

SYLVIA HELOISA ARANTES CRUZ

**FATORES IMUNOLÓGICOS LOCAIS EM DOENTES PORTADORES DE
CARCINOMA DE CANAL ANAL HIV-POSITIVOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa
Casa de São Paulo para obtenção do grau
de Mestre em Medicina

SÃO PAULO

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

SYLVIA HELOISA ARANTES CRUZ

**FATORES IMUNOLÓGICOS LOCAIS EM DOENTES PORTADORES DE
CARCINOMA DE CANAL ANAL HIV-POSITIVOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do grau de Mestre em Medicina

Orientador: Prof. Dr. Antonio José Gonçalves
Co-Orientador: Prof. Dr. Sidney Roberto Nadal

SÃO PAULO

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Cruz, Sylvia Heloisa Arantes

Fatores imunológicos locais em doentes portadores de carcinoma de canal anal HIV-positivos./ Sylvia Helosia Arantes Cruz. São Paulo, 2009.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de pós-graduação em Medicina.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Antonio José Gonçalves

Co-Orientador: Sidney Roberto Nadal

1. Carcinoma de células escamosas 2. Canal anal 3. Síndrome de imunodeficiência adquirida 4. Células de Langerhans

BC-FCMSCSP/16-09

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, Cristiano

Aos meus pais, Candida e Milton

AGRADECIMENTOS

À Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, em especial aos Departamentos de Cirurgia e Anatomia Patológica.

Ao Instituto de Infectologia Emílio Ribas, em especial às Equipes Técnicas de Proctologia e Anatomia Patológica.

À CAPES pelo auxílio na realização do trabalho.

Ao Prof. Dr. Antonio José Gonçalves, orientador desta tese, que me incentivou na realização do trabalho.

Ao Prof. Dr. Sidney Roberto Nadal, co-orientador desta tese, pela dedicação, incentivo na iniciação científica e auxílio na redação desta tese.

Ao Prof. Dr. Wilmar Artur Klug, a atenção proporcionada em minha formação profissional, acadêmica e pelo auxílio na qualificação.

Ao Prof. Dr. Peretz Capelhuchnik, os ensinamentos e dedicação em minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Fang Chia Bin, a atenção proporcionada em minha formação profissional e pelo auxílio na qualificação.

Ao Prof. Dr. Edenílson Eduardo Calore, médico patologista, a atenção prestada, realização nos exames anatomopatológicos e pelo auxílio na qualificação.

Ao Prof. Cristiano Ricardo Siqueira de Souza, pela colaboração na análise estatística e redação desta tese.

Aos meus familiares e amigos, o incentivo na realização do trabalho e a compreensão pela ausência muitas vezes necessária.

Aos demais colegas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS

CL	células de Langerhans
HPV	<i>human papillomavirus</i> (papiloma vírus humano)
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
AIDS/SIDA	síndrome da imunodeficiência adquirida
NIA	neoplasia intra epitelial anal
NIAA	neoplasia intraepitelial anal de alto grau
NIAB	neoplasia intraepitelial anal de baixo grau
NIC	neoplasia intraepitelial cervical
APC	célula apresentadora de antígeno
NK	<i>natural killer</i>
IL	interleucina
TNF	fator de necrose tumoral
IFN	interferon
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
5-FU	5-fluoracil
MTC	Mitomicina-C
g	Gramas
mg	Miligramas
CD1AHIVN	contagem de células de Langerhans ativadas anti-CD1A em doentes HIV negativos
CD1AHIVP	contagem de células de Langerhans ativadas anti-CD1A em doentes HIV positivos
CEC	carcinoma espinocelular
HE	hematoxilina-eosina
<i>et al</i>	e outros
µL	microlitro
m ²	metro quadrado
PBS	solução tampão salino fosfato
°C	graus Celsius
LOH	Perda de heterozigosidade
E6 e E7	Oncoproteínas virais relacionados ao HPV

ÍNDICE

1 – INTRODUÇÃO.....	1
2 – OBJETIVO.....	6
3 - CASUÍSTICA E MÉTODO.....	8
3.1 - Casuística	9
3.1.1 – Critérios de inclusão	9
3.1.2 – Critérios de exclusão	9
3.1.3 – Caracterização dos grupos.....	9
3.1.3.1 – Doentes soronegativos para o HIV	9
3.1.3.2 – Doentes soropositivos para o HIV.....	10
3.1.3.3 – Grupo controle.....	10
3.2 – Método.....	10
3.2.1 – Diagnóstico do CEC do canal anal.....	10
3.2.2 – Estádio pré-tratamento.....	10
3.2.3 – Tratamento do carcinoma	11
3.2.4– Avaliação após o tratamento.....	11
3.2.5 - Cirurgias de resgate.....	11
3.2.6 - Método histopatológico.....	12
3.2.6.1 – Contagem das células dos tecidos sob coloração HE.....	12
3.2.6.2 – Técnica imunoistoquímica de coloração anti-CD1A.....	12
3.2.6.3 – Contagem das células de Langerhans.....	13
3.2.7 – Comparações realizadas	14
3.2.8 – Análise estatística	14
4 – RESULTADOS	15
5 – DISCUSSÃO.....	26
6 – CONCLUSÃO.....	32
7 – ANEXOS.....	34
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
9 – RESUMO	49
10 – <i>SUMMARY</i>	51
11 - APÊNDICES.....	53

1 – INTRODUÇÃO

Os carcinomas da região anal são pouco frequentes, sendo 20 a 30 vezes menos comuns que os carcinomas colorretais¹. O carcinoma espinocelular anal é um dos tipos histológicos mais frequentes^{2,3} e se dividem, conforme sua localização, em tumores do canal anal e da borda anal. Os primeiros correspondem a 85% do total e os da borda comportam-se como neoplasias da pele e somam 15%⁴.

Do ponto de vista epidemiológico, há predomínio no sexo feminino, em uma proporção cinco vezes superior à encontrada no sexo masculino, acometendo principalmente a 6ª e a 7ª décadas da vida^{5,6}. Entretanto, ocorreu mudança desse perfil desde o surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) na década de 80. A incidência dessa neoplasia aumentou entre os homens infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), praticantes do sexo anal receptivo^{7,8}. Esse grupo é constituído por homens jovens, principalmente na 3ª e 4ª décadas da vida, e o tumor é 25 a 50 vezes mais freqüente que entre os não infectados pelo HIV.^{9,10} Além disso, esse tipo de carcinoma aparenta estar intimamente relacionado à infecção causada pelo papilomavírus humano (HPV)¹¹⁻², induzindo displasias na mucosa anal dos praticantes de sexo anal receptivo e conseqüentemente o aparecimento da neoplasia¹³⁻⁴.

A infecção causada pelo HPV tem caráter epidêmico e atinge até 70% da população adulta em algumas regiões¹⁵⁻⁷. O HPV possui mais de 100 sorotipos, sendo que cerca de 40 acometem a região perineal, divididos entre os que têm potencial oncogênico ou não. Entre os sorotipos responsáveis pela transformação carcinomatosa, descritos na literatura, o 16 e o 18 são os mais frequentes¹⁸⁻²⁰, ocorrendo em até 70% dos CEC perineais²¹.

Essas displasias recebem o nome de neoplasia intraepitelial anal (NIA), podendo ser de alto grau (NIAA) ou de baixo grau (NIAB)²²⁻³. Histologicamente, na NIAB, as células são vistas com inclusão viral, os coilócitos, e também células superficiais, intermediárias e paracetóticas atípicas. A binucleação é comum e a membrana nuclear é angulada e irregular. Na NIAA, observam-se células escamosas anormais do tipo metaplásico imaturo. As membranas nucleares são irregulares e possuem cromatina espessa²³⁻⁴.

A eficácia dos atuais esquemas de drogas antirretrovirais combinada aos inibidores de protease tem melhorado a qualidade e a expectativa de vida dos infectados pelo HIV²⁵⁻⁶. Entretanto, acredita-se que o aumento do tempo de sobrevivência determinado pelo tratamento possa predispor ao aparecimento de carcinomas anais²⁷⁻⁹, entre eles os associados ao HPV.

A terapia antirretroviral associada a inibidores de protease, apesar de melhorar a imunidade sistêmica, parece não alterar a imunidade local nos pacientes HIV-positivos

infectados pelo HPV e com NIA³⁰. Entretanto, nos pacientes soropositivos para o HIV com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) houve melhora da imunidade local. O mecanismo de ação desses medicamentos na imunidade local é incerto e não consegue regredir os graus de NIA. Ainda não se conseguiu explicar esse fato.

A imunidade local pode ser avaliada por vários fatores, e um desses são as células de Langerhans (CL). As CL são células dendríticas, responsáveis pela imunidade local da pele. São derivadas da medula óssea, e representam as principais apresentadoras dos antígenos. Elas detectam e fagocitam os antígenos presentes na epiderme, migram para os linfonodos regionais e os apresentam aos linfócitos T, mediadas pelas interleucinas 2 e 12 (IL-2 e IL-12). Desta forma, conferem a resposta imune inata cutânea³¹. Para tanto, elas precisam ser ativadas, o que depende do interferon gama ($IFN\gamma$), do fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$), produzidos pelos linfócitos *natural killer* (NK) e de outros fatores adicionais³²⁻³. O mecanismo da imunidade local está demonstrado na figura 1.

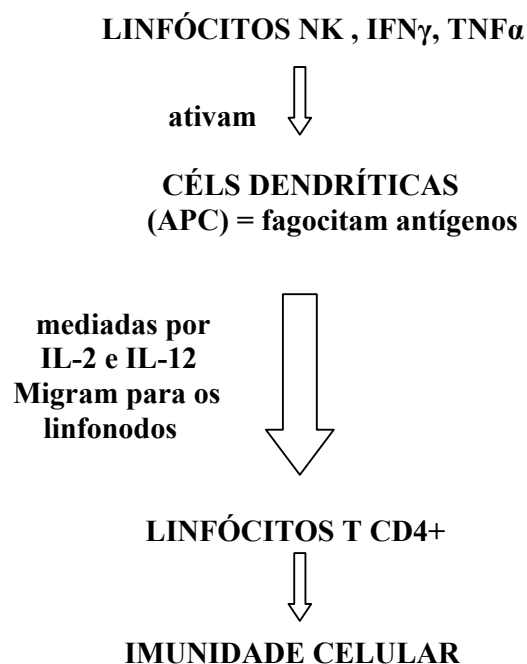


FIGURA 1: Representação do mecanismo de imunidade local

As CL ativadas são estáveis, resistentes aos fatores supressores relacionados ao tumor e mostram capacidade aumentada de induzir resposta imune³⁴. Também possuem função nos mecanismos de defesa contra novos antígenos nos tumores da pele³⁵. As CL podem ter sua

função alterada por dois motivos: a inativação devida à imunodeficiência³³ e pela diminuição de sua população. A inativação das CL causa aumento das CL imaturas e não interrompe a atividade do HPV³⁶. A população dessas células sofre redução nos idosos e nos pacientes usuários de alguns agentes farmacológicos, como a ciclosporina, corticóides, retinóides, radiação ultravioleta, radioterapia e a maioria das drogas imunodepressoras.

A diminuição da imunidade sistêmica, nos pacientes HIV-positivos, aumenta a prevalência das lesões provocadas pelo HPV. Esse quadro pode ocorrer por vários fatores, especialmente tratamento ineficaz ou ausente e decorrente da contagem de linfócitos T CD4 + sérica inferior a 200/ μ L³⁷. Essa baixa contagem de linfócitos T CD4 denota imunodepressão sistêmica²⁶.

Até que ponto essa imunidade sistêmica deficiente proporciona a transformação tumoral das lesões causadas pelo HPV permanece incerta³⁸ apesar da terapêutica com drogas antirretrovirais e inibidores de protease. A resposta imune local deficiente, decorrente da AIDS, causa aumento das taxas de displasia e câncer na região perineal, já que a infecção causada pelo HPV se torna persistente e provoca alterações cromossômicas irreversíveis⁴, não responsivas à melhora da imunidade sistêmica. Também são fatores importantes para a transformação tumoral: o trauma local, a inflamação e o tabagismo³⁹.

A importância da depressão imunológica e da infecção pelo HIV ficou mais evidente ao observarmos que a incidência do CEC anal aumentou em homens, a partir da 3ª década da vida, e permanece baixa na mesma população não infectada pelo HIV. Desta forma, pode-se pressupor que o HIV seja o co-fator, que o HPV necessita para induzir a displasia, e conseqüentemente evoluir para carcinoma²¹. Como a infecção pelo HPV e a imunodepressão⁴⁰ elevam o risco para o desenvolvimento do carcinoma anal, podemos sugerir dois fatores de risco envolvendo esta situação⁴¹. O primeiro é caracterizado pelo HPV, permanecendo na forma latente na mucosa anal, mesmo após a erradicação dos condilomas⁴² e o segundo aspecto se deve a diminuição das CL nos pacientes soropositivos, o que proporciona a recidiva dos condilomas⁴¹. As infecções latentes decorrentes do HPV podem ser diagnosticadas e acompanhadas por reação em cadeia de polimerase⁴³.

Da mesma maneira que o CEC do canal anal, o do colo uterino que apresenta diminuição das CL nas lesões provocadas pelo HPV parece estar ligado a neoplasias intraepiteliais (NIC ou NIA) mais agressivas^{18,41}. Além disso, a inibição da função migratória das CL pelos fatores derivados do tumor parece incapacitá-las de promover a imunidade antitumoral⁴⁴.

Por outro lado, pacientes com carcinomas pulmonares infectados pelo HPV tem maior quantidade de CL ativadas e, portanto melhor prognóstico⁴⁵.

Assim, a constatação do aumento da incidência do CEC do canal anal em pacientes jovens do sexo masculino e HIV-positivos nos sugere uma série de conjecturas do porque isso ocorre e como isso se relacionaria com a gênese do carcinoma. A imunidade sistêmica alterada poderia induzir, por diminuição da imunidade local, este aumento da incidência da neoplasia? A diminuição das CL ou sua não ativação, conforme já dito, são provavelmente os principais fatores que alteram a imunidade local. Essa alteração local seria determinante para o aparecimento do carcinoma? Desta forma, nos propomos a analisar se as CL estão presentes e ativas⁴⁶ nestes doentes e qual seu efetivo papel na imunidade local e eventual gênese do carcinoma anal.

2 – OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a imunidade local, quantificando as CL ativadas, nos portadores do carcinoma anal em doentes soropositivos para o HIV.

3 - CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 - Casuística

Avaliamos os dados de 20 pacientes portadores do CEC do canal anal, atendidos entre 1999 e 2006 nos ambulatórios da Disciplina de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e da Equipe Técnica de Proctologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Foram 11 pacientes soronegativos e nove pacientes soropositivos para o HIV.

Constituímos, adicionalmente, um grupo controle composto por sete doentes portadores de doença hemorroidária. Esses pacientes foram atendidos no ambulatório de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

3.1.1 – Critérios de inclusão

Optamos por incluir doentes adultos soropositivos e negativos para o HIV, portadores de CEC do canal anal, estádios II e III da classificação TNM, publicada pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*⁴⁷ que se encontra no Anexo 1. Os doentes soropositivos deveriam apresentar contagens séricas de linfócitos T CD4+ superiores a 200/ μ L, carga viral sérica indetectável e estarem em uso de drogas antirretrovirais associadas a inibidores de protease, denotando doença sistêmica controlada.

3.1.2 – Critérios de exclusão

Excluimos do estudo os portadores: do CEC da margem anal, das lesões estádios I e IV do CEC do canal anal, do CEC *in situ* e de doenças perianais associadas.

3.1.3 – Caracterização dos grupos

3.1.3.1 – Doentes soronegativos para o HIV

Constituído por 11 doentes, sendo nove mulheres e dois homens, com idades que variaram entre 37 e 82 anos e média de 57 anos.

3.1.3.2 – Doentes soropositivos para o HIV.

Constituído por nove doentes, sendo todos do sexo masculino, com idades que variaram entre 29 e 55 anos e média de 41 anos. Todos os pacientes soropositivos tratavam-se com drogas antirretrovirais associadas a inibidores de protease, apresentaram contagem de linfócitos T CD4 superior a 200/ μ L e carga viral sérica indetectável, ou seja, apresentavam doença sistêmica controlada.

3.1.3.3 – Grupo controle

Formado por sete doentes soronegativos, portadores de hemorróidas de terceiro grau, submetidos à hemorroidectomia. Foram quatro homens e três mulheres com idades que variaram entre 29 e 54 anos e média de 40,3 anos.

3.2 – Método

3.2.1 – Diagnóstico do CEC do canal anal

A confirmação da doença foi feita pela biopsia da lesão, realizada durante o procedimento de anoscopia. O exame foi realizado com aparelho rígido até 10 cm da borda anal. Enviamos o material das peças ressecadas para os laboratórios de Anatomia Patológica dos respectivos hospitais. Posteriormente, houve confirmação do diagnóstico pelo mesmo patologista que reavaliou todos os exames oriundos do material recuperado dos produtos de biopsia e confirmou o diagnóstico do CEC do canal anal.

3.2.2 – Estádio pré-tratamento

Os portadores do CEC do canal anal foram submetidos à avaliação para o estágio com exame proctológico, ultra-sonografia do abdome, radiografia do tórax e tomografia computadorizada de pelve, ou ressonância nuclear magnética da pelve. A ressonância nuclear magnética de pelve começou a ser utilizada para o estágio em 2001. Com esses dados, classificamos os doentes conforme o estágio de acordo com o AJCC que se encontra no Anexo 1.

3.2.3 – Tratamento do carcinoma

O tratamento radioquimioterápico foi realizado conforme o protocolo de Nigro modificado⁷. A radioterapia foi administrada com acelerador linear de 6Mev em aplicações diárias fracionadas divididas em 2 fases. A primeira fase foi realizada nos campos tumorais e na drenagem linfática inguinoilíaca por 17 dias com dose total de 30,6 Gy (17 sessões de 1,8 Gy cada). A segunda fase é realizada a partir do 18º dia e somente no tumor e na margem de segurança peritumoral por 13 dias com dose total de 23,4 Gy (13 sessões de 1,8 Gy cada). Esse tratamento apresenta uma dose total de 50,4 Gy. Esse esquema está descrito no Anexo 2. O esquema de Nigro clássico está descrito no Anexo 3⁴⁸.

As drogas quimioterápicas utilizadas foram o 5-fluorouracil (5-FU) na dose de 1g/m² diluído em solução fisiológica a 0,9% infundido em uma hora diariamente durante os cinco primeiros dias de radioterapia. Esse esquema se repetiu nos cinco últimos dias de radioterapia. Essa droga foi associada à mitomicina-C (MTC) somente no primeiro dia do tratamento radioterápico. A MTC foi administrada na dose de 10mg/m² e foi diluída em solução fisiológica a 0,9% infundida em uma hora. O ondasetron foi administrado na dose de 8mg previamente a aplicação dos quimioterápicos. Todos os pacientes foram acompanhados com hemograma completo durante esse tratamento para avaliar a presença de pancitopenia decorrente da quimioterapia.

3.2.4– Avaliação após o tratamento

Realizamos biópsias para avaliar a eficácia do tratamento 12 a 16 semanas após o término do esquema radioquimioterápico. Encaminhamos as peças cirúrgicas para estudo anatomopatológico nos laboratórios dos respectivos hospitais.

O acompanhamento dos pacientes foi trimestral durante os dois primeiros anos, e posteriormente semestral, para verificar a recidiva tumoral, ou a presença de metástases. A avaliação consistiu do exame proctológico, biopsias das lesões endurecidas, ou sugestivas de recidiva, radiografia torácica e ultra-sonografia abdominal. Os pacientes apresentaram um tempo mínimo de seguimento de dois anos e máximo de seis anos.

3.2.5 - Cirurgias de resgate

Dois doentes, que apresentaram persistência do carcinoma após o tratamento radioquimioterápico, foram submetidos à amputação abdominoperineal do reto e colostomia definitiva.

3.2.6 - Método histopatológico

O material oriundo da biopsia dos tumores anais foi fixado em formol, incluído em blocos de parafina e igualmente processado. Os blocos de parafina foram analisados no Serviço de Anatomia Patológica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, sendo submetidos à confirmação diagnóstica pelo método hematoxilina-eosina (HE) antes da técnica imunoistoquímica. Retiramos fragmento da mucosa ressecada com os mamilos hemorroidários do grupo controle e enviamos para o Laboratório de Patologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas em tubos com formol. Posteriormente, o material foi incluído em parafina.

3.2.6.1 – Contagem das células dos tecidos sob coloração HE

As lâminas com material confirmado do CEC do canal anal dos pacientes HIV negativos, coradas com HE, foram analisadas e submetidas à histometria como estudo piloto. Utilizamos o microscópio óptico Olympus BX50, acoplado a monitor de vídeo em cores de 20 polegadas Olympus OEV202. Fizemos leitura de cinco campos na primeira camada de células da camada basal próximas à neoplasia, com objetiva com aumento de 60 vezes e ocular com aumento de 10 vezes, para a contagem simples das células epiteliais dessa região. Esses campos foram denominados: HE1, HE2, HE3, HE4 e HE5.

3.2.6.2 – Técnica imunoistoquímica de coloração anti-CD1A

Utilizamos o anticorpo anti-CD1A para identificar, por método imunoistoquímico, as CL ativadas. Os blocos de parafina de todos os casos foram submetidos a cortes com espessura de cinco micrômetros em lâminas silanizadas. O material foi desparafinado, processado com xilol e álcool com hidratações crescentes, na seqüência de álcool absoluto a 99°, 90°, 70° e, por fim, água. Após a inibição da peroxidase endógena com água oxigenada 10 volumes, o material foi lavado com solução tampão salino fosfato (PBS) e foi exposto ao tampão citrato em alta temperatura. O anticorpo anti-CD1A foi colocado como reagente primário. A suspensão foi deixada durante uma noite na geladeira a 4°C (*overnight*). O produto foi lavado com PBS e colocado no sistema de revelação com o anticorpo secundário antibiotina, acoplado à peroxidase, para promover a imunomarcação. A finalização do processo ocorreu com a diaminobenzidina, que produz a cor acastanhada na reação positiva⁴⁹.

3.2.6.3 – Contagem das células de Langerhans

Após o preparo do corte histológico, identificamos e contamos, por histometria, as CL ativadas, de 20 campos diferentes de cada lâmina. O procedimento foi utilizado para os dois grupos de portadores do CEC do canal anal e para os controles. Todo o procedimento foi observado na tela do monitor Olympus OEV202 conectado ao microscópio Olympus BX50. Usamos a lente com objetiva com aumento de 60 vezes e ocular com aumento de 10 vezes, somente nos campos a partir da camada basal da lâmina própria na periferia peritumoral. Utilizamos a lente com objetiva com aumento de 60 vezes e ocular com aumento de 10 vezes para estudar a partir da camada basal da lâmina própria no grupo controle, nos locais onde era evidente a ausência de alterações do epitélio. Esses campos foram denominados em todos os grupos de CD1A1 a CD1A20. A demonstração do campo visualizado no microscópio óptico é feita na figura 2. As CL estão marcadas em castanho.

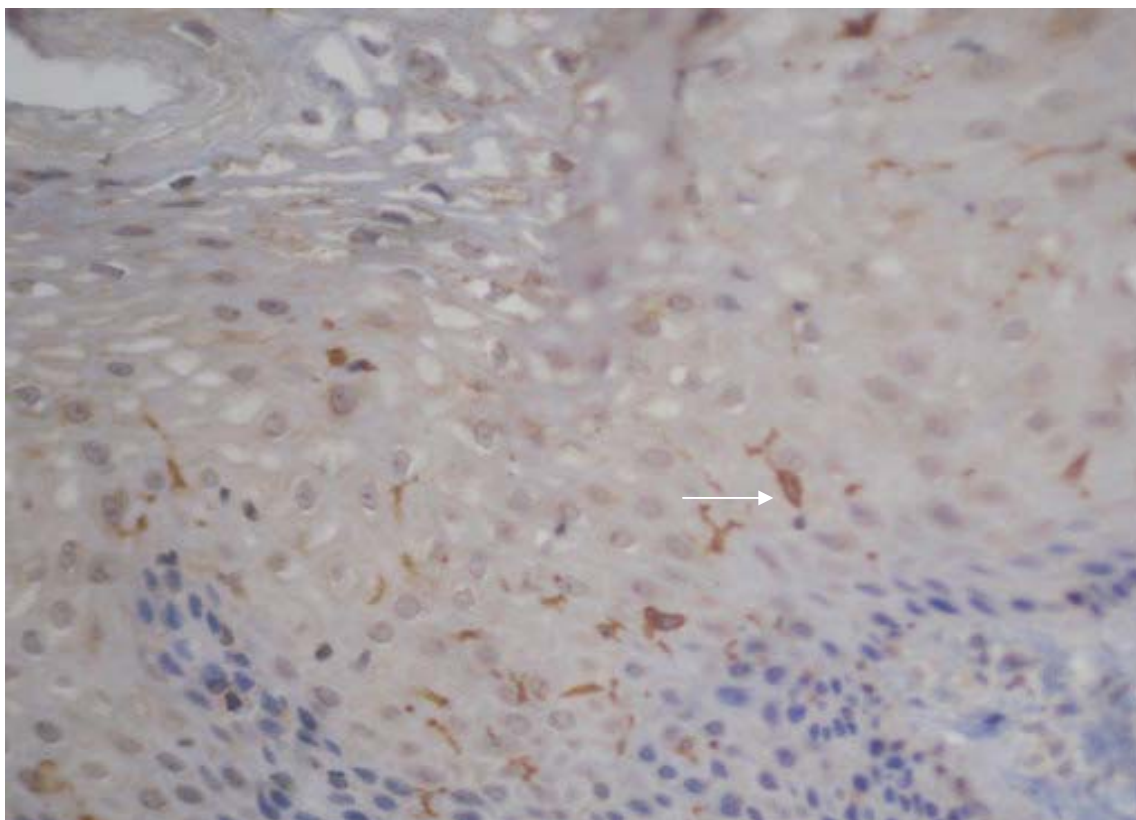


FIGURA 2: Visualização do campo do microscópio óptico das CL ativadas marcadas na periferia do carcinoma pelo anti-CD1A.

3.2.7 – Comparações realizadas

Comparamos a idade e o sexo entre os pacientes portadores do CEC do canal anal soropositivos ou não para o HIV. Realizamos a comparação da contagem simples das células epiteliais identificadas pela coloração HE entre esses pacientes.

Posteriormente, comparamos as contagens simples das CL coradas pelo anticorpo anti-CD1A entre o grupo controle, pacientes com CEC do canal anal soropositivos ou não para o HIV.

3.2.8 – Análise estatística

Os resultados encontrados foram submetidos à análise estatística com o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis e os testes paramétricos t de Student e exato de Fisher. O índice de tolerância menor que 5% foi usado em todos os testes estatísticos. Os diagramas de caixa (*boxplot*) foram criados, usando o programa SPSS versão 9.0, para realizar comparações gráficas das amostras utilizadas no trabalho.

4 – RESULTADOS

Os doentes HIV-positivos foram na sua totalidade compostos por homens e entre os HIV-negativos predominaram as mulheres. As médias de idade encontradas foram: 41,1 anos no grupo soropositivo e 57 anos entre os soronegativos para o HIV. Esses resultados são demonstrados na TABELA 1.

TABELA 1. Distribuição, conforme sexo e idade, dos doentes portadores do CEC do canal anal soropositivos e soronegativos para o HIV. 2008

Grupo	Idade (anos)	Sexo	
		Masculino	Feminino
HIV +	41,1	9	0
HIV -	57,0	2	9

A análise estatística, realizada com o teste exato de Fisher, mostrou que o CEC do canal anal esteve presente entre homens HIV-positivos e nas mulheres HIV-negativas ($p=0,03$). A comparação entre as idades revelou que a doença acometeu doentes mais jovens no grupo dos soropositivos ($p=0,002$). Nessa análise utilizamos o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Todos os pacientes soropositivos estavam no estágio II, enquanto que, entre os soronegativos, havia nove no estágio II e dois no estágio IIIB, conforme a classificação TNM do AJCC⁴⁷. Não houve diferença estatística (teste exato de Fisher).

Somente dois doentes, ambos do grupo soronegativo, foram submetidos à cirurgia de resgate por doença residual. Eles se encontravam no estágio IIIB.

As lâminas, com material confirmado do CEC do canal anal dos pacientes HIV-negativos coradas pela HE, foram analisadas e submetidas à histometria. A quantidade de células epiteliais, encontradas em cada campo, está demonstrada na TABELA 2. O total representa a somatória final das células identificadas nos cinco campos de cada paciente e a média foi de 205 células, sendo 51/campo.

TABELA 2. Contagem numérica das células epiteliais coradas pela HE por campo microscópico nos pacientes soronegativos para o HIV, portadores do CEC do canal anal. 2008

Iniciais	Sexo	HE1	HE2	HE3	HE4	HE5	Total
Z L M	F	34	32	33	30	31	160
M I A	F	35	45	51	24	36	191
V C C C	F	40	41	44	48	46	219
A F S	F	58	54	42	43	73	270
T A C	F	40	47	37	37	22	183
V G	M	63	38	35	52	58	246
M R L	F	15	22	18	14	18	87
I T S	F	31	33	26	24	30	144
D P S	M	53	75	46	45	51	270
L S A	F	62	42	55	51	40	250
M L B S	F	56	65	23	47	36	227

\bar{X} contagem de células: 205

\bar{X} contagem de células/campo: 51

Da mesma forma, analisamos, pela histometria, as lâminas coradas pela HE dos pacientes HIV-positivos, portadores do CEC do canal anal. A quantidade de células epiteliais encontradas em cada campo está demonstrada na TABELA 3. O total representa a somatória final das células identificadas nos cinco campos de cada paciente. A média foi de 182,67 células por paciente, sendo 36,53 por campo.

TABELA 3: Contagem numérica das células epiteliais coradas pela HE por campo microscópico nos pacientes soropositivos para o HIV, portadores do CEC do canal anal. 2008.

Iniciais	Sexo	HE1	HE2	HE3	HE4	HE5	Total
A A S	M	33	25	38	38	43	177
D M S	M	16	23	17	17	25	98
E C S	M	22	13	21	12	27	95
J P S	M	25	25	20	26	20	116
R J L A	M	24	26	25	28	40	143
M L A	M	50	48	76	33	27	234
D A R	M	20	27	24	24	24	119
C A S N	M	16	23	17	17	25	98
F S C	M	70	70	46	50	54	290

\bar{X} contagem de células: 182,67

\bar{X} contagem de células/campo: 36,53

A análise estatística não revelou diferença ($p=0,421$) quando comparamos as contagens das células epiteliais dos pacientes soropositivos e dos soronegativos para o HIV. Utilizamos o teste t de Student nessa análise.

As contagens das CL ativadas dos controles, ou seja, os pacientes submetidos a hemorroidectomia coradas pela técnica imunoistoquímica utilizando o anticorpo anti-CD1A, estão demonstradas na TABELA 4. O valor da última coluna da tabela corresponde ao total das células identificadas nos 20 campos de cada respectivo paciente. A média por campo foi de 1,38 células. A TABELA 5 mostra as contagens das CL dos pacientes soronegativos portadores do CEC do canal anal e a TABELA 6 indica as contagens das CL dos pacientes soropositivos portadores do CEC do canal anal. As médias por campo foram respectivamente, 1,52 e 0,24 células. Nas TABELAS 5 e 6 realizamos o mesmo método de contagem que no grupo controle e o mesmo método de soma.

TABELA 4. Contagem numérica das células de Langerhans/campo microscópico marcadas pelo anticorpo o anti-CD1A nos pacientes do grupo controle submetidos a hemorroidectomia. 2008

Iniciais	Sexo	CD1A 1	CD1A 2	CD1A 3	CD1A 4	CD1A 5	CD1A 6	CD1A 7	CD1A 8	CD1A 9	CD1A 10	CD1A 11	CD1A 12	CD1A 13	CD1A 14	CD1A 15	CD1A 16	CD1A 17	CD1A 18	CD1A 19	CD1A 20	Total	
ENMS	F	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14
JRAB	M	3	0	8	2	2	3	4	2	1	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	2	33
JLLS	M	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	1	7
VMP	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
IKSR	M	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16
MGA	F	5	4	3	4	5	4	0	0	0	0	0	5	4	3	5	0	0	0	4	4	4	50
ELS	F	7	5	6	5	6	6	4	4	4	5	3	3	5	1	0	0	2	2	1	3	72	

\bar{X} contagem de células: 27,71

\bar{X} contagem de células/campo: 1,38

TABELA 5. Contagem numérica das células de Langerhans/campo microscópico marcadas pelo anticorpo anti-CD1A, nos doentes HIV-negativos portadores de CEC de canal anal. 2008.

Iniciais	Sexo	CD1A 1	CD1A 2	CD1A 3	CD1A 4	CD1A 5	CD1A 6	CD1A 7	CD1A 8	CD1A 9	CD1A 10	CD1A 11	CD1A 12	CD1A 13	CD1A 14	CD1A 15	CD1A 16	CD1A 17	CD1A 18	CD1A 19	CD1A 20	Total
ZLM	F	0	1	0	0	1	0	0	1	3	2	5	1	3	3	1	2	1	1	1	1	27
MIA	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VCCC	F	5	2	4	1	3	3	4	2	2	4	1	2	1	2	1	2	1	0	0	0	40
AFS	F	3	2	3	0	2	0	0	0	3	0	1	0	0	2	2	5	1	2	0	3	29
TAC	F	4	1	1	1	1	1	0	1	1	0	4	1	1	1	1	1	0	1	1	0	22
VG	M	3	3	2	5	4	5	3	2	2	7	6	3	4	2	5	4	7	5	2	3	77
MRL	F	1	1	0	2	2	1	0	1	1	2	1	0	6	1	0	1	4	4	2	0	30
ITS	F	1	0	3	1	4	2	2	2	4	2	2	2	2	4	2	3	2	4	6	1	49
DPS	M	1	2	8	0	4	2	1	0	1	1	3	3	0	0	0	5	3	0	0	0	34
LSA	F	2	0	1	0	0	0	4	0	1	5	6	1	3	1	0	0	1	1	1	0	27
MLBS	F	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

\bar{X} contagem de células: 30,54

\bar{X} contagem de células/campo: 1,52

TABELA 6. Contagem numérica das células de Langerhans/campo microscópico marcadas pelo anticorpo anti-CD1A, nos doentes HIV-positivos portadores de CEC de canal anal. 2008.

Iniciais	Sexo	CD1A 1	CD1A 2	CD1A 3	CD1A 4	CD1A 5	CD1A 6	CD1A 7	CD1A 8	CD1A 9	CD1A 10	CD1A 11	CD1A 12	CD1A 13	CD1A 14	CD1A 15	CD1A 16	CD1A 17	CD1A 18	CD1A 19	CD1A 20	Total
AAS	M	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	8
DMS	M	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	2	2	3	13
ECS	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
JPS	M	0	2	2	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	15
RJLA	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
MLA	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
DAR	M	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
CASN	M	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
FSC	M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

\bar{X} contagem de células: 4,88

\bar{X} contagem de células/campo: 0,24

A comparação, entre as contagens das CL dos soronegativos e dos controles, pode ser observada no diagrama de caixa da Figura 3. A dispersão da amostra para os pacientes HIV-negativos está muito concentrada entre o 50° e o 75° percentis. Quando comparada aos controles, constatamos que o seu menor valor foi maior que a mediana desse grupo, ou seja, todos os valores referentes aos pacientes soronegativos, em comparação com os controles, são superiores aos da população sem câncer anal. Além disso, há dois valores extremos nos pacientes HIV-negativos, um igual a zero e outro igual a 77. Todavia, a análise estatística feita com o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis não revelou diferença entre essas distribuições. ($p=0,7511$).

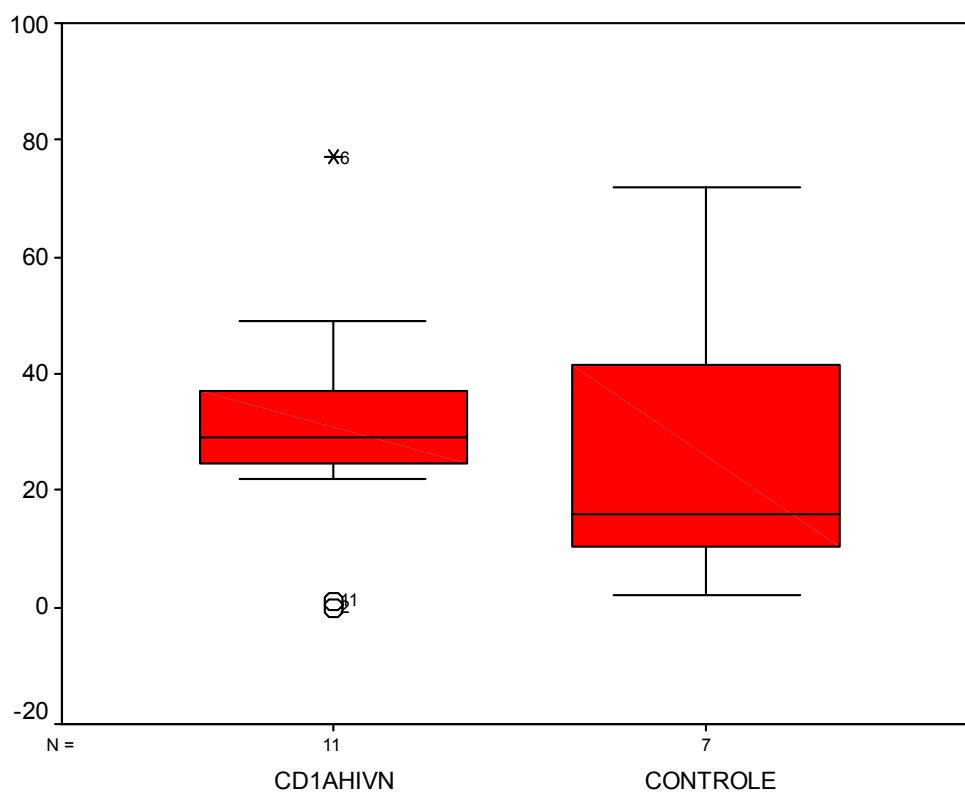


FIGURA 3 – Diagrama de caixa (*boxplot*)– Comparação entre as contagens das células de Langerhans entre pacientes soronegativos para o HIV portadores do CEC do canal anal e o grupo controle

A comparação entre as distribuições do grupo controle e dos pacientes soropositivos, portadores de CEC do canal anal, vista no próximo diagrama de caixa (Figura 4), indica que a amostra para os pacientes HIV-positivo está muito abaixo do 50º percentil, em relação ao grupo controle e seu limite inferior é igual a zero. O valor máximo da distribuição dos doentes é inferior à mediana do grupo controle e sua mediana é próxima de zero.

O teste de Kruskal-Wallis ratificou a disparidade entre as distribuições ($p=0,0145$).

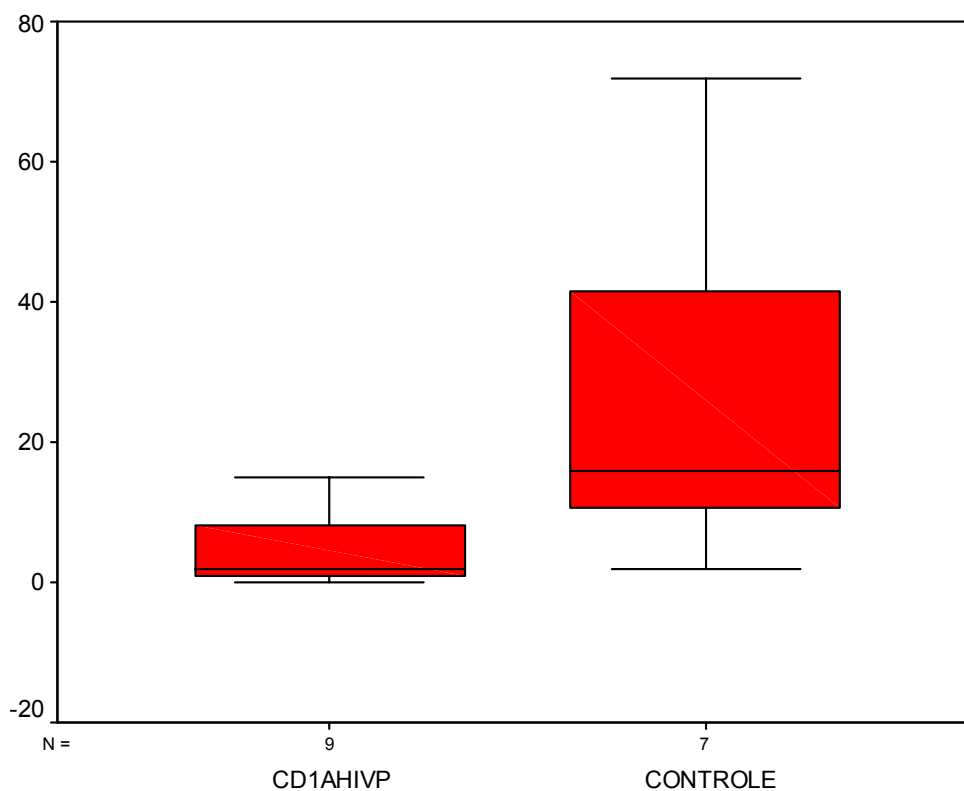


FIGURA 4 – Diagrama de caixa (*boxplot*) – Comparação entre as contagens das células de Langerhans entre pacientes soropositivos portadores do CEC do canal anal e o grupo controle

Quando os grupos de portadores do CEC do canal anal são comparados entre si, na Figura 5, vemos que não há áreas de intersecção entre as distribuições, ou seja, elas são muito diferentes, exceto pelos valores extremos dos pacientes soronegativos. As quantidades de CL ativadas dos pacientes soronegativos e dos positivos, portadores do CEC do canal anal, foram comparadas com o mesmo teste não-paramétrico. O teste mostrou diferença entre os dois grupos ($p=0,0084$).

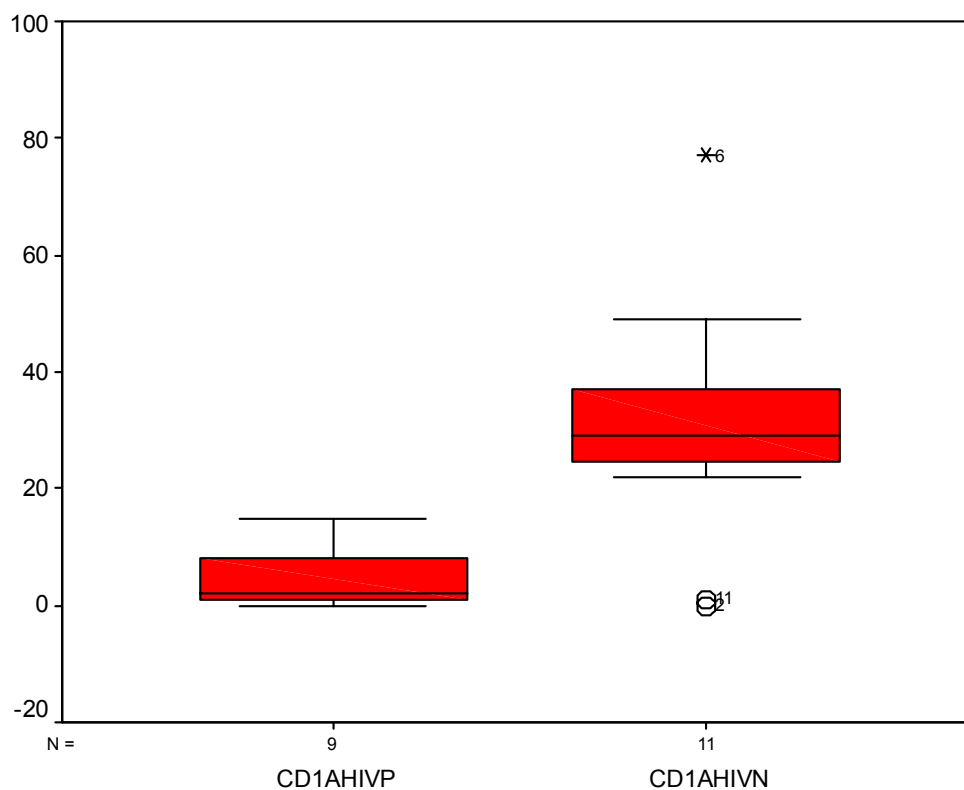


FIGURA 5 – Diagrama de caixa (*boxplot*)– Comparação entre as contagens das células de Langerhans entre portadores de CEC do canal anal, soropositivos e negativos para o HIV.

Por fim, realizamos a mesma análise com teste paramétrico do t de Student. Não houve diferença estatística entre a quantidade das CL ativadas do grupo controle e os pacientes soronegativos com CEC do canal anal ($p=0,795$). Entretanto, o mesmo teste revelou diferença estatística entre os controles e os soropositivos. ($p=0,013$) e entre os portadores do CEC do canal anal, soropositivos e negativos ($p=0,002$). O resultado está demonstrado na TABELA 7.

TABELA 7. Comparação entre as quantidades das células de Langerhans ativadas presentes nos pacientes soropositivos e negativos portadores do CEC do canal anal utilizando o teste t de Student. 2008

	Média	Mediana	Variância
HIV +	4,9	2,0	250,8
HIV -	30,5	29,0	50,7
p-valor	0,002		

5 – DISCUSSÃO

A mudança do perfil epidemiológico do CEC do canal anal já foi constatada por diferentes autores¹⁰, ou seja, há incidência superior deste carcinoma nos pacientes do sexo masculino e portadores do HIV. Nosso estudo evidenciou esse perfil, constatando doentes do sexo masculino com CEC do canal anal soropositivos. Esse fato é decorrente do surgimento da pandemia causada pelo HIV. Observamos doentes mais jovens e do sexo masculino entre os contaminados pelo HIV. Os pacientes infectados pelo HIV apresentam resposta imune inadequada sistêmica e local^{4,24,26}.

O HPV aparenta estar relacionado com a mudança do perfil do acometimento do CEC anal entre os pacientes HIV-positivos⁵⁰, pois a resposta imune local está comprometida nesses pacientes. Esse fato se confirmou quanto notamos que esse tumor é mais freqüente entre as mulheres com CEC do colo de útero⁵¹⁻² e nos portadores de CEC anal que praticam sexo anal receptivo⁴. De fato, a incidência do CEC anal entre homens homossexuais vem aumentando⁷⁻⁸, principalmente entre os soropositivos para o HIV⁹⁻¹⁰ e nas faixas etárias mais jovens¹²⁻¹³.

Os mecanismos moleculares envolvidos na progressão do CEC anal são pouco elucidados, bem como a função da infecção pelo HIV. A perda da heterozigossidade (LOH) é um dos mecanismos responsáveis pela inativação dos genes supressores de tumor⁵³. As mutações nos genes supressores tumorais p53, DCC e APC contribuem para a evolução para CEC anal invasivo em indivíduos imunocompetentes conforme é evidente nos dados atuais. Entre os doentes HIV-positivos, a infecção pelo HPV no canal anal é mais persistente⁵³. Nessa população, a instabilidade dos microssatélites parece ser o fator mais importante de progressão para o carcinoma invasivo, e aparenta ser superior a instabilidade cromossômica⁵⁵. A transformação das células epiteliais humanas, mediadas pelo HPV, tem sido reconhecida como decorrente da transcrição desregulada dos oncogenes virais E6 e E7 nas células em proliferação. A interferência do E6 e do E7, com o ciclo celular, induz a instabilidade genética e produz células com alterações oncogênicas com fenótipo maligno⁵⁵. Eventos genéticos iniciais, durante a carcinogênese cervical, incluem a deleção dos cromossomos 3q, 6q e 10p e são associados a imortalização. Outros eventos podem ocorrer associados a invasão tumoral como: ganhos no cromossomo 3q, perda no 11 e alteração epigenética, como inativação do gene supressor de tumor, o TSLC1⁵⁵. Além disso, observou-se que os tumores dos doentes HIV-negativos apresentaram mais LOH que nos dos soropositivos. LOH nos cromossomos 17p, 18q, 5q, e 11q foram notados em doentes HIV-negativos com CEC anal. Em contraste, as perdas dos alelos em 17p, 5q, e 18q parecem ser

raras em tumores dos indivíduos HIV-positivos⁵⁴. Outros autores observaram ganhos nos cromossomos 1p, 1q, 3q, 8p e 20q, e perdas nos 2q, 7q, 11p, 11q e 15q, que poderiam ativar vários oncogenes⁵⁶. Esses dados sugerem que a imunodepressão pode promover a progressão para o CEC, por um padrão alternativo e que a persistência da infecção pelo HPV no canal anal, desempenhe a função central nesse processo⁵³.

De qualquer forma, a infecção pelo HPV e a subsequente integração do DNA do HPV são necessárias, mas não suficientes para causar a progressão para carcinoma⁵⁶. Embora o HPV de alto risco seja causa necessária para o carcinoma cervical, eventos genéticos adicionais são indispensáveis para a transformação maligna da maioria dos carcinomas anais e de outros sítios⁵⁵. Além disso, há trabalhos que relataram HPVs não oncogênicos provocando NIAs de alto grau em doentes HIV-positivos⁵⁷⁻⁶⁰. Esse fato leva à seguinte reflexão: ou o grau de oncogenicidade não tem tanta importância, e desta maneira, todos os infectados pelo HPV merecem seguimento igual, ou os tipos virais oncogênicos não puderam ser identificados nas amostras analisadas. Mesmo assim, caso o HPV se confirme como agente etiológico para o CEC anal, essa doença poderá ser considerada como sexualmente transmissível⁴. Não pesquisamos os tipos virais dos tumores dos nossos doentes porque isso não mudaria os resultados, nem as conclusões deste estudo.

A proposta radio e quimioterápica proposta por Nigro⁴⁸ está consagrada para o tratamento do CEC do canal anal. Esse esquema modificado⁷ bons resultados e superioridade em relação a amputação do reto, devido à possibilidade da preservação esfínteriana, sem diferenças em relação ao controle local da doença⁶¹.

Todos os pacientes deste estudo foram submetidos ao mesmo esquema terapêutico, com radio e quimioterapia, com o objetivo de controlar localmente a doença⁶². Os quimioterápicos utilizados, 5-fluoracil e Mitomicina-C, potencializam o efeito da radioterapia e diminuem o risco da recidiva local⁶³⁻⁶⁶. Atualmente, alguns estudos sugerem que os pacientes HIV-positivos apresentam pior resposta ao esquema de Nigro, em relação aos HIV-negativos⁶⁷, pois haverá piora da imunodepressão e das suas consequências, na vigência dessa terapêutica. Os pacientes HIV-positivos podem apresentar complicações clínicas e alterações hematológicas, como a pancitopenia, em decorrência desse tratamento. Nossos pacientes não apresentaram complicações decorrentes do esquema radio e quimioterápico.

A análise da literatura mostrou resultados diferentes entre imunodeprimidos e imunocompetentes. Assim, para os imunodeprimidos e imunocompetentes, a incidência de

linfonodos comprometidos foi, respectivamente, de 60% e 17%. As recidivas foram, respectivamente de 75% e 6%. As respostas ao tratamento radioquimioterápico foram respectivamente, de 62% e 85%. A toxicidade do esquema adjuvante, de 80% e 30%. E a sobrevivência, de, 1,4 e 5,3 anos^{10,68,69}. Entretanto, há melhora do prognóstico¹⁰ e redução do número de displasias⁷⁰ com o uso de coquetel de drogas antirretrovirais, pois há melhora do tempo de sobrevida do paciente. Não observamos diferenças na evolução de ambos os grupos dos portadores do CEC anal. De fato, todos os que eram HIV-positivos concluíram o mesmo esquema radioquimioterápico realizado pelos HIV-negativos. Os soropositivos faziam uso do esquema antirretroviral e inibidores de protease, além de apresentarem contagem sérica de linfócitos T CD 4+ superior a 200/ μ L, o que pode ter propiciado a evolução encontrada melhor que a esperada.

Dois dos nossos doentes, foram submetidos à amputação abdominoperineal do reto, por apresentarem doença residual após a radio e quimioterapia. Ambos eram soronegativos no estágio IIIB. Este fato foi descrito na literatura e deve ser realizado quando há doença residual após o tratamento radio e quimioterápico⁷¹⁻⁴. A incidência da operação de resgate na literatura variou de 16 a 30%^{46,75} nos diversos artigos revisados. Na nossa casuística, esse procedimento foi necessário em 20% dos soronegativos e em nenhum dos soropositivos para o HIV. Entretanto, o pequeno número de doentes e os critérios de inclusão no estudo, que incluíram apenas doentes nos estádios II e III, impedem maiores comentários.

Incluimos o grupo controle, porque precisávamos de um padrão próximo à normalidade, para comparar com os resultados encontrados. Desta forma, utilizamos parte da peça oriunda de hemorroidectomias, de doentes soronegativos, para nossa análise. Acreditamos que esse material a contagem de CL seja mais próxima do epitélio normal em relação às outras doenças perianais. A retirada desse material evitou a realização de biopsias em voluntários sem doenças perianais. A média do número de CL dos nossos controles foi de 1,38 por campo, equivalente às encontradas na literatura^{41,74}.

Optamos pelos critérios de inclusão como: o CEC do canal anal em estádios II e III e pacientes soropositivos com contagem de linfócitos T CD4 superior a 200/ μ L. Os critérios de exclusão utilizados foram: o CEC *in situ*, estádios I e IV e os tumores de borda anal. Isso foi realizado para tentar deixar os dois grupos de doentes soropositivos e negativos os mais semelhantes possíveis, uma vez que teríamos as diferenças de sexo e idade, já esperadas e encontradas na literatura³⁶.

Não estudamos o CEC da borda anal porque esse tumor apresenta um comportamento muito semelhante ao de pele, além de apresentar evolução e tratamento distintos, portanto deve ser considerado uma outra entidade².

Realizamos a análise inicial com material corado pelo método hematoxilina-eosina porque confirmaríamos o diagnóstico do CEC do canal anal para o nosso estudo. Não esperávamos encontrar diferença nas contagens de células epiteliais desses dois grupos. O método de contagem, histometria, serviu como estudo piloto para a contagem das CL para as lâminas coradas pelo anticorpo anti-CD1A.

As CL ativadas são as principais apresentadoras de antígeno da pele, e têm a função de defesa contra esses tumores. Resolvemos estudá-las para avaliar a imunidade local. Utilizamos em nosso trabalho a coloração anti-CD1A, porque essa coloração propicia a visualização das CL ativadas⁴⁶, que têm potencial para migração até os linfonodos regionais. Poderíamos também aplicar a coloração anti-CD68. Todavia, ela identifica todas as CL, ativas ou não,^{36,75} sendo método menos específico. Utilizamos a técnica imunistoquímica descrita por Hsu⁴⁹, que possibilitou a marcação do anticorpo anti-CD1A e identificação das CL ativadas.

Não houve diferença estatística entre a quantidade de CL nos portadores do CEC do canal anal soronegativos e no grupo controle. Na figura 3, observamos que a amostra dos soronegativos com CEC anal apresentou mediana superior ao grupo controle, mas não houve diferença estatística entre as distribuições. Esse fato não era esperado porque acreditávamos que a presença da neoplasia estimularia a produção de CL ativadas para realizar a resposta imune. Uma possibilidade para justificar esse fato poderia ser que os pacientes portadores do CEC do canal anal HIV-negativos eram idosos e talvez apresentassem algum grau de imunodeficiência, mas não conseguimos confirmar isso.

A quantidade de CL entre os doentes soropositivos com CEC do canal anal foi inferior a encontrada na amostra representativa da população do nosso trabalho. Esse fato foi confirmado na figura 4 porque a amostra composta pelos soropositivos com CEC anal apresentou sua mediana e sua distribuição próximas do zero. Enquanto que o grupo controle apresentou sua distribuição ao redor do 50º percentil e esse dado foi comprovado pela análise estatística realizada. Isso já era aguardado porque os pacientes soropositivos apresentam diminuição das CL ativadas e resposta imune local comprometida.

Observamos quantidades diferentes de CL ativadas nos infectados pelo HIV, quando comparamos aos soronegativos, nos portadores do CEC do canal anal. Esse fato foi demonstrado na figura 5 que evidenciou a diferença das distribuições e ausência de áreas de intersecção entre elas. Os soropositivos apresentaram quantias inferiores, possivelmente, pela imunidade local comprometida. Esse dado era esperado, pois a neoplasia anal seria um estímulo à produção dessas células e elas deveriam aparecer em maior número para proteger a mucosa anal da transformação carcinomatosa⁴⁶.

Acreditamos que os pacientes HIV-positivos possam apresentar menor quantidade de CL ativas, porque sua ativação e migração para os linfonodos regionais estão inibidas pelo comprometimento da resposta imune local. Essas células não migrarão, portanto não apresentarão os antígenos, diminuindo a quantidade de linfócitos T que infiltrariam o tumor e evitariam sua progressão. Há outro fator relacionado, o complexo de histocompatibilidade, que é usado para mediar as moléculas de CD1A, CD1B, CD1C e CD1D para os linfócitos T⁴⁶.

A literatura mostrou que o mecanismo de funcionamento das CL é incerto. Todavia, sua regulação está diretamente relacionada com a imunidade. A progressão tumoral inibiria a ação das CL, com mediadores, ainda não descritos, mas que predisporiam à formação da displasia. Novos mediadores imunológicos, que estimulem a ativação e a migração das CL, e que causem melhora da resposta imune inata, poderão ser efetivos, no futuro, para prevenção e tratamento desse tipo de carcinoma.

Os doentes HIV-positivos sob terapêutica apresentam melhora da imunidade sistêmica. Apesar disso não há evidências de melhora da imunidade local. Nossos dados mostram diminuição da quantidade de CL nesses pacientes em relação aos soronegativos e aos controles. Mas ainda aguardamos estudos futuros para justificar esse fato.

Pretendemos prosseguir esse estudo, avaliando a presença e a eficácia das citocinas responsáveis pela ativação das CL. Além disso, estudaremos a presença dessas células em portadores crônicos de condilomas acuminados anais, para saber se podem servir como marcadores para recidivas, NIAs de alto grau e câncer anal. Talvez, a pesquisa do CD1A, ou outro método que revele as CL, possa servir para definir aqueles que merecerão maiores cuidados. Acreditamos ainda, que com métodos de seguimento e rastreamento das lesões HPV induzidas, que incluem a citologia oncótica anal e o uso do colposcópio e ácido acético⁷⁶, poderemos detectar e tratar as lesões precursoras do CEC anal, evitando-o.

6 – CONCLUSÃO

Concluimos que os pacientes infectados pelo HIV portadores do CEC do canal anal apresentam menor quantidade de CL ativadas peritumorais quando comparados aos soronegativos e ao epitélio normal. Isso permite inferir que há algum processo de diminuição de imunidade local pericarcinoma nos pacientes HIV-positivos.

7 – ANEXOS

Anexo 1 - Classificação dos carcinomas do canal anal conforme o estágio pelo AJCC em 2001

Tumor

TX	tumor primário não é encontrado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1s	Carcinoma in situ
T1	tumor inferior a 2 cm
T2	tumor maior que 2 cm e menor que 5 cm
T3	tumor maior que 5 cm
T4	tumor de qualquer tamanho que invade órgãos e/ou estruturas adjacentes

Linfonodos

NX	linfonodos regionais não podem ser avaliados ou acessados
N0	ausência de metástase em linfonodos
N1	metástase em linfonodo perirretal
N2	metástase em linfonodo em ilíaco interno unilateral e/ou linfonodo inguinal unilateral
N3	metástase em linfonodo inguinal e perirretal e/ou linfonodo ilíaco interno bilateral e/ou linfonodo inguinal bilateral

Metástase

MX	metástase presente
M0	ausência de metástase
M1	metástase presente

Estádio 0	T1s	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
T3 N0 M0	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estádio IIIB	T4	N1	M0
	Qualquer T	N2	M0
Estádio IV	Qualquer T	N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: AJCC⁴⁷.

Anexo 2 – Protocolo de tratamento radioquimioterápico de Nigro⁷ modificado

RADIOTERAPIA

Dividida em 2 fases:

1ª fase:

Aplicada nos campos tumorais e na drenagem linfática inguinoilíaca com dose total de 30,6 Gy durante 17 dias.

2ª fase:

Aplicada no campo tumoral e margem de segurança com dose total de 23,4 Gy durante 13 dias.

Esse tratamento apresenta dose total de 50,4 Gy. A dose total de radioterapia aplicada nas duas fases deve variar entre 45 e 59 Gy conforme os estudos analisados²⁴.

QUIMIOTERAPIA

Drogas utilizadas são:

5-Fluoracil (5FU): administrado na dose de 1g/m^2 diluído em solução fisiológica a 0,9% durante os cinco primeiros dias de radioterapia em bomba de infusão contínua. Esse esquema se repete nos cinco últimos dias de radioterapia.

Mitomicina-C (MTC): administrada na dose de 10mg/m^2 diluída em solução fisiológica a 0,9% durante o primeiro dia de radioterapia.

Avaliar toxicidade do esquema quimioterápico no decorrer do tratamento. A principal é a pancitopenia.

Anexo 3 – Protocolo de tratamento radioquimioterápico de Nigro⁴⁸ clássico

RADIOTERAPIA

3000 rads aplicados em toda a pelve, cada aplicação de 200 rads.

São divididas em 15 sessões em um período de três semanas. A radioterapia é aplicada de segunda a sexta-feira.

QUIMIOTERAPIA

Drogas utilizadas são:

5-Fluoracil (5FU): administrado na dose de 25mg/kg de peso diluído em solução glicosada a 5% durante os cinco primeiros dias de radioterapia em bomba de infusão contínua.

Mitomicina-C (MTC): administrada na dose de 0,5mg/kg diluída em solução fisiológica a 0,9% durante o primeiro dia de radioterapia.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 1999. *CA Cancer clin.* 1999;49:8-31,1.
2. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. Malignant tumors of the canal anal: the spectrum of disease, treatment and outcomes. *Cancer.* 1999;85:1686-93.
3. Minsky BD, Hoffman JP, Kelsen DP. Cancer of the anal region. In de Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles & practice of oncology.* 6th Edition. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001. p. 1319-42.
4. Gervaz P, Allal AS, Villiger P, Bühler L, Morel P. Squamous cell carcinoma of the anus: another sexually transmitted disease. *Swiss Med Wkly.* 2003;133:353-9.
5. Chauveinc L, Buthaud X, Falcou MC, Mosseri V, De la Rochefordière A, Pierga JY *et al.* Anal canal cancer treatment: practical limitations of routine prescription of concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Br J Cancer.* 2003;89:2057-61.
6. Stearns MW Jr, Urmacher C, Sternberg SS, Woodruff J, Attiyeh F. Cancer of the anal canal. *Curr Probl Cancer* 1980;4:1-44.
7. Esiashvili N, Landry J, Matthews RH. Carcinoma of the anus: strategies in management. *Oncologist.* 2002;7:188-99.
8. Breese PL, Judson FN, Penley KA, Douglas JM Jr. Anal human papillomavirus infection among homosexual and bisexual men: prevalence of type-specific infection and association with human immunodeficiency virus. *Sex Transm Dis* 1995;22:7-14.
9. Dallan LAP, Cruz SHA, Rosa DL, Bin FC, Nadal SR, Capelhuchnik P *et al.* Avaliação dos resultados do tratamento de 14 doentes de CEC anal. *Rev bras Coloproct,* 2005; 26(1): 34-40

10. Vatra B, Sobhani I, Aparicio T, Girard PM, Puy Montbrun TD, Housset M *et al.* Anal canal squamous-cell carcinomas in HIV positive patients: clinical features, treatments and prognosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26:150-6.
11. Arany I, Evans T, Tyring SK. Tissue specific HPV expression and downregulation of local immune responses in condylomas from HIV seropositive individuals. *Sex Transm Infect* 1998;74:349-353.
12. Modesto VL, Gottesman L. Sexually transmitted diseases and anal manifestations of AIDS. *Surg Clin North Am.* 1994;74:1433-64.
13. Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, Darragh TM, Jay N, Powell K *et al.* Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:173-8.
14. Stadler RF, Gregorcyk SG, Euhus DM, Place RJ, Huber PJ, Simmang CL. Outcome of HIV-infected patients with invasive squamous-cell carcinoma of the anal canal in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1305-9.
15. Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. *J Am Osteopath Assoc.* 2006;106(3 Suppl 1):S2-8.
16. Wiley D, Masongsong E. Human papillomavirus: the burden of infection. *Obstet Gynecol Surv.* 2006 ;61(6 Suppl 1):13-14.
17. Tovar JM, Bazaldua OV, Vargas L, Reile E. Human papillomavirus, cervical cancer, and the vaccines. *Postgrad Med.* 2008 Jul;120(2):79-84.
18. Goncalves MAG, Soares EG, Fernandes APM, Fonseca BAL, Bettini JSR, Simoes RTS *et al.* Langerhans' cell count and HLA class II profile in cervical intraepithelial neoplasia in

- the presence or absence of HIV infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:221-7.
19. Ho L, Chan SY, Chow V, Chong T, Tay SK, Villa LL *et al*. Sequence variants of human papillomavirus type 16 in clinical samples permit verification and extension of epidemiological studies and construction of a phylogenetic tree. *J Clin Microbiol* 1991;29:1765-72.
 20. Venturoli S, Zerbini M, La Placa M Jr, D'Antuono A, Negosanti M, Gentilomi G *et al*. Evaluation of immunoassays for the detection and typing of PCR amplified human papillomavirus DNA. *J Clin Pathol* 1998;51:143-8.
 21. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJC, Sørensen P, Meijer CJLM, Walboomers JMM *et al*. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res.* 1999;59:753-7.
 22. Longacre TA, Kong CS, Welton ML. Diagnostic problems in anal pathology. *Adv Anat Pathol.* 2008;15:263-78.
 23. Palefsky J. Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2008;5:78-85.
 24. Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ, Levien DH, Hyman NH, Buie WD *et al*. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2008;51:2-9.
 25. Berry JM, Palefsky JM, Welton ML. Anal cancer and its precursors in HIV-positive patients: perspectives and management. *Surg Oncol Clin N Am* 2004;13:355-73.
 26. Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, Waltzman R, Penzer J, Maisonet OG *et al*. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2007; 51(1): 73-81

27. Berretta M, Cinelli R, Martellotta F, Spina M, Vaccher E, Tirelli U. Therapeutic approaches to AIDS-related malignancies. *Oncogene* 2003;22:6646-59.
28. Nadal SR, Manzione CR. Infecção perianal recidivante pelo Papilomavirus humano. *Rev Assoc Med Bras* 2001;47:278-9.
29. Place RJ, Huber PJ, Simmang CL. Anorectal lymphoma and AIDS: an outcome analysis. *J Surg Oncol* 2000;73(1):1-4.
30. 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;28:422-8.
31. Andrews DM, Andoniou CE, Scalzo AA, van Dommelen SL, Wallace ME, Smyth MJ *et al.* Cross-talk between dendritic cells and natural killer cells in viral infection. *Mol Immunol* 2005;42(4):547-55.
32. Cumberbatch M, Dearman RJ, Groves RW, Antonopoulos C, Kimber I. Differential regulation of epidermal Langerhans cell migration by interleukins (IL)-1 α and IL-1 β during irritant- and allergen-induced cutaneous immune responses. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;182(2):126-35.
33. Kalinski P, Giermasz A, Nakamura Y, Basse P, Storkus WJ, Kirkwood JM *et al.* Helper role of NK cells during the induction of anticancer responses by dendritic cells. *Mol Immunol* 2005;42(4):535-9.
34. Lucas AD, Halliday GM. Progressor but not regressor skin tumours inhibit Langerhans' cell migration from epidermis to local lymph nodes. *Immunology* 1999;97(1):130-7.

35. Bergfelt L. Langerhans cells, immunomodulation and skin lesions. A quantitative, morphological and clinical study. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1993;180:1-37.
36. Nadal SR, Calore EE, Cruz SHA, Horta SHC, Manzione CR, Fang CB *et al.* Comparação das contagens das células de Langerhans de tecidos contendo carcinoma anal em doentes com e sem infecção pelo HIV. *Rev bras Coloproct* 2006; 26(3): 269-74.
37. Friedman HB, Saah AJ, Sherman ME, Busseniers AE, Blackwelder WC, Kaslow RA *et al.* Human papillomavirus, anal squamous intraepithelial lesions, and human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. *J Infect Dis* 1998;178:45-52.
38. Lim ST, Levine AM. Non-AIDS-Defining Cancers and HIV Infection. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7(3):227-234.
39. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A *et al.* Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:425-32.
40. Zanier K, Charbonnier S, Baltzinger M, Nominé Y, Altschuh D, Travé G. Kinetic analysis of the interactions of human papillomavirus E6 oncoproteins with the ubiquitin ligase E6AP using surface plasmon resonance. *J Mol Biol* 2005;349:401-12.
41. Sobhani I, Walker F, Aparicio T, Abramowitz L, Henin D, Cremieux AC *et al.* Effect of anal epidermoid cancer-related viruses on the dendritic (Langerhans') cells of the human anal mucosa. *Clin Cancer Res* 2002;8:2862-9.
42. Varnai AD, Bollmann M, Griefingholt H, Speich N, Schmitt C, Bollmann R *et al.* HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN) Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(2):135-42.

43. Dabić MM, Hlupić L, Babić D, Jukić S, Seiwerth S. Comparison of polymerase chain reaction and catalyzed signal amplification in situ hybridization methods for human papillomavirus detection in paraffin-embedded cervical preneoplastic and neoplastic lesions. *Arch Med Res* 2004;35:511-6.
44. Weber F, Byrne SN, Le S, Brown DA, Breit SN, Scolyer RA *et al*. Transforming growth factor- β_1 immobilises dendritic cells within skin tumours and facilitates tumour escape from the immune system. *Cancer Immunol Immunother* 2005;54:898-906.
45. Miyagi J, Kinjo T, Tshako K, Higa M, Iwamasa T, Kamada Y *et al*. Extremely high Langerhans cell infiltration contributes to the favourable prognosis of HPV-infected squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Histopathology* 2001;38(4):355-67.
46. Peña-Cruz V, Ito S, Dascher CC, Brenner MB, Sugita M. Epidermal Langerhans cells efficiently mediate CD1a-dependent presentation of microbial lipid antigens to T cells. *J Invest Dermatol* 2003; 121(3): 517–521.
47. American Joint Committee on Cancer. Anal Cancer. In Greene FL, Page DL, Fleming ID *et al*, editors. *AJCC cancer staging manual*. New York, NY. Springer-Verlag; 2001. p.139.
48. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354-6.
49. Hsu SM, Raine L, Fanger H. The use of antiavidin antibody and avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase technics. *Am J Clin Pathol* 1981; 75(6): 816-21.
50. Goldstone SE, Winckler 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 surgical practice. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:690-8.

51. Adams V, Moll C, Schmid M, Rodrigues C, Moos R, Briner J. Detection and typing of human papillomavirus in biopsy and cytological specimens by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis: a method suitable for semiautomation. *J Med Virol* 1996;48:161-70.
52. Crook T, Vousden KH. Properties of p53 mutations detected in primary and secondary cervical cancers suggest mechanisms of metastasis and involvement of environmental carcinogens. *EMBO J* 1992;11(11):3935-40.
53. Gervaz P, Hahnloser D, Wolff BG, Anderson SA, Cunningham J, Beart RW Jr *et al.* Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus: a comparison of HIV-positive and HIV-negative patients. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1024-30.
54. Gervaz P, Hirschel B, Morel P. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus. *Br J Surg* 2006;93(5):531-8.
55. Steenbergen RDM, de Wilde J, Wilting SM, Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol* 2005;32 (Suppl 1):25-33.
56. Gagne SE, Jensen R, Polvi A, Da Costa M, Ginzinger D, Efird JT *et al.* High-resolution analysis of genomic alterations and human papillomavirus integration in anal intraepithelial neoplasia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:182-9.
57. Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV-positive patients. *Dis Colon Rectum* 2003;46(10):1358-65.
58. Arany I, Yen A, Tyring SK. p53, WAF1/CIP1 and mdm² expression in skin lesions associated with human papillomavirus and human immunodeficiency virus. *Anticancer Res* 1997;17(2B):1281-5.

59. Cappiello G, Garbuglia AR, Salvi R, Rezza G, Giuliani M, Pezzotti P *et al.* HIV infection increases the risk of squamous intra-epithelial lesions in women with HPV infection: an analysis of HPV genotypes. *Int J Cancer* 1997;72(6):982-6.
60. Schlecht NF, Platt RW, Negassa A, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A *et al.* Modeling the time dependence of the association between human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions. *Am J Epidemiol* 2003;158(9):878-86.
61. Ghouti L, Houvenaeghel G, Moutadier V, Giovannini M, Magnin V, Lelong B *et al.* Salvage abdominoperineal resection after failure of conservative treatment in anal epidermoid cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(1):16-22
62. Cleator S, Fife K, Nelson M, Gazzard B, Phillips R, Bower M. Treatment of HIV-associated invasive anal cancer with combined chemoradiation. *Eur J Cancer* 2000;36(6):754-8.
63. Ferrigno R, Nakamura RA, Novaes PES, Pellizzon ACA, Maia MAC, Fogarolli RC *et al.* Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1136-42.
64. Martenson JA, Lipsitz SR, Wagner H Jr, Kaplan EH, Otteman LA, Schuchter LM *et al.* Initial results of a phase II trial of high dose radiation therapy, 5-fluorouracil, and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): an eastern cooperative oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35(4):745-9
65. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342(11):792-800.

66. Valentini V, Mantello G, Luzi S, Macchia G, Manfrida S, Smaniotto D. Cancer of the anal canal and local control. *Rays* 1998;23(3):586-94.
67. Kim JH, Sarani B, Orkin BA, Young HA, White J, Tannebaum I *et al.* HIV-positive patients with anal carcinoma have poorer treatment tolerance and outcome than HIV-negative patients. *Dis Colon Rectum* 2001;44(10):1496-502.
68. Place RJ, Gregorcyk SG, Huber PJ, Simmang CL. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(4):506-512.
69. Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F *et al.* Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology* 2001;120(4):857-66.
70. Martin F, Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex Transm Infect* 2001;77(5):327-31.
71. Faynsod M, Vargas HI, Tolmos J, Udani VM, Dave S, Arnell T *et al.* Patterns of recurrence in anal canal carcinoma. *Arch Surg* 2000;135(9):1090-5.
72. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg* 2002;89(11):1425-9.
73. Pocard M, Tiret E, Nugent K, Dehni N, Parc R. Results of salvage abdominoperineal resection for anal canal cancer after radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 1998;41(12):1488-93.
74. Sobhani I, Walker F, Roudot-Thoraval F, Abramowitz L, Johanet H, Hénin D *et al.* Anal carcinoma: incidence and effect of cumulative infections. *AIDS* 2004;18(11):1561-9.

75. Grabenbauer GG, Lahmer G, Distel L, Niedobitek G. Tumor-infiltrating cytotoxic T cells but not regulatory T cells predict outcome in anal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12(11): 3355-60.

76. Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 2008;51(6):829-37.

9 – RESUMO

Fatores imunológicos locais do carcinoma de canal anal em doentes HIV-positivos.

Autora: Sylvia Heloisa Arantes Cruz

Dissertação de Mestrado, 2008

Estudamos as células de Langerhans (CL) ativadas, para avaliar a resposta imunológica local, nos pacientes portadores de CEC do canal anal, soropositivos e negativos para o HIV. O CEC anal era mais freqüente em pacientes no sexo feminino na 6ª e 7ª décadas de vida até a década de 80. Com o advento da infecção pelo HIV observou-se também a freqüente em homens jovens na 3ª década de vida. As CL são apresentadoras de antígeno na pele e conferem a resposta imune cutânea. O objetivo do nosso trabalho foi estudar a quantidade de CL ativadas, em pacientes portadores de CEC do canal anal HIV-positivos. Avaliamos 20 doentes, sendo 11 soronegativos e 9 soropositivos. Todos os doentes apresentavam CEC do canal anal, estádios II e IIIb e foram submetidos ao esquema a radioquimioterápico. Realizamos estudo com a coloração imunoistoquímica anti-CD1A para avaliar as CL ativadas. Utilizamos as lâminas coradas para o método de histometria e contamos em 20 campos diferentes na camada basal da lâmina própria, onde era evidente a disseminação tumoral. Fizemos um grupo controle composto por sete pacientes e contamos as CL ativadas marcadas pelo anti-CD1A pelo mesmo método de histometria já descrito. O CEC do canal anal foi mais freqüente, em nosso trabalho, em mulheres soronegativas e em homens soropositivos e sendo que estes últimos foram mais jovens. A quantidade de CL ativadas foi superior nos pacientes portadores de CEC do canal anal soronegativos, em relação aos soropositivos. Essa quantidade foi superior no grupo controle em relação ao grupo composto por pacientes soropositivos portadores de CEC do canal anal. Não houve diferença estatística entre o grupo controle e os pacientes soronegativos com CEC do canal anal. Concluimos que o CEC do canal anal nos pacientes HIV-positivos apresenta uma quantidade de CL ativadas inferior aos HIV-negativos e ao epitélio normal, desta forma há algum processo de diminuição da imunidade local peritumoral pericarcinoma nos pacientes HIV-positivos.

UNITERMOS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Carcinoma de células escamosas, canal anal, HIV, células de Langerhans

10 – *SUMMARY*

Local immune factors in squamous-cell carcinoma in HIV-positive patients

Author: Sylvia Heloisa Arantes Cruz

Master of Science degree dissertation, 2008

Langerhans cells (LC) evaluating the local immune response in patients with anal squamous-cell carcinoma (ASCC) HIV-positive and negative were studied. The ASSC was very common in among sixty and seventy year-old women until 1980, when the HIV infection showed an increasing frequency of ASSC in young men. LC are the major antigen-presenting cells in skin, thus representing an integral part of the cutaneous immune response. The aim of this research was to explain the differences between LC counts comparing HIV- positive and negative patients with ASSC. 20 patients were evaluated, 9 HIV-positive and 11 HIV-negative. The treatment for carcinoma was similar in both groups and all the patients were in stages II and IIIb. Biopsies of ASSC, before the Nigro treatment, in paraffin blocks cross sections were stained by the anti-CD1A antibody. LC counts was performed histometrically in 20 different sites, at baseline where the tumor was present, and then compared to the biopsy materials of HIV-negative patients without ASSC (control group). This group was also stained by anti-CD1A and counted histometrically for activated LC. ASSC was found in HIV-negative older women and in HIV-positive younger men. LC were increased in ASSC HIV-negative in comparison to ASSC HIV-positive patients. LC were more numerous in the control group than ASSC HIV-positive patients. There was no statistical difference between the control group and ASSC HIV-negative patients. In conclusion, it was found a lower amount of activated LC in ASSC HIV-positive patients, suggesting a worsening local immune response.

KEY WORDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome, anal canal, Carcinoma, Squamous cell, HIV, Langerhans cells

11 - APÊNDICES



IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
 Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112 Santa Cecília CEP 01277900 São Paulo -SP
 PABX (11) 21767000 Ramais:57102/5502 - Fax- 2176.7041 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

São Paulo, 22 de novembro de 2006.

Projeto nº 371/06
 Informe este número para
 identificar seu projeto no CEP

Ilmo.(a).Sr.(a).

Dr. (a) Sylvia Heloisa Arantes Cruz
 Departamento de Cirurgia

O Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMSP, em reunião ordinária, dia **27/09/2006** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa: **“Avaliação dos fatores imunológicos locais do carcinoma anal comparando doentes HIV-Positivo e negativo”**, emitiu parecer inicial em pendência e nesta data enquadrando-o na seguinte categoria:

- Aprovado (inclusive o TCLE);**
- Com pendências** (há modificações ou informações relevantes a serem atendidas em 60 dias. Enviar as alterações em duas cópias);
- Retirado**, (por não ser reapresentado no prazo determinado);
- Não aprovado: e**
- Aprovado** (inclusive TCLE -Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – MS -CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias. **Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.**



Prof. Dr. Daniel R. Muñoz

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
 ISCMSP



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS
DIRETORIA DE DIVISÃO CIENTÍFICA
SERVIÇO DE ENSINO E PESQUISA

DIVISÃO CIENTÍFICA

PROTOCOLO DE PESQUISA Nº 49/05

TÍTULO: "AVALIAÇÃO DOS FATORES IMUNOLÓGICOS LOCAIS DO CARCINOMA ANAL COMPARANDO DOENTES HIV-POSITIVOS E NEGATIVOS"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: SIDNEY ROBERTO NADAL

COLABORADORES: EDENILSON EDUARDO CALORE

AUTORIZAÇÃO PARA INÍCIO DO ESTUDO

Devidamente aprovado pela Comissão Científica, Comitê de Ética em Pesquisa e Diretoria Técnica de Departamento deste Instituto, o protocolo de pesquisa acima está **AUTORIZADO** para ter início. Registre-se. Comunique-se.

São Paulo, 07 de dezembro de 2005.

Profa. Dra. Luiza Helena F. R. Carvalho
Chefe da Seção de Pesquisas e Trabalhos Científicos

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)