

Conhecimento para apoio aos profissionais responsáveis pelo diagnóstico de citologia anal: revisão narrativa e interpretação de critérios citomorfológicos

Knowledge to support professionals responsible for diagnosing anal cytology: narrative review and interpretation of cytomorphological criteria

William Pereira Santos

Biólogo. Especialista em Citologia Clínica e Saúde Pública. Mestrando em Saúde Coletiva. Laboratório de História, Políticas Públicas e Saúde na Amazônia (LAHPSA/Fiocruz Amazônia). Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4257173148402129>. E-mail: pereirasantoswilliam85@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7858-8671

José Eleutério Junior

Médico. Especialista em Citopatologia. Doutorado em Tocoginecologia. Professor Associado IV do Departamento de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC). Fortaleza, Ceará, Brasil. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7308640728426560>. E-mail: prof.eleuterio@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4617-7269

Contribuição dos autores: WPS participou na concepção, desenho do trabalho, análise, interpretação dos dados da pesquisa; na redação e revisão crítica com contribuição intelectual; e na aprovação final da versão para publicação. JEJ participou na análise, interpretação dos dados da pesquisa; na revisão crítica com contribuição intelectual; e na aprovação final da versão para publicação. Todos se responsabilizam pelo conteúdo do artigo.

Conflito de interesses: Os autores declaram não possuir conflito de interesses.

Recebido em: 18/10/2023

Aprovado em: 16/02/2024

Editor responsável: Frederico Viana Machado

Resumo: Introdução: O câncer anal é uma patologia considerada rara, apesar de crescente na população. A citologia anal tem sido uma aposta para diagnosticar as alterações pré-neoplásicas, evitando a evolução ao câncer.

Objetivos: I) Abordar aspectos de satisfatoriedade da amostra celular e revisar os critérios citomorfológicos dos achados benignos e malignos nos esfregaços de citologia anal. II) Tornar este artigo um instrumento de suporte aos profissionais de saúde que atuam no setor de Citopatologia vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) ou à iniciativa privada. **Métodos:** Revisão narrativa, com busca nas bases PubMed, Science Direct e SciELO, de fevereiro a abril/2023. **Desenvolvimento:** A análise da literatura aponta para a aplicação da citologia anal para diagnóstico das alterações induzidas pelo Papilomavírus Humano (HPV) no canal anal. O rastreamento se baseia na semelhança ao controle do câncer de colo uterino e à história natural da doença, reconhecendo que as lesões precursoras evoluem ao câncer invasivo. Essa janela entre a lesão e o câncer abre espaço para detecção precoce. Oportunamente, a técnica pode diagnosticar agentes responsáveis por outras Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). **Conclusão:** Qualificar os laudos de diagnóstico citopatológico pode apoiar o cuidado desde a atenção primária. O intuito deste trabalho foi contribuir com o processo de aprendizagem dos profissionais da saúde e apoiar a saúde pública nas estratégias de garantia de cuidado às pessoas.

Palavras-chave: Ânus; Câncer anal; Citologia; Esfregaço de Papanicolaou; Papilomavírus Humano (HPV).

Abstract: Introduction: Anal cancer is considered a rare pathology, although it is increasing in the population. Anal cytology has been used to diagnose pre-neoplastic alterations, preventing the development of cancer.

Objectives: I) To address aspects of cell sample satisfactoriness and review the cytomorphological criteria for benign and malignant findings in anal cytology smears. II) To make this article a support tool for health professionals working in the cytopathology sector linked to the Unified Health System (SUS) or the private sector. **Methods:** Narrative review, searched in PubMed, Science Direct and SciELO, from February to April/2023.

Development: An analysis of the literature points to the use of anal cytology to diagnose Human Papillomavirus (HPV)-induced alterations in the anal canal. Screening is based on the similarity to cervical cancer control and the

natural history of the disease, recognising that precursor lesions evolve into invasive cancer. This window between the lesion and cancer opens up space for early detection. In due course, the technique can diagnose agents responsible for other Sexually Transmitted Infections (STIs). **Conclusion:** Qualifying cytopathological diagnostic reports can support primary care. The aim of this study was to contribute to the learning process of health professionals and to support public health in strategies to guarantee care for people.

Keywords: Anus; Anal cancer; Cytology; Pap smear; Human papillomavirus (HPV).

INTRODUÇÃO

No Brasil e no mundo, o câncer anal é uma neoplasia crescente, correspondendo a, aproximadamente, 4% de todas as neoplasias malignas colorretais. Essa neoplasia ocorre no canal e nas bordas externas do ânus e o principal fator de risco biológico é o Papilomavírus humano (HPV). Estudos revelam que pessoas infectadas pelo HPV no ânus possuem risco aumentado para o desenvolvimento da neoplasia intraepitelial anal (NIA), considerada a lesão precursora do câncer anal^{1,2}. A literatura também aponta associação entre lesões induzidas por HPV e pessoas imunossuprimidas³.

Muitos estudos mostraram que, devido à similaridade entre os aspectos etiológicos, histológicos e as alterações induzidas pelo HPV no tecido de revestimento do ânus e do colo uterino, a citologia (convencional ou de base líquida) tem sido uma aposta ao rastreamento de lesões que precedem o câncer anal. Essa técnica, considerada uma prevenção secundária, tornou-se atrativa ainda que a identificação do local exato da lesão neoplásica seja incerto^{4,5,6}.

Além dessa técnica, há a estratégia de incorporar outros métodos para diagnóstico (colposcopia anal, biópsia e a biologia molecular), melhorando as condições de detecção precoce e, portanto, as chances de cura e aumento da sobrevivência^{1,2}. Ressalta-se que, apesar de resultados positivos quanto à aplicação do exame citológico para rastreio, ainda não há consenso quanto ao melhor tipo de exame, grupo de pacientes a serem rastreados e o período do início e intervalo para o rastreamento⁷.

A citologia de base líquida e os métodos moleculares não são uma realidade nos serviços públicos de saúde em cenário brasileiro. No entanto, os recursos materiais para o exame citológico convencional são disponibilizados nas unidades de saúde da rede pública para atender a população-alvo às ações de prevenção do câncer de colo do útero. Dessa forma, os serviços de saúde podem ampliar o rastreamento das alterações induzidas por HPV, utilizando-se os recursos materiais para rastreamento do câncer anal. Além dos recursos materiais, há os profissionais de saúde para execução do processo de trabalho^{4,8,9}.

Mas o rastreamento das alterações precursoras do câncer anal não compõe programas específicos para cuidado à população. Com a disponibilidade de recursos (humanos e profissionais especializados, técnicos e materiais), garantia de diagnóstico e tratamento adequados dos casos alterados, é possível reduzir a morbimortalidade e os custos ao serviço público de saúde ao evitar o surgimento de casos mais complexos que exigem maior densidade tecnológica para tratamento⁷.

A exemplo da implantação da cobertura de pessoas com útero, pautada na utilização dos exames citopatológicos de rotina para detecção do câncer do colo uterino em estágios iniciais, o controle do câncer anal e assistência à população poderiam contribuir com o rastreamento precoce das alterações precursoras, bem como das condições de risco e vulnerabilidade que potencializam o adoecimento das pessoas^{7,10}.

Ainda que o volume de citologia anal seja baixo, esse exame é uma realidade na rotina dos laboratórios de Citopatologia, requerendo treinamento dos profissionais de saúde envolvidos na execução técnica das amostras e na etapa de diagnóstico.

Os objetivos deste trabalho são: I) Abordar aspectos de satisfatoriedade da amostra celular e revisar os critérios citomorfológicos dos achados benignos e malignos nos esfregaços de citologia anal. II) Tornar este artigo um instrumento de suporte aos profissionais de saúde que atuam no setor de Citopatologia vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) ou à iniciativa privada.

METODOLOGIA

O estudo consistiu em uma revisão narrativa de literatura. As perguntas norteadoras, a partir das quais foram pesquisadas fontes e tratados os conceitos e ideias, foram: “Quais critérios citomorfológicos podem ser observados no esfregaço de citologia anal? De que forma esse conhecimento pode apoiar as etapas de coleta de esfregaço, de rastreamento e diagnóstico?”

A consulta foi realizada no PubMed, Science Direct e SciELO, entre os meses de fevereiro e abril/2023. Por meio dos mecanismos de busca, foram pesquisados termos como “câncer anal”, “citologia anal”, “citologia convencional”, “citologia de base líquida” e “lesões precursoras do câncer anal”. Foi aplicado o operador booleano “AND” e “OR” para combinar os termos e estabelecer a relação entre eles. Foram selecionadas publicações entre 2006 e 2022 na língua portuguesa e inglesa, e que mantinham relações diretas com o estudo: registro de técnicas de coleta de material celular e de critérios citomorfológicos para interpretação dos esfregaços de citologia anal; discussões sobre a citologia como ferramenta de rastreamento e prevenção do câncer anal; e as nomenclaturas para padronização diagnóstica. A pesquisa inicial recuperou 76 referências que, depois de retirados os títulos em duplicidade e lidos os resumos, foram selecionadas 30 referências que melhor se adequaram às perguntas iniciais.

Após a seleção das referências, foram definidas as seguintes categorias de análise para prosseguimento da pesquisa: 1) Estudo do canal anal para compreensão do processo de patogênese e rastreamento citológico; 2) Técnicas de coleta e preparo da lâmina; 3) Definição de critérios citomorfológicos para apoiar os profissionais responsáveis pelo diagnóstico. As categorias foram construídas após leitura das referências, considerando as questões propostas para o estudo.

Como se trata de uma pesquisa documental, está isenta de aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), de acordo com as Resoluções nº 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. O trabalho não apresenta conflito de interesses.

CANAL ANAL

O canal anal inicia-se no ânus, ou orifício anal, sendo revestido por pele (provida de pelos) e, em direção cranial, passa a ser revestido por pele modificada (desprovida de pelos). Essa área é revestida pelo epitélio escamoso pluriestratificado, composta de células da mucosa não-queratinizadas e células queratinizadas perianais. Entre o canal anal e o reto está a linha pectínea, sendo uma demarcação anatômica com a mucosa retal. Essa é uma área conhecida como junção transicional (JT), ou zona de transformação (ZT), onde estão presentes tanto células escamosas quanto colunares produtoras de muco e hormônios. O canal anal tem, aproximadamente, 5cm de comprimento^{11,12,13}.

Não há certeza de qual área está envolvida diretamente com a patogênese, mas provavelmente seja na ZT que as principais alterações neoplásicas ocorram, devido à similaridade com o colo do útero^{11,13}. Essa área pode apresentar mudanças metaplásicas normais (substituição do epitélio colunar pelo epitélio escamoso)¹⁴ e, também, alterações relacionadas à infecção pelo HPV¹².

Ainda tem se discutido sobre qual área está mais propensa ao processo de patogênese, mas é provável que seja na ZT onde as principais alterações neoplásicas ocorram, como ocorre no caso do câncer de colo do útero^{11,15,16}. Assim, o câncer anal se assemelha mais aos cânceres genitais que aos do trato gastrointestinal^{11,12}.

Ainda que existam discussões acerca da implantação ou ampliação das indicações e confiabilidade diagnóstica da técnica de citologia anal, é cabível o treinamento de profissionais da saúde que atuam na análise dos espécimes e emissão de diagnóstico, visto que a demanda de citologia anal na rotina de trabalho dos serviços de saúde é real^{2,4}.

RASTREIO CITOLÓGICO

O rastreamento do câncer anal se baseia na semelhança ao controle do câncer de colo do útero e à história natural da doença, reconhecendo que as lesões precursoras (lesões escamosas de alto grau e adenocarcinoma *in situ*) evoluem ao câncer invasivo. Essa janela entre a lesão e o câncer abre espaço para detecção precoce^{1,2,15}.

O diagnóstico precoce prevê a abordagem de pessoas com sinais e/ou sintomas da doença, impedindo a progressão para o câncer, e, assim, conduzir as pessoas ao tratamento mais adequado. Mas o rastreio pode ser realizado independente de sintomas e os grupos a serem rastreados ainda precisam ser definidos^{3,15,16,17}.

O tratamento das lesões precursoras do ânus ainda não está bem definido. O consenso entre os pesquisadores do assunto é que, diante de qualquer resultado anormal na citologia, o paciente deve ser encaminhado para anoscopia de alta resolução com biópsia das áreas onde se observam atipias^{1,18} ou, caso a área com alterações não seja visualizada, a biópsia deve ocorrer em áreas aleatórias^{2,19,20}. Após a coleta, a amostra deve ser colocada em um frasco identificado (dados do paciente e do exame) que contém formol a 10%². A população-alvo para a citologia anal também tem sido discutido. Considerando que a infecção pelo HPV pode ser “silenciosa”, o rastreio de lesões anais em pessoas assintomáticas e aparentemente saudável parece oportuno²⁰.

COLETA E PREPARO DA LÂMINA

A coleta do material deve contemplar todo o canal anal. Isso inclui as células escamosas nucleadas, escamas anucleadas do canal anal distal e a zona de transformação anal (células colunares retais e/ou células metaplásicas). A presença de ZT, assim como na citologia cérvico-vaginal, é um indicador de qualidade¹⁹.

De maneira geral, a coleta de esfregaço para citologia anal ocorre de maneira direta (às cegas), isto é, sem auxílio de anuscópio. O uso dessa técnica, porém, pode possibilitar o alcance e a coleta de células da zona de transformação, além de células escamosas e glandulares^{2,19,21,22}.

A coleta do material deve seguir os protocolos específicos da citologia convencional ou da citologia de base líquida. Em síntese, a escolha por uma ou pela outra técnica inclui pensar sobre a disponibilidade de recursos materiais compatíveis, seja para o momento da coleta ou para a fase de processamento e análise que ocorrem em laboratório de Citopatologia.

Concordando com Santos (2022)¹ e Darragh, Winkler (2012)²², os dispositivos para coleta do material celular do canal anal podem ser o *swab*, cotonete umedecido em solução fisiológica, escova de esfregaço para citologia convencional ou ainda dispositivo com haste removível, no caso de citologia de base líquida. O mais importante na coleta, porém, é a habilidade do operador em coletar uma amostra adequada²³.

Para a coleta, o dispositivo deve ser introduzido no canal anal e, após alcançar cerca de 5cm, deve-se realizar de 10 a 12 giros. A “raspagem” na superfície do canal deve ser feita com uma pressão firme, porém delicada, evitando o sangramento e desconforto durante a coleta². Para a citologia anal são usados esfregaços convencionais ou preparações citológicas líquidas²⁴.

Após a coleta, para o método convencional, o esfregaço é confeccionado rolando-se o dispositivo de coleta sobre a superfície de uma lâmina de vidro. Posteriormente, a lâmina deve ser imediatamente colocada em frasco próprio contendo álcool 95% em quantidade suficiente para cobrir toda a superfície do esfregaço. A tampa do frasco deve proporcionar vedação completa, evitando o derramamento do fixador e, conseqüentemente, perda do material².

Para a citologia de base líquida, recomenda-se seguir as orientações das marcas adquiridas pelo laboratório. Em suma, a ponta do dispositivo de coleta deve ser chacoalhada e/ou destacada dentro do frasco contendo líquido preservante. É cabível agitar o frasco para que as células possam se desprender das cerdas.

As lâminas e os frascos devem estar previamente identificados com informações que permitam rastreamento do exame^{2,25}. As técnicas supramencionadas mostram taxa considerável de detecção de lesões relacionadas ao HPV quando o material é bem coletado, processado e preservado.

Por fim, os frascos de citologia e as requisições/fichas correspondentes devem ser encaminhados ao laboratório com a máxima segurança^{2,25}.

O exame citopatológico do colo do útero é ofertado nas Unidades Básicas de Saúde (UBS). Dessa forma, considerando a similaridade entre os recursos materiais e os profissionais (médicas[os] e/ou enfermeiras[os]) envolvidos na assistência às pessoas, para realizar o exame de citologia anal no SUS é preciso oferecer o procedimento em consulta na UBS.

ADEQUABILIDADE DA AMOSTRA

Em 2001, o Sistema Bethesda incluiu um capítulo dedicado ao estudo do câncer anal. Desde então, o conjunto de nomenclatura adotado por esse sistema tem sido o mais adotado pelos laboratórios de Citopatologia. O sistema também estabelece orientações sobre amostragem, adequação para o padrão do esfregaço, características citomorfológicas e o uso da terminologia diagnóstica¹⁹.

Essa nomenclatura define a adequabilidade da amostra como insatisfatória ou satisfatória para avaliação¹⁹. Essa avaliação considera razões quantitativas e qualitativas dos elementos normais encontrados nos esfregaços, que incluem células escamosas anucleadas, células escamosas nucleadas e células metaplásicas e colunares do reto (indicativas da ZT)^{5,26}.

A amostra é considerada insatisfatória quando a análise do esfregaço celular é prejudicada pela presença de material fecal, quando o esfregaço é constituído predominantemente por células anucleadas, quando as células presentes se encontram com baixa preservação ou ainda quando a amostra é acelular ou hipocelular (<10% do esfregaço)^{5,19,26}. Sugere-se que as causas da insatisfatoriedade sejam mencionadas no laudo para orientar, em abordagens posteriores, os profissionais da saúde responsáveis pela coleta do material.

Quanto à satisfatoriedade, no esfregaço convencional a amostra é considerada adequada quando apresenta em torno de 2.000 a 3.000 células escamosas não ceratinizadas bem preservadas e sem artefatos que obscureçam os detalhes. Para a citologia de base líquida, a amostra é adequada quando apresenta de 1 a 2 células nucleadas/campo de maior aumento para preparações ThinPrep (20mm de diâmetro) e 3 a 6 células escamosas nucleadas células/campo de maior aumento para preparações SurePath (13mm de diâmetro). As considerações de cada método devem ser

consultadas, pois há variações quanto às razões quantitativas (Figura 1)^{1,11,19,26}.

As amostras satisfatórias podem ser negativas ou positivas para lesão intraepitelial e malignidade. Quando negativas, um espectro de achados benignos pode ser observado na citologia anal e, quando positivas ou suspeitas, podem ser observadas alterações associadas ao HPV, devendo ser classificadas com as diferentes terminologias diagnósticas baseadas no Sistema Bethesda: ASC-US e ASC-H para alterações indefinidas; LSIL e HSIL para a fase precursora do câncer, e câncer (escamoso e/ou glandular)^{2,11,19}.

As terminologias para lesão de baixo grau e lesão de alto grau também são recomendadas para relatar a histopatologia de lesões associadas ao HPV. As razões para esta recomendação incluem melhor reprodutibilidade e melhor comunicação entre laboratórios e clínicos^{11,27}.

INTERPRETAÇÃO DAS ANORMALIDADES DE CÉLULAS EPITELIAIS

O princípio da citologia anal consiste em comparar as imagens microscópicas normais registradas na memória do observador ou em materiais de consulta às imagens desconhecidas e/ou alteradas para, então, classificá-las conforme o Sistema Bethesda (Quadro 1)^{19,26}.

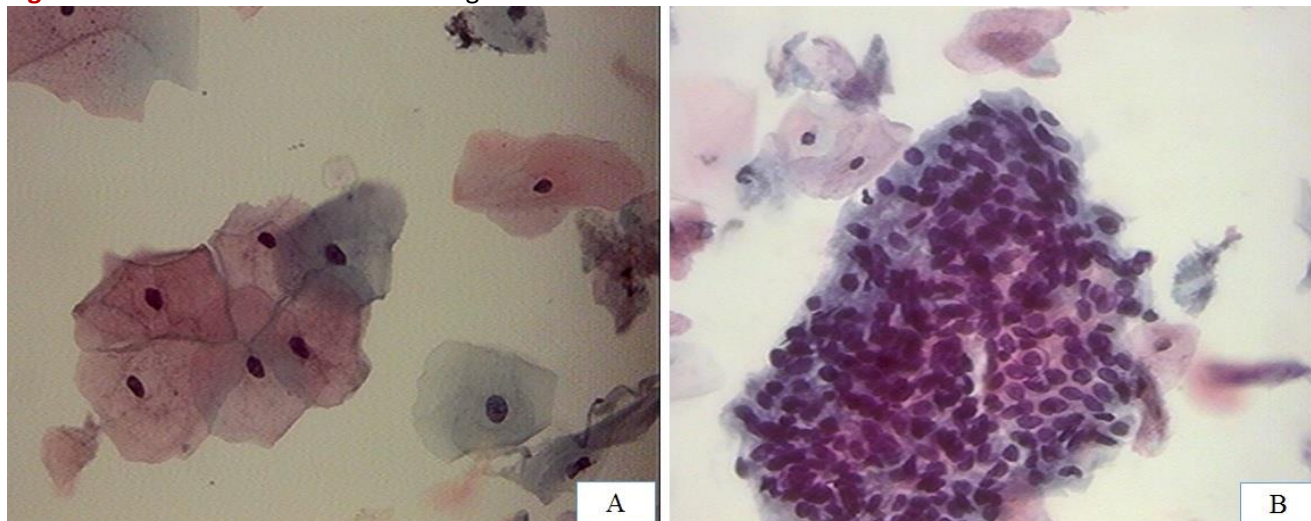
O Sistema Bethesda, ao estabelecer as nomenclaturas para diagnóstico e comunicar informações clinicamente relevantes do laboratório, forma uma base para uma comunicação entre o laboratório e o clínico¹¹.

Células Escamosas Atípicas

A categoria Células Escamosas Atípicas é aplicada para os casos em que as células escamosas exibem alterações mais significativas que aquelas presentes nos processos reativos²⁵.

Essa categoria inclui dois diagnósticos diferentes e devem ser mencionados no laudo: “Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado” (ASC-US) e as “Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, não é possível excluir lesão de alto grau” (ASC-H). Essas nomenclaturas são aplicadas quando, na amostra citológica, faltam critérios citomorfológicos necessários para o diagnóstico definitivo de LSIL e HSIL, respectivamente.

Figura 1. Amostra satisfatória de citologia anal.



Esfregaços satisfatórios: A) Células escamosas anais normais em citologia em meio líquido (Surepath™ 400x). B) Células glandulares anais normais em citologia em meio líquido (Surepath™ 400x).

Fonte: ELEUTÉRIO JR, 2023.

Quadro 1. Sistema Bethesda para Citologia Anal.

Sistema Bethesda	Descrição	
Dentro da normalidade	Completamente normal	
Atipias celulares	Escamosas	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US - possivelmente não neoplásicas)
		Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, não é possível excluir lesão de alto grau (ASC-H)
Lesões intraepiteliais precursoras do câncer anal	Escamosas	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (equivalente à <i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> - LSIL) Efeito citopático de infecção por HPV
		Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (equivalente à <i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> - HSIL)
Malignidade	Escamosa	Carcinoma de células escamosas
	Glandular	Adenocarcinoma

Fonte: Adaptado de Giaccio, 2015¹; Santos, 2022²; Santos; Mendes; Ferla, 2022⁷.

Além das razões qualitativas, ou seja, a análise da morfologia celular, as razões quantitativas também corroboram para o diagnóstico de ASC-US ou ASC-H (quando há, na lâmina, poucas células atípicas ou critérios abaixo do esperado para o diagnóstico de lesão intraepitelial)^{2,26}.

Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US)

As alterações são observadas em células escamosas maduras (intermediárias e superficiais). Microscopicamente, os esfregaços de ASC-US podem apresentar células escamosas cujos núcleos têm tamanho aumentado de 2½ a 3 vezes quando comparados ao núcleo de uma célula escamosa intermediária normal (Figura 2)^{25,26}.

Os núcleos são minimamente hipercromáticos e possuem contorno levemente irregular. Há discreta irregularidade na distribuição cromatínica^{25,26}.

Há casos de paraceratose atípica. Nesses casos, a lâmina apresenta células com núcleos anormais (por exemplo, núcleos hipercromáticos, com leves alterações da forma) e citoplasma densamente corado em tom orangeofílico²⁶. A relação nucleocitoplasmática é discretamente aumentada^{25,26}.

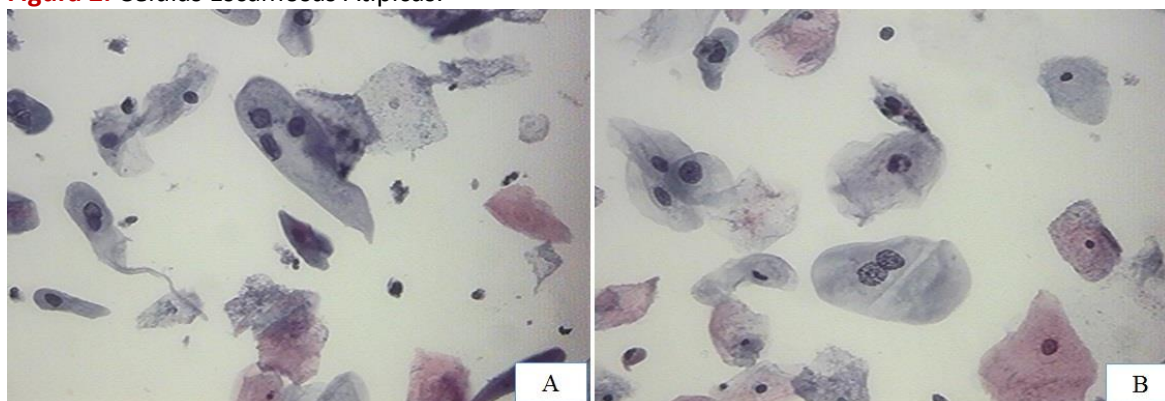
Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, não é possível excluir lesão de alto grau (ASC-H)

Microscopicamente, os esfregaços de ASC-H podem exibir células com critérios mais sutis ou focais que as características observadas em casos de HSIL²⁵. As anormalidades nucleares são mais discretas: há menor irregularidade das bordas nucleares e a cromatina é mais delicada^{25,26}.

As células possuem citoplasma escasso, modificando a relação núcleo-citoplasma.

Os casos de ASC-H estão associados a um maior risco de HSIL do que os esfregaços de ASC-US.

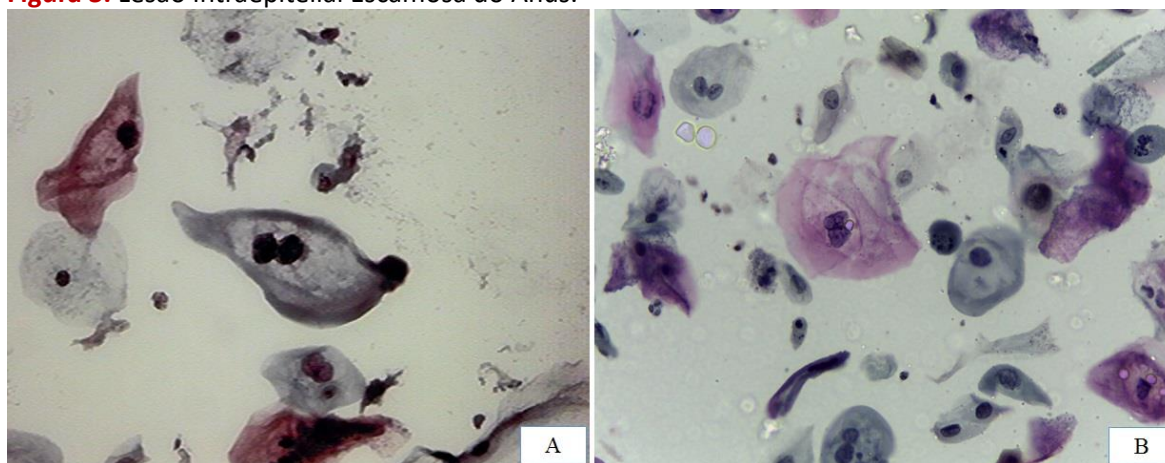
Figura 2. Células Escamosas Atípicas.



A e B) Células escamosas atípicas de significado indeterminado de citologia em meio líquido de amostra anal (Surepath™ 400x). Observar núcleos com leve hiperchromasia e binucleação em células escamosas intermediárias.

Fonte: ELEUTÉRIO JR, 2023.

Figura 3. Lesão Intraepitelial Escamosa do Ânus.



A e B) Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) em citologia em meio líquido de amostra anal (Surepath™ 400x).

Fonte: ELEUTÉRIO JR, 2023.

Lesões Intraepiteliais Escamosas do Ânus

As lesões pré-cancerosas do canal anal correspondem às lesões induzidas por HPV, que se desenvolvem no epitélio escamoso do canal anal sem romper a membrana basal. O grau da anormalidade é variável e pode comprometer parte ou integralmente a espessura do epitélio de revestimento, sendo denominado de Neoplasia Intraepitelial Anal (NIA) - grau I, II ou III. O grau, nesse caso, é para referir à porção de comprometimento no epitélio¹⁸.

Citologicamente, essas lesões podem ser definidas pela presença de alterações nucleares e no citoplasma das células do epitélio pluriestratificado¹.

Deve haver padronização na utilização das nomenclaturas, diminuindo diagnósticos dúbios e possibilitando que os resultados sejam reprodutíveis⁹.

Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL) em Ânus

A Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL) abrange a Neoplasia Intraepitelial Anal - Grau I (NIA I) -, além da infecção pelo HPV^{19,25}.

As alterações consistentes com a LSIL (causadas pelo HPV) ocorrem em células escamosas da camada intermediária e superficial (com citoplasma abundante) do epitélio de revestimento, devido ao tropismo do HPV por queratinócitos. No esfregaço, as células podem se encontrar dispersas ou agrupadas (Figura 3)^{19,25,28}.

A replicação viral do HPV na célula produz um efeito patogênico denominado coilocitose²⁹, sendo uma das principais modificações citopáticas para diagnóstico de LSIL. No esfregaço de citologia anal, a coilocitose (do grego *koiilos*, que significa “oco”) é caracterizada por ser uma cavidade clara perinuclear evidente. O coilócito sempre acompanha o núcleo anormal. Nesses casos, o núcleo é hiper cromático, possui contorno irregular e, às vezes, é bi ou multinucleado, além de apresentar cromatina de aspecto irregular. O coilócito é um critério importante para distinguir a alteração da cavitação perinuclear dos dobramentos citoplasmáticos^{19,25}.

Apesar da coilocitose ser muito sugestiva de infecção por HPV, pode estar ausente nos esfregaços. Nesse caso, a interpretação será pelas atipias nucleares.

A disqueratose também pode ser observada, sendo caracterizada pela presença de aglomerados densos de pequenas células escamosas alongadas ou elípticas apresentando citoplasma eosinofílico (queratinização anormal) e núcleos de tamanho aumentado, hiper Cromáticos, com contorno levemente irregular e cromatina condensada¹⁹.

As lâminas com LSIL podem apresentar macrócitos. Essas células são caracterizadas por serem muito grandes, com citoplasma cianofílico, eosinofílico ou policromático. Os núcleos são geralmente múltiplos, aumentados de volume e hiper Cromáticos^{19,25}.

As alterações citológicas observadas não mudam a proporção núcleo-citoplasma ou quando mudam essa relação apresenta-se levemente alterada.

Alguns estudos apontam que a infecção pelo HPV de baixo risco, que causam as lesões de baixo grau, é transitória e regride na maioria dos casos num período de um a dois anos^{8,12,25}.

Lesão Intraepitelial Anal de Alto Grau (HSIL) em Ânus

A Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL) abrange a Neoplasia Intraepitelial Anal - Graus II e III (NIA II e III)^{19,25}.

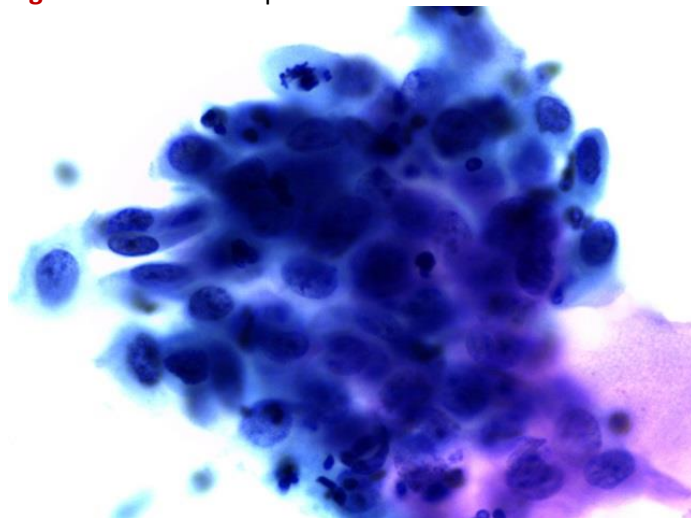
Essas lesões possuem um comportamento mais agressivo que a LSIL e podem evoluir para o câncer^{2,19}.

As anormalidades são mais significativas em relação às lesões de baixo grau. As alterações consistentes com a HSIL ocorrem em células metaplásicas ou, então, em células escamosas com escasso citoplasma, ou seja, as alterações ocorrem em células menos maduras do que as alterações nas células da LSIL. No esfregaço, as células podem se encontrar dispersas ou agrupadas^{19,25,28}.

Nos esfregaços que revelam HSIL, as células possuem formato redondo ou oval, exibindo menor quantidade de citoplasma e aumento da relação núcleo-citoplasma. O citoplasma, quando presente, pode ser ceratinizado. Esta é uma característica mais observada nas lesões anorretais em comparação com as lesões escamosas cérvico-vaginais^{19,25,26}.

Os núcleos apresentam-se aumentados e hiper Cromáticos e possuem bordas irregulares e, não raramente, apresentam entalhes marcantes. A cromatina é fina ou irregularmente distribuída. As alterações citológicas observadas mudam a proporção núcleo-citoplasma (Figura 4)^{19,25}.

Figura 4. Lesão Intraepitelial Escamosa do Ânus.



Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) em citologia em meio líquido de amostra anal (Surepath™ 400x).

Fonte: ELEUTÉRIO JR, 2023.

À medida que se eleva o grau da lesão, os critérios de alterações ficam mais proeminentes (distantes do grau de normalidade). As células se mostram mais imaturas com escasso ou nenhum citoplasma circundante. Os núcleos são mais atípicos, apresentando bordas mais irregulares, aumento do número e do tamanho dos grânulos de cromatina e são mais hiper Cromáticos. As células com esses critérios exibem elevada relação nucleo-citoplasmática. Podem ocorrer figuras de mitose anormais. Esses critérios refletem a severidade da lesão^{19,25,28}.

Em caso de carcinoma *in situ*, células pleomórficas podem estar presentes e dispostas em agrupamentos sinciciais¹⁹.

Carcinoma de Células Escamosas

A evolução do carcinoma escamoso ocorre a partir das lesões precursoras. Mas essa patologia tem sido considerada rara. Quando identificada, mais de 90% dos casos são associados a infecções persistentes por HPV, com predominância de HPV-16 (HPV de alto risco). Na citologia anal, podem ser observados tanto carcinoma escamoso queratinizado quanto o carcinoma escamoso não queratinizado^{7,19}.

Carcinoma Escamoso Queratinizado

Na citologia anal, as células podem aparecer isoladas ou em grupamentos. É comum observar pleomorfismo celular, isto é, a variação acentuada das células em termos de tamanho e de formato. Essa alteração inclui células com citoplasma em formato de cauda e fusiforme, que apresenta, nesse caso, citoplasma denso e orangeofílico (coloração alaranjada). Os núcleos também possuem formas anormais e, por vezes, podem acompanhar o formato das células¹⁹.

A cromatina, quando perceptível, é grosseiramente granular e tem distribuição irregular. É comum a presença de hiperkeratose.

Na citologia anal, a diátese tumoral pode não ser proeminente, pois pode ser eliminada com as fezes, ou, quando presente, pode ser difícil de distinguir do material fecal¹⁹. A diátese tumoral, também chamada de material necrótico, é caracterizada por um conjunto de restos celulares e hemácias lisadas^{25,26}.

Carcinoma Escamoso Não Queratinizado

Na citologia, pode haver aglomerado de células pleomórficas ou estas podem estar dispersas^{19,26}.

As células são menores que as da lesão de alto grau, mas apresentam muitos critérios da HSIL^{19,26}.

Os núcleos possuem cromatina irregularmente distribuída. O citoplasma tende a ser basofílico e a diátese tumoral, geralmente, está presente^{19,26}.

Adenocarcinoma

As anormalidades glandulares não são muito comuns na citologia anal. As lesões glandulares do ânus associadas ao HPV ainda não foram descritas de forma convincente¹⁹.

Quando presentes, as células glandulares malignas têm núcleos vesiculares com nucléolos proeminentes e citoplasma finamente vacuolizado¹⁹.

Outros Achados Diferentes da Citopatia por HPV

Além das alterações induzidas pelo HPV, a citologia anal também pode identificar organismos como protozoários, fungos, helmintos e alterações citopáticas causadas por herpes vírus³⁰. À exceção dos organismos exclusivos do trato gastrointestinal, os demais são bem semelhantes aos encontrados nos esfregaços de citologia cérvico-vaginal^{2,19}.

Algumas alterações celulares detectadas não são patognomônicas das infecções e exames mais específicos podem ser indicados no laudo para apoiar a decisão clínica ainda na atenção primária, ampliando a resolutividade dos casos³⁰.

A citologia anal também pode colaborar com o reconhecimento de processos inflamatórios e, em alguns casos, associar à presença e natureza do agente causal. Em processos inflamatórios agudos pode ser observado predomínio de leucócitos polimorfonucleares neutrófilos e piócitos, e nos processos inflamatórios crônicos, linfócitos, plasmócitos e histiócitos. O padrão celular também se apresenta alterado. No citoplasma, as alterações mais comuns são: halos perinucleares (espaço claro entre o núcleo e o citoplasma), anfofilia (presença de duas colorações na mesma célula) e pseudoeosinofilia (afinidade tintorial para colorações ácidas dos citoplasmas ao invés da basofilia habitual). No núcleo, as alterações podem ser de padrão degenerativo (retração ou tumefação) ou reativo (hipercromasia, espessamento uniforme da borda nuclear, cromatina com granulação, nucléolo proeminente (às vezes), bi ou multinucleação)^{25,28}.

Herpes Vírus

No caso de herpes, assim como ocorre com o HPV, a técnica citológica, limitada para visualização dos vírus, identifica alterações citopáticas causadas pelas infecções virais³⁰.

As células podem ser mononucleadas ou bi ou multinucleadas. Nesse caso, os núcleos são amoldados uns aos outros. O amoldamento nuclear ocorre, pois os núcleos ultrapassam a área do citoplasma e se mantêm em contato uns com os outros^{26,29}.

Os núcleos, geralmente, possuem aparência de vidro fosco em razão das partículas do vírus intranucleares. Podem ser observadas inclusões intranucleares densas, eosinofílicas, circundadas por um halo claro²⁶.

O contorno nuclear é espessado devido à marginação periférica da cromatina causada pelo acúmulo de partículas virais no núcleo^{25,26}.

O citoplasma das células infectadas varia em termos de tamanho, sendo geralmente basofílico²⁹.

O quadro de infecção por herpes vírus pode estar acompanhado por processo inflamatório e, na citologia convencional, podem ser observadas células de natureza inflamatória, que são mais raras na citologia de base líquida²⁹.

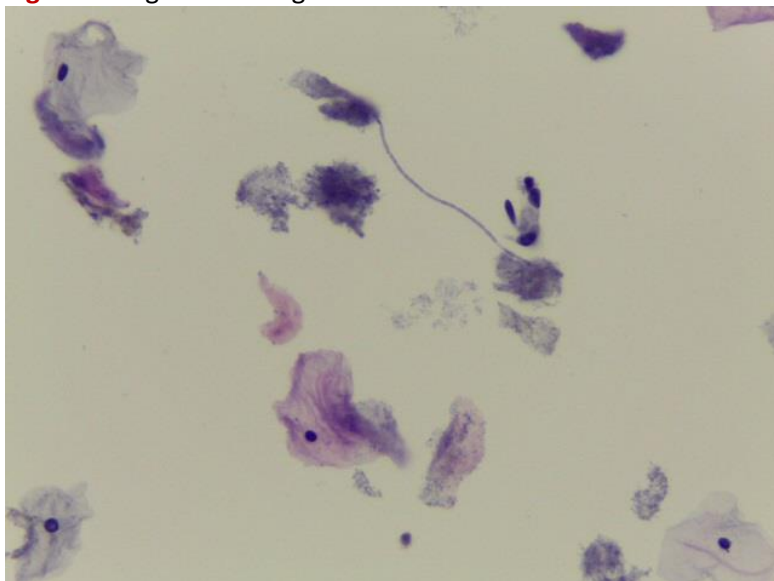
Organismos Fúngicos Morfológicamente Consistentes com Candida Spp

Microscopicamente, a candida aparece na citologia como pseudohifas - estruturas alongadas e septadas, das quais brotam os blastóporos. Os blastóporos são estruturas fúngicas que podem apresentar formato oval ou redondo. Pela coloração de Papanicolaou, tomam coloração marrom/castanha^{19,25}.

As pseudohifas podem ser observadas atravessando aglomerados de células escamosas¹⁹. Com frequência, há alterações degenerativas (halos perinucleares, pseudoeosinofilia, e retração da borda nuclear) (Figura 5)²⁵.

O esfregaço pode apresentar estado inflamatório, sendo comum a presença de células inflamatórias^{25,29}.

Figura 5. Organismo fúngico.



Presença de *Candida* (pseudohifa) entre células escamosas maduras.

Fonte: ELEUTÉRIO JR, 2023.

Trichomonas

Os Trichomonas, de maneira geral, possuem formato piriforme (formato de pêra), redondo ou oval^{19,26}.

O núcleo é excêntrico, vesicular, levemente basofílico e mal definido^{19,25}. Apesar da dificuldade de identificar o núcleo do parasita, em alguns casos, é relevante percebê-lo para diferenciar o Trichomonas de restos de citoplasma, muco e neutrófilos degenerados²⁵.

Os citoplasmas podem apresentar grânulos eosinofílicos. Às vezes, os flagelos são observados aderidos ao citoplasma, mas, na citologia convencional, é mais raro.

O quadro pode estar acompanhado de alterações que incluem critérios, como células escamosas maduras com pseudoeosinofilia, halos perinucleares, tumefação nuclear e aglomerados de neutrófilos. O aumento do infiltrado inflamatório é mais comum na citologia convencional¹⁹.

Na citologia de base líquida, o Trichomonas tende a ser menor quando comparado ao organismo presente na citologia convencional, devido à

fixação em solução. O flagelo pode ser mais bem preservado e, por isso, identificado mais facilmente¹⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil falta um rastreamento do câncer anal sistemático e organizado no serviço público de saúde.

É necessário propor ações em saúde para garantir o adequado cuidado às pessoas. Nesse sentido, é oportuno ampliar as estratégias de prevenção da infecção por HPV e a evolução de suas alterações, apoiando-se no rastreio das lesões precursoras. Para isso, é necessário garantir que as unidades e os profissionais de saúde tenham condições de ofertar e garantir os processos de trabalho.

Na agenda de planejamento das ações deve estar incluído o processo de educação e formação dos profissionais desde a abordagem inicial até o desfecho dos casos com emissão diagnóstica e condução dos pacientes às condutas adequadas.

Os profissionais responsáveis pelo diagnóstico necessitam de formação específica para avaliação das alterações causadas pelo HPV para qualificar os laudos. O intuito deste trabalho foi contribuir com o processo de aprendizagem dos profissionais envolvidos na etapa de coleta de material e diagnóstico.

A abordagem do câncer anal na perspectiva da saúde pública é relevante e permitiria avançar no alcance do direito à saúde e do cuidado integral, conforme determina a legislação brasileira.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório Labpec - Laboratório Professor Eleutério da Costa S/ S Ltda - Fortaleza, Ceará (ELEUTÉRIO JR, 2023) -, por ceder as imagens para ilustração neste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Giaccio CMRS. Prevalência de alterações citológicas anais em pacientes com citologia cervical anormal [tese]. [São Paulo]: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de

Doenças; 2015. 106 p. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2015/ses-32324/ses-32324-6057.pdf>.

2. Santos WP. Métodos combinados para avaliação e diagnóstico do câncer anal induzido por Papilomavírus Humano (HPV): revisão bibliográfica. *Rev Bras Pesq Saude/Braz J Health Res.* 2022;24(1):127-44. doi: 10.47456/rbps.v24i1.35170. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/35170>.

3. Eleutério Jr, Cavalcante LR, Gonçalves AKS, Eleutério RMN, Giraldo PC. Prevalence of high-risk HPV and atypia in liquid-based cytology of cervical and intra-anal specimens from kidney-transplanted women. *Diagn Cytopathol* 2019;47(8):783-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30897299/>.

4. Caetano R, Vianna CMM, Thuler LCS, Girianelli VR. Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. *Physis.* 2006;16(1). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/ZZJxDPm6mnWKqPbHKf7Xp/?lang=pt>.

5. Maia LB, Marinho LC, Wanderley Paes Barbosa T, Batalha Filho ES, Ribeiro Velasco LF, Garcia Costa PG, et al. A comparative study between conventional and liquid-based cytology in screening for anal intraepithelial lesions in HIV-positive patients. *Diagn Cytopathol.* 2014;42:840-5.

6. Nadal SR, Calore EE, Nadal LRM, Horta SHC, Manzione CR. Citologia anal para rastreamento de lesões pré-neoplásicas. 2007. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(2):147-51. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/fH4WpzmmLhy9NnFPTq87cBw/?lang=pt>.

7. Santos WP, Mendes NBES, Ferla AA. Anal cancer: an essay on etiology, risk conditions, vulnerability, and care of carriers. *Braz J Sex Transmit Diseases.* 2022;34. doi: 10.5327/DST-2177-8264-20223409. Disponível em: <https://www.bjstd.org/revista/article/view/1210>.

8. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2ª ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaorastreamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigeo.pdf.

9. Santos WP, Eleutério Jr. J. Nova nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos: o que muda na rotina do SUS? *Rev Bras Patol Trato Genital Inferior.* 2020;4(3):30-5.

10. Santos WP, Ferla AA. Um ensaio sobre a atenção no sistema único de saúde às pessoas com câncer anal ou submetidas a riscos e vulnerabilidades para seu desenvolvimento. In: Duarte Z, Silva AM, Ribeiro, F. (Org.). *A informação e a medicina em tempos de pandemia: impactos humanos e sociais.* Salvador: EDUFBA; 2022, p. 533-49.

11. Bibbo M, Wilbur DC. *Comprehensive Cytopathology.* 4ª ed. Elsevier; 2015.

12. Chaves EBM, Capp E, Corleta HVE, Folgieri H. A citologia na prevenção do câncer anal. *FEMINA.* 2011;39(11):532-7. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n11/a2971.pdf>.

13. Yang EJ, Quick MC, Hanamornroongruang S, Lai K, Doyle L, McKeon FD, Xian W, Crum CP, Herfs M. Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: a proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk. *Mod Pathol.* 2015;28(7):994-1000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490106/>.

14. Kumar V, et al. Robbins & Cotran: patologia. Bases patológicas das doenças. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
15. Eleutério Jr, Benício GC, Giraldo PC, Gonçalves AK, Eleutério RM, Oliveira DN, Jacyntho C. Liquid-based cytology and HPV DNA testing using intra-anal specimens from HIV-negative women with and without genital HPV-induced lesions. *Diagn Cytopathol.* 2015;43(5):360-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25421882/>.
16. Eleutério Jr, Surimã W, Lima MAT, Bezerra JVS, Eleutério RMN. Liquid-based cytology and HPV DNA test in anal specimens from women with cervical cancer. *Diagn Cytopathol.* 2022;50(3):99-104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34968009/>.
17. Melo KMRL, Eleutério Jr, Peixoto RAC, Rebouças KCF, Eleutério RMN. Anal high-risk HPV and Liquid-based Cytology of immunocompetent Brazilian women with genital high-risk HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(3):280-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139570/>.
18. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). 2022. Câncer anal. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/anal>.
19. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for reporting cervical cytology - definitions, criteria, and explanatory notes. 3ª ed. USA: Springer; 2015.
20. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12(2):126-33. doi: 10.1007/s11908-010-0090-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20461117/>.
21. Albuquerque A. Cytology in anal cancer screening: practical review for clinicians. *Acta Cytologica.* 2019;18;1-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31533094>. Acesso em: 10 mar. 2023.
22. Darragh TM, Winkler B. Screening for anal neoplasia: anal cytology - sampling, processing and reporting. *Sex Health* 2012;9:556-61.
23. Leiman G. Anal screening cytology. *Cytojournal.* 2005;2:5.
24. Maia LB. Estudo comparativo entre os exames de citologia esfoliativa convencional e em base líquida para o rastreamento de lesões intraepiteliais anais associadas à infecção pelo papilomavírus humano em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana [tese]. [Brasília]: Universidade de Brasília; 2013. 106 p. Disponível em: <http://www.realp.unb.br/jspui/handle/10482/14396>.
25. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Caderno de referência 1: Citopatologia Ginecológica. Brasília: Ministério da Saúde; Rio de Janeiro: CEPESC, 2012. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico_citopatologia_caderno_referencia_1.pdf.
26. Solomon D, Nayar R. Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal - definições, critérios e notas explicativas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.
27. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. Members of LAST Project Work Groups. The Lower Ano genital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(3):205-42.

28. Araújo SR. Citologia Cervicovaginal - passo a passo. 2ª ed. Rio de Janeiro: DiLivros; 2010.

29. Koss LG, Gompel C. Introdução à citopatologia ginecológica: com correlações histológicas e clínicas. São Paulo: Roca; 2006.

30. Santos WP, Borges VSS, Ferla AA. Citologia anal: alternativa para diagnóstico de alterações induzidas por papilomavírus humano e parasitas em apoio ao cuidado na rede de saúde. In: Anais do XIII Congresso DST-AIDS [internet]; 2021. Niterói, RJ: DST - J Bras Doenças Sex Transm; 2022. Disponível em: <https://www.bjstd.org/revista/article/view/1153/1127>.

