. A citologia oncótica, por swab anal, nem sempre corresponde ao laudo do estudo anatomopatológico: é menos confiável. Se o serviço médico tiver acesso à técnicas de biologia molecular, deve ser identificado o tipo viral, pois alguns tipos tem maior propensão ao desenvolvimento de displasias.

Huang Ling Fang - O diagnóstico pode ser feito através da citologia oncótica (Papanicolau), da histopatologia ou mais recentemente, por técnicas de biologia molecular, com métodos de hibridização (sendo o teste de captura híbrida o mais utilizado pela sua boa sensibilidade e praticidade de uso) e os métodos de amplificação (reação em cadeia da polimerase - PCR). Este é o método mais sensível, porém pelo seu alto custo e maior complexidade na realização e interpretação não tem sido consenso o seu uso de rotina. A técnica de captura híbrida nos permitem a tipagem e a quantificação do HPV, porém não é possível a avaliação morfológica que é de grande importância, pois a detecção de lesões anais intra-epiteliais escamosas de alto ou baixo grau de potencial de malignidade nos permite selecionar aqueles com lesões de maior risco.

Carmen Ruth Manzione Nadal - O diagnóstico do HPV perianal deve ser clínico e anatomopatológico. A obrigatoriedade da anosscopia e da retoscopia é indiscutível. As lesões verrucosas devem ser biopsiadas para avaliar a presença de displasia e do tipo viral. Os condilomas com HPV dos tipos 6 e 11 têm menor probabilidade de desenvolver displasia e os tipos 16 e 18 possuem associação com displasia de alto grau. Nestes últimos, o acompanhamento deve ser mais freqüente, porque inclusive as recidivas são mais comuns. A perineoscopia para detecção de lesões pré-clínicas é discutível pois a erradicação do HPV é na prática impossível.

3. A presença de um dos três elementos já pode indicar a presença dos outros restantes?

Sidney Roberto Nadal - As incidências de condilomas acuminados, de infecção pelo HIV e de câncer anorretal estão aumentadas em doentes que praticam sexo anal. Não podemos esquecer que o sarcoma de Kaposi é mais comum que o carcinoma espinocelular, sendo 20.000 vezes mais freqüente nos homossexuais masculinos portadores do HIV que na população soronegativa. Esses fatos justificam a pesquisa das doenças citadas quando do diagnóstico de uma delas em praticantes de sexo anal.

Sandra Pedroso de Moraes - Não podemos afirmar que o paciente HIV(+) obrigatoriamente tem ou irá apresentar HPV e/ou câncer anorretal, mas o aparecimento de uma dessas enfermidades torna necessária a investigação e o acompanhamento clínico no sentido de detectar precocemente as outras afecções.

Huang Ling Fang - Bem, se a pergunta for relacionada aos métodos acima descritos, diria que seria importante o diagnóstico morfológico, através da cito ou histopatologia, demonstrando a presença de coilócitos, células discarióticas e diferentes graus de displasias.

A utilização de métodos de hibridização nos ajudaria a determinar a presença de tipos de HPV de maior potencial oncogênico (HPV do grupo B) nesses pacientes. Os tipos de HPV oncogênicos estão melhor definidos nos cânceres de colo uterino (HPV 16 e 18). Quanto à neoplasia de canal anal, parece haver tipos em comum (como o HPV 16) porém com algumas diferenças. Ainda não há estudos suficientes para essa definição, portanto são testes diagnósticos que se somam.

Carmen Ruth Manzione Nadal - O condiloma acuminado é a doença perianal mais freqüente nos portadores de HIV, que possuem risco aumentado de desenvolver neoplasias. Metade dos homossexuais masculinos infectados pelo HPV são HIV(+). A ocorrência de uma dessas doenças indica a pesquisa das demais.

4. Como devemos proceder no achado isolado ou conjunto do papilomavírus e da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida?

Sidney Roberto Nadal - Da mesma forma. Temos optado pela colheita de biópsia para confirmar o diagnóstico de condiloma e

a presença de displasia. Devemos pedir exames para determinar o tipo de HPV, importante para o seguimento e pesquisar associação com sífilis. Acreditamos que os diversos métodos terapêuticos utilizados eliminam as lesões macroscópicas, mas não erradicam a infecção pelo papilomavírus, que persistem em forma subclínica. Tratamos clinicamente todos os doentes, mesmo aqueles com condilomas volumosos com indicação de tratamento cirúrgico. desta maneira, temos conseguido reduzir o índice de recidivas. Acompanhamos os doentes sem condilomas durante seis meses, pois a reincidência (ou reinfecção) ocorre em metade dos casos. É importante alertar o doente quanto à possibilidade de recidiva e de infectar os parceiros sexuais, orientando-os para utilizar preservativos e trazer os parceiros sexuais para exame. As mulheres deverão se submeter a exame ginecológico para avaliar a presença de lesões genitais associadas.

Sandra Pedroso de Moraes - O achado isolado ou conjunto dessas afecções impõe a pesquisa de outras doenças sexualmente transmissíveis e a orientação do paciente sobre prevenção e riscos. Quanto ao tratamento das lesões do HPV, na maioria dos casos, prefiro a excisão cirúrgica ou biópsias e eletrocoagulação.

Huang Ling Fang - A detecção de infecção pelo papilomavírus sem a evidência de doença clínica deve ser interpretada com cuidado pois, ainda não há qualquer definição sobre o benefício de tentar sua erradicação.

Não existe na atualidade, nenhum tratamento conhecido que erradique o papilomavírus. O mesmo permanece latente, inclusive em áreas de tecido são, podendo recorrer ou não. Assim, o esforço para detecção e eliminação de lesões subclínicas não é recomendado, já que não se tem ainda uma conduta bem definida e eficaz para esses casos.

As lesões clínicas devem ser tratadas através dos diversos métodos já conhecidos, como a eletrocoagulação, crioterapia, podofilina 25%, ácido tricloroacético, imiquimod tópico 5%, interferon e outros. Nas lesões de alto risco, independente da presença ou não de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, pode ser recomendado um acompanhamento periódico mais freqüente, como é feito nas infecções cervicais uterinas.

Quanto a presença de HPV considerados oncogênicos, precisamos de melhor definição sobre quais os tipos mais relacionados ao câncer de canal anal. Não há, por enquanto, nenhuma recomendação quanto a forma ideal para o seguimento desses pacientes. Talvez a melhor conduta, principalmente se associado a lesões intra-epiteliais escamosas de alto risco, seja a de repetir os exames em intervalos menores, a cada 3 a 6 meses, porém não existe nada bem estabelecido.

Carmen Ruth Manzione Nadal - Frente a pacientes com condilomas anais, com ou sem associação com HIV, devemos biopsiar as lesões da margem e do canal anal, para diagnóstico e pesquisa de displasia, e realizar hibridização "in situ" do DNA, para conhecermos o tipo de HPV. Pedimos reações sorológicas para afastar associação com sífilis e anti-HIV para aqueles que não sabem se são portadores.

Orientamos o doente que se trata de uma doença sexualmente transmissível e portanto é obrigatório o uso de

preservativos e a avaliação médica do companheiro. A doença precisa de seguimento, devido a elevada incidência de recidiva e risco de neoplasia, se não tratada.

5. Comentários

Sandra Pedroso de Moraes - É importante lembrar que, no momento, não é possível erradicar o HPV. Se não houver recidiva das lesões, o paciente certamente apresentará infecção subclínica e, dependendo do tipo viral, poderá desenvolver alterações displásicas ou neoplásicas.

O acompanhamento clínico periódico e as biópsias de lesões suspeitas são obrigatórios, pelo menos até que as pesquisas progridam no desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico e na terapêutica.

Huang Ling Fang - Muitas perguntas ainda precisam ser respondidas para que possamos definir sobre a infecção pelo HPV, que é sem dúvida uma das mais freqüentes entre as doenças sexualmente transmissíveis na atualidade. A grande preocupação está no seu conhecido poder oncogênico. Diversos estudos sobre os métodos de diagnóstico e tratamento têm surgido, porém alguns fatos devem ser levados em consideração para que condutas muito agressivas, às vezes mutilantes, não sejam tomadas sem necessidade.

Recomendações:

a. tratamento das lesões clínicas (dar preferência aos métodos de boa eficiência, baixo custo, de fácil execução e que tenham menos efeitos colaterais);

b. acompanhamento periódico desses pacientes para diagnóstico precoce de lesões pré-cancerosas e neoplasias precoces, através da patologia (citologia oncótica ou histopatologia);

c. se possível, associar métodos de biologia molecular, para pesquisa do DNA do HPV, aumentando a sensibilidade diagnóstica.

Carmen Ruth Manzione Nadal - Temos dúvida se as displasias evoluirão para carcinoma invasivo. Em nossa casuística de 600 casos, um terço dos doentes tem associação com displasias. No seguimento de três a oito anos, não se transformaram em carcinoma invasivo, talvez isso aconteça porque o acompanhamento é rigoroso e as lesões recidivadas são tratadas precocemente.

Esta rodada de perguntas e respostas encerra esta seção da TRIBUNA LIVRE: COMO EU FAÇO. Agradecemos novamente a inestimável colaboração dos colegas.

Este tema é amplo e nossa intenção é a de dar um rápido enfoque do tratamento da enfermidade em vários locais alcançados por nossa Sociedade.

Se você tem alguma opinião divergente ou gostaria de completar aquilo que foi aqui referido, escreva-nos.

Gostaríamos de ter sua participação efetiva independente de sua titulação dentro da sociedade e mais uma vez agradecer àqueles que de maneira tão rápida, gentil e extremamente concisa colaboraram para manter acesa conosco a chama desta TRIBUNA.

Novamente, o nosso fax é: (019) 254-3839 e E.mail: scut@lexxa.com.br. Participe.

Fernando Cordeiro