

# INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS ANAIS EM DOENTES HIV-POSITIVOS PORTADORES DE CONDILOMAS ACUMINADOS, COMPARANDO PERÍODO ANTERIOR E POSTERIOR AOS INIBIDORES DA PROTEASE

<sup>1</sup>SIDNEY ROBERTO NADAL, <sup>1</sup>EDENILSON EDUARDO CALORE, <sup>1</sup>CARMEN RUTH MANZIONE, <sup>2</sup>MAURICIO AKIRA ASSAKAWA, <sup>2</sup>LEANDRO MATIELLO FELIX, <sup>1</sup>SÉRGIO HENRIQUE COUTO HORTA

<sup>1</sup>Instituto de Infectologia Emilio Ribas e <sup>2</sup>Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

---

NADAL SR, CALORE EE, MANZIONE CR, ASSAKAWA MA, FELIX LM, HORTA SHC. Incidência de Neoplasias Intraepiteliais Anais em Doentes HIV-Positivos Portadores de Condilomas Acuminados, Comparando Período Anterior e Posterior aos Inibidores da Protease. *Rev bras Coloproct*, 2005;25(3): 217-222.

**RESUMO:** Introdução: Os fatores ligados ao desenvolvimento da neoplasia intraepitelial anal (NIA) e à incidência elevada de recidivas dos condilomas acuminados em doentes HIV-positivos não estão completamente esclarecidos. Além disso, a prevalência do Papilomavirus humano (HPV) nas lesões anogenitais não é suficiente para explicar a grande proporção de displasias neste grupo de enfermos. Os inibidores da protease, lançados no mercado em 1996, impedem que o HIV entre na célula, evitando sua multiplicação, o que diminui a carga viral circulante. Com isso, o número dos linfócitos T CD4+ aumenta, melhorando a imunidade e impedindo as infecções oportunistas.

**Objetivo:** Desta forma, resolvemos avaliar se a incidência das NIA de alto grau diminuiu, comparando o período anterior com o posterior ao uso rotineiro dos inibidores da protease. **Método:** Eram 97 homens com média etária de 31,6 anos no grupo pré-inibidores da protease e 86 doentes, sendo 75 homens com idade de 37,4 anos no grupo pós-inibidores da protease. Nenhum doente pertenceu aos dois grupos.

**Resultados:** Observamos 18 NIAs de alto grau e 79 de baixo grau no primeiro período e 16 de alto grau e 68 de baixo grau no segundo grupo. Não houve diferença estatística, sugerindo que a imunidade sistêmica não exerce influência no aparecimento de displasias. A contagem média dos linfócitos T CD4+ foi de 285/mm<sup>3</sup> nos portadores de NIA de alto grau e 297/mm<sup>3</sup> para as de baixo grau no grupo pré-inibidores da protease, e 225/mm<sup>3</sup> para as NIA de alto grau e 287/mm<sup>3</sup> para as de baixo grau no outro período, não havendo diferença estatística entre os grupos, nem dentro de cada grupo. A distribuição dos doentes conforme o estágio da infecção pelo HIV foi semelhante nos dois períodos.

**Conclusão:** Nossos resultados permitiram concluir que as incidências de NIA não se alteraram com o uso dos inibidores da protease.

**Descritores:** Neoplasia intraepitelial anal; Infecção pelo Papilomavirus humano; AIDS; infecção pelo HIV; inibidores da protease.

---

## INTRODUÇÃO

Dentre os vários agentes etiológicos que provocam doenças na região perianal de indivíduos HIV-positivos, o Papilomavirus humano (HPV) é o

mais comum. A maioria das infecções pelo HPV não tem qualquer consequência clínica, mas cerca de 10 % dos pacientes desenvolverá verrugas, papilomas ou displasias.<sup>1</sup> É também descrita a possibilidade de

---

*Trabalho realizado pela Equipe Técnica de Proctologia e Serviço de Patologia do Instituto de Infectologia Emilio Ribas e Liga de Coloproctologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.*

Recebido em 15/07/2005

Aceito para publicação em 20/08/2005

progressão de carcinoma “in situ” para invasor<sup>2</sup> e a maioria ocorreria na zona de transição do canal anal.<sup>3</sup>

O vírus, por si, não é suficiente para a carcinogênese, e a progressão tumoral que ocorre em pequena porcentagem de indivíduos, pode ser estimulada por mutágenos químicos ou físicos.<sup>1</sup> Os fatores ligados ao desenvolvimento da neoplasia intraepitelial anal (NIA) e à incidência elevada de recidivas dos condilomas não estão completamente esclarecidos e a prevalência do HPV em lesões anogenitais de doentes HIV-positivos não é suficiente para explicar a grande proporção de displasias neste grupo de enfermos.<sup>4</sup>

Vários fatores estão associados à maior probabilidade de desenvolvimento de displasia nos condilomas acuminados perianais: prática de sexo anal e soropositividade para HIV,<sup>5-8</sup> imunodepressão,<sup>9</sup> fases avançadas da infecção pelo HIV,<sup>10</sup> lesões verrucosas acima da linha pectínea,<sup>7</sup> contagens de linfócitos T CD4 inferiores a 500/mm<sup>3</sup><sup>9,11-13</sup> e tipo viral do HPV.<sup>1,14</sup> Entretanto, o tempo de aparecimento dos condilomas, tratamento tópico anterior e associação com outras doenças sexualmente transmissíveis não parecem representar fatores de risco.<sup>7</sup>

A necessidade de se conhecer o tipo de HPV decorre da associação de alguns deles com lesões de alto grau de malignização.<sup>15-17</sup> Todavia, em estudo anterior, não houve possibilidade de associar o padrão oncogênico do HPV com o grau da NIA, conforme citado por outros autores.<sup>18-20</sup> Mais importante foi observar que os tipos não oncogênicos do HPV também estavam associados à NIA de alto grau (NIAa), fato antes não relatado pela literatura especializada,<sup>21</sup> sugerindo que os doentes HIV-positivos com condilomas anais devam ter acompanhamento ambulatorial rigoroso, independente do tipo viral, pelo risco de desenvolver carcinomas.<sup>21</sup>

Os inibidores da protease são medicações mais recentes e que foram lançadas no mercado em 1996. Ao impedir que o vírus entre na célula, evitam sua multiplicação, provocando diminuição do número de vírus circulantes. Com isso, os linfócitos T CD4+ tendem a aumentar em número, melhorando a imunidade e não permitindo que as infecções oportunistas apareçam.<sup>21</sup> Entretanto, em pesquisa prévia, observamos que a incidência de condilomas perianais nos doentes HIV-positivos aumentou e os quadros sépticos diminuíram no período após a

introdução dos inibidores da protease no arsenal terapêutico para a AIDS.<sup>22</sup> Todavia, não pesquisamos o grau de malignização.

Em estudo recente, Byars et al<sup>23</sup> encontraram o DNA do HPV em 12,2% das neoplasias anais, todas “in situ”, e 3,5% de lesões “in situ” (NIAa) em portadores de lesões anais provocadas pelo HPV. Dentre os 1.253 portadores de condilomas acuminados perianais atendidos, diagnosticamos apenas um carcinoma invasor, num total de 0,07%. Até o ano de 1996, antes da aprovação dos inibidores de protease para tratamento da AIDS, tínhamos 26,4% de NIAa<sup>24</sup> e posteriormente àquele período, não conhecemos essa incidência. A diminuição delas pode indicar a importância da imunidade sistêmica na gênese dessas lesões, fato citado por alguns autores<sup>25-27</sup> como o mais importante no desenvolvimento de displasias e neoplasias. Desta forma, resolvemos avaliar se a incidência das NIAa diminuiu em doentes HIV-positivos, no período atual, quando os inibidores da protease têm sido usados de rotina no tratamento dos portadores do HIV.

## MÉTODOS

Revisamos os laudos histológicos de condilomas acuminados perianais de 86 doentes submetidos ao exame anatomo-patológico entre janeiro de 2002 e dezembro de 2004 (grupo pós-IP), e de 97 outros, realizados entre 1992 e 1996, quando ainda não havia inibidores da protease para tratamento da infecção pelo HIV (grupo pré-IP).<sup>28</sup> Todos os doentes do grupo pré-IP eram homens com limites de idade entre 16 e 56 e média de 31,6 anos. Já os do grupo pós-IP, eram 75 homens e 11 mulheres com idades entre 17 e 68 e média de 37,4 anos. Selecionamos as biopsias retiradas para diagnóstico da infecção anal pelo HPV, na primeira consulta, de modo a não incluir o mesmo doente nos dois grupos. As lâminas foram revistas e classificadas como neoplasia intraepitelial anal de alto grau (NIAa) ou de baixo grau (NIAb).

Revisamos, também, os prontuários para identificar o estágio da infecção pelo HIV, usando a Classificação do CDC de 1993, na qual os doentes são ordenados conforme as doenças associadas e o número de linfócitos T CD4+,<sup>29</sup> (Quadro-1) para definir se os portadores da NIAa são os mais gravemente acometidos pelo HIV, ou seja, aqueles com imunidade mais comprometida.

**Quadro 1 – Sistema de Classificação revista de 1993 para infecção pelo HIV.**

Contagens de céls. T CD4	(A) HIV assintomático agudo ou LPG	(B) sintomático não A ou C	(C) condições indicadoras de AIDS
1) = 500/∧ l	A1	B1	C1
2) 200-499/∧ l	A2	B2	C2
3) < 200/∧ l	A3	B3	C3

LPG = Linfadenopatia Persistente Generalizada

Categoria B: as condições não estão limitadas aos exemplos abaixo:

- Púrpura trombocitopênica idiopática
- Candidíase orofaríngea ou vulvovaginal persistente ou refratária ao tratamento
- Displasia cervical moderada ou acentuada (carcinoma “in situ”)
- Febre (38,5°C) ou diarreia por mais de 30 dias
- Hairy leucoplasia oral
- Herpes zooster (2 episódios) ou 2 dermatomas em único episódio
- Doença inflamatória pélvica, particularmente com abscesso tubo-ovariano
- Neuropatia periférica

Os resultados serão avaliados com as provas estatísticas do qui-quadrado, teste exato de Fischer e T de Student, com índice de tolerância de 5%.

**RESULTADOS**

A análise estatística das médias etárias e da incidência por sexo, para ambas as amostras, revelou que o grupo pós-IP apresentou os doentes mais idosos ( $p = 0,00 - t$  de Student) e maior número de mulheres ( $p = 0,00 -$  qui-quadrado) que o pré-IP.

Observamos 18 NIAa e 79 NIAb no grupo pré-IP, enquanto que no pós-IP diagnosticamos 16 NIAa e 68 NIAb. O teste estatístico (qui-quadrado) não revelou diferença ( $p = 0,915$ ).

Quando comparamos a distribuição dos doentes conforme a classificação CDC 1993, fases inicial e tardia, e o tipo de NIA, a análise pelo teste exato de Fischer não mostrou diferença entre os doentes do grupo pós-IP ( $p = 0,725$ ) e aquela observada no grupo pré-IP não se confirmou estatisticamente ( $p = 0,064$ ). (Tabelas-1 e 2)

**Tabela 1 – Distribuição dos portadores de infecção anal pelo HPV, conforme o estágio da infecção pelo HIV e o grau de NIA, no período pré-inibidores da protease. IIER. 2005 .**

Estádio HIV	NIAa	NIAb
inicial	03	32
tardio	15	47

qui quadrado  $p = 0,064$

**Tabela 2 – Distribuição dos portadores de infecção anal pelo HPV, conforme o estágio da infecção pelo HIV e o grau de NIA, no período pós-inibidores da protease. IIER. 2005.**

Estádio HIV	NIAa	NIAb
inicial	02	13
tardio	14	55

qui-quadrado  $p = 0,725$  (não significante)

**Tabela 3** – Distribuição das contagens de dos linfócitos TCD4+ conforme o período de atendimento e o grau de atipia. IIER, 2005.

Grau de NIA	período pré-IP (mm <sup>3</sup> )	período pós-IP(mm <sup>3</sup> )
NIAa	285	225
NIAb	297	287

Entretanto, quando comparamos as NIAb, nos dois períodos, reparamos que foram mais frequentes nas fases mais tardias da infecção pelo HIV no período pós-IP. (p = 0,009).

As contagens médias dos linfócitos T CD4+ estão na Tabela-3. A avaliação pelo método do T de Student revelou que essas células não diferiram entre os grupos [p = 0,397 (entre as NIAa) e p = 0,791 (entre as NIAb)], nem quando comparamos as NIAs a e b dentro de cada grupo [p = 0,830 (no grupo pré-IP) e p = 0,303 (no grupo pós-IP)].

## DISCUSSÃO

Observamos maior número de mulheres atendidas no segundo período, o que coincidiu com o crescimento de soropositividade para HIV no sexo feminino.<sup>22</sup> Todavia, não temos explicação para o aumento da faixa etária, exceto pelo uso do coquetel de drogas antivirais que vem aumentando a sobrevivência dos infectados por esse vírus.

Consideramos os doentes como da fase inicial da infecção pelo HIV quando estavam nos estádios A1, A2, B1 e C1, ou seja, sem doenças associadas ou quando as tinham, as contagens de linfócitos T CD4+ eram superiores a 500/mm<sup>3</sup>, ou seja a imunidade sistêmica era satisfatória. Entretanto, para aqueles sem doença associada, essas células deveriam ser superiores a 200/mm<sup>3</sup> (A2).

Quando comparamos as contagens dos linfócitos T CD4+ observamos semelhança em ambos os períodos, embora a literatura mostre aumento dessas células com o uso dos coquetéis de drogas antirretrovirais.<sup>30</sup> Talvez, a concomitância da infecção pelo HPV e a presença das NIAs não permita a elevação

esperada. Também não observamos diferença entre as contagens dos TCD4+ em portadores de NIA de alto grau quando comparados aos com lesão de baixo grau, o que sugere que a imunidade sistêmica não deva ser o único fator desencadeante dessas alterações histológicas.

Os inibidores da protease têm mostrado eficácia no controle da infecção pelo HIV, fato observado pela diminuição das doenças oportunistas e das taxas de letalidade nos últimos anos.<sup>22</sup> Todavia, a incidência de alguns tipos de tumor vem crescendo principalmente entre os que possuem contagens de linfócitos T CD4+ abaixo de 500/mm<sup>3</sup>.<sup>31</sup> Aqui se incluem os carcinomas espinocelulares perianais que parecem associados à infecção pelo HPV.<sup>24,25,31</sup> Embora as contagens médias dessas células estejam aumentando,<sup>32</sup> há relatos sugerindo que a imunodepressão durante tempo prolongado predisponha ao câncer.<sup>33</sup> Nosso estudo mostrou que na era dos inibidores da protease a frequência das NIAa não diminuiu, confirmando outros estudos,<sup>34</sup> apesar da melhora da imunidade sistêmica,<sup>35</sup> sugerindo que essa possa ter pouca influência na história natural da infecção pelo HPV. Suspeitamos que a imunidade local possa estar relacionada ao aparecimento dos condilomas, à recidiva das verrugas e ao desenvolvimento das lesões pré-cancerosas e tumores malignos. Por esse motivo, a prevenção do carcinoma anal deve ser feita em doentes infectados pelo HIV, usuários ou não de medicação antirretroviral.<sup>34</sup>

A análise dos nossos resultados permitiu concluir que na era pós-inibidores da protease os doentes com condilomas acuminados perianais apresentam distribuição de NIAa e NIAb semelhante à da fase anterior à existência dessas medicações no arsenal terapêutico para a infecção pelo HIV.

**SUMMARY:** The features linked to anal intraepithelial neoplasia (AIN) and to the high incidence of condylomata acuminata recurrences' in HIV-positive patients are not completely clarified. Moreover, human papillomavirus (HPV) prevalence in anogenital lesions is not enough to explain the great proportion of displasias in this group of patients. Proteases inhibitors (PI), in use since 1996, impede HIV entry into the cells, avoiding viral multiplication and decreasing viral load. This way, T CD4+ lymphocytes increase in number improving immunity and preventing opportunistic infections.

**Objective:** Evaluate high and low grade AIN incidences comparing prior and posterior periods to the routine use of protease inhibitors.

**Method:** Ninety men with mean age of 31.6 years-old, in pre-PI era, and 86 patients, 75 men and 11 women with 37.4 years-old of mean age, in post-PI group, were included. None belonged to both groups.

**Results:** We observed 18 HAIN and 79 LAIN in the first period and 16 HAIN and 68 LAIN in the last group. There was no statistic difference, suggesting that systemic immunity do not influence displasia appearance. Mean T CD4+ lymphocytes counts were 285/mm<sup>3</sup> in HAIN and 297/mm<sup>3</sup> in LAIN in pre-PI, and 225/mm<sup>3</sup> in HAIN and 287/mm<sup>3</sup> in LAIN in the post-PI group. Distribution of patients according to HIV infection status was similar in both periods

**Conclusion:** Our results allowed us to conclude that there was no difference among AINs incidence in protease inhibitors era.

**Key words:** Anal intraepithelial neoplasia; Human papillomavirus infection; AIDS; HIV infection; protease inhibitors

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Wieland U, Pfister H. Papilloma virus in human pathology. In: Gross GE, Barrasso R, Human papilloma vírus infection: a clinical atlas. Ullstein Mosby GmbH & Co. KG, Berlin/Wiesbaden, 1997. p.1-18.
- 2- Modesto VL, Gottesman L. Sexually transmitted diseases and anal manifestations of AIDS. Surg Clin North Am 1994;74:1433-64.
- 3- Fenger C. Anal canal tumors and their precursors. In: Rosen PP, Fechner RE eds. Pathology annual. 1988, part I, Norwalk CT. Apleton and Lange, 1988; pp. 45-66.
- 4- van Landuyt C, Mougín C, Drobacheff C, Bernard C, Merle C, Lab M et al. Anogenital papillomavirus lesions in human with or without HIV infection. Comparison of colposcopic, histopathological and virological results. Ann Dermatol Venereol 1993;120:281-6.
- 5- Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Lamborn K, Hollander H. Natural history of anal cytologic abnormalities and papillomavirus infection among homosexual men with group IV HIV disease. J AIDS 1992;5:1258-65.
- 6- Carter PS, de Ruiter A, Whatrup C, Katzet DR, Ewings P, Mindel A et al. Human immunodeficiency virus infection and genital warts as risk factors for anal intraepithelial neoplasia in homosexual men. Br J Surg 1995;82:473-4.
- 7- Metcalf AM, Dean T. Risk of dysplasia in anal condyloma. Surgery 1995;118:724-6.
- 8- Holly EA, WHittemore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids and smoking. J Natl Cancer Inst 1989; 81:1726-31.
- 9- Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Lamborn K, Hollander H. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. Cancer Res 1991; 51:1014-9.
- 10- Nadal SR, Manzione CR, Galvão VM, Salim VR, Speranzini MB. Perianal diseases in HIV-positive patients compared with a seronegative population. Dis Colon Rectum 1999;42:649-54.
- 11- Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK, Kuypers J, Daling JR, Hawes SE et al. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. AIDS 1995;9: 1255-62.
- 12- Kiviat N, Rompalo A, Bowden R, Galloway D, Holmes KK, Corey L et al. Anal human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-seropositive and seronegative men. J Infect Dis 1990;162:358-61.
- 13- Levy AJ. Anal carcinoma. In: Levy AJ, HIV infection and development of cancer. Washington D.C., ASM Press, 1994.
- 14- Xi LF, Critchlow CW, Wheeler CM, Koutsky LA, Galloway DA, Kuypers J et al. Risk of anal carcinoma in situ in relation to human papillomavirus type 16 variants. Cancer Res 1998;58:3839-44.
- 15- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997; 102:3-8.
- 16- Handsfield HH. Clinical presentation and natural course of anogenital warts. Am J Med 1997;102:16-20.
- 17- Unger ER, Vernon SD, Lee DR, Miller DL, Sharma S, Clancy KA et al. Human papillomavirus type in anal epithelial lesions is influenced by human immunodeficiency virus. Arch Pathol Lab Med 1997; 121:820-4.

- 18- Lillo FB, Ferrari D, Veglia F, Origoni M, Lodini S, Mastroiilli E et al. Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infectol Dis* 2001;184:547-51.
- 19- Bjorge T, Engeland A, Luostarinen T, Mork J, Gislefoss RE, Jellum E et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2002; 87:61-4.
- 20- Frisch M, Glimelius B, van der Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1350-8.
- 21- Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV+ patients. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1358-1365.
- 22- Nadal SR, Manzione CR, Horta SHC, Galvão VM. Comparação das doenças perianais nos doentes HIV+ antes e depois da introdução dos inibidores da protease. *Rev bras Coloproct* 2001;21:5-8.
- 23- Byars RW, Poole GV & Barber WH. Anal carcinoma arising from condyloma acuminata. *Am Surg* 2001;67:469-72.
- 24- Nadal SR, Manzione CR. Os agentes sexualmente transmissíveis e o câncer anorretal. *Rev bras Coloproct* 2004; 24:274-77.
- 25- Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull* 2002;49:194-209.
- 26- Minkoff H, Ahdied L, Massad LS, Anastos K, Watts DH, Melnick S et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* 2001;15:2157-64.
- 27- Ahdied L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001;184:682-90.
- 28- Calore EE, Nadal SR, Manzione CR, Cavalieri MJ, Almeida LV, Villa LL. Expression of KI-67 can assist in predict recurrences of low-grade anal intraepithelial neoplasia in AIDS. *Dis Colon Rectum* 2001;44:534-537.
- 29- Center for Disease Control: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morbidity Mortality Wkly Rep* 1992;41:1-12.
- 30- Tumbarello M, Rabagliati R, de Gaetano Donati K, Bertagnolio S, Montuori E, Tamburrini E, Tacconelli E, Cauda R. Older age does not influence CD4 cell recovery in HIV-1 infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2004;4:46.
- 31- Horster S, Thoma-Greber E, Siebeck M, Bogner JR. Is anal carcinoma a HAART-related problem? *Eur J Med Res*. 2003;8:142-6.
- 32- Cleator S, Fife K, Nelson M, Gazzard B, Phillips R, Bower M. Treatment of HIV-associated invasive anal cancer with combined chemo-radiation. *Eur J Cancer* 2000; 36:754-8.
- 33- Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis*. 2005;32:314-20.
- 34- Palefsky JM, Holly EA, Efirde JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM, Darragh TM. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2005;19:1407-14.
- 35- Piketty C, Darragh TM, Heard I, Da Costa M, Bruneval P, Kazatchkine MD, Palefsky JM. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis*. 2004;31:96-9.

**Endereço para correspondência:**

SIDNEY ROBERTO NADAL  
Rua Dr. Virgílio de Carvalho Pinto, 381 apto 23  
05415-030 - São Paulo – SP  
Fone/Fax: 0 xx 11 223 8099 e 3337-4282  
E-mail: smadal@terra.com.br