



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

ALLANA GABRIELLY MACIEL FIGUEIREDO

**EFICÁCIA DO USO DO IMIQUIMOD NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS
INTRAEPITELIAIS ANAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR - BA

2024

ALLANA GABRIELLY MACIEL FIGUEIREDO

**EFICÁCIA DO USO DO IMIQUIMOD NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS
INTRAEPITELIAIS ANAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto de pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no componente Metodologia da Pesquisa (MP).

Orientadora: Glícia Estevam de Abreu

SALVADOR

2024

AGRADECIMENTO

Gostaria de expressar minha mais profunda gratidão a todas as pessoas que tornaram possível a realização deste trabalho. Em primeiro lugar, quero agradecer a Deus, cuja orientação e apoio constantes foram a luz que me guiou durante todo este processo.

Aos meus queridos pais, Artur e Rosenildes, meu eterno agradecimento por todo incentivo, apoio, amor e sacrifícios ao longo de minha vida e especialmente durante este desafio acadêmico. Vocês me ensinaram a importância da dedicação e perseverança, valores esses refletidos neste trabalho. Aos meus amados irmãos, Nestor e Arthur, agradeço por estarem sempre presente, oferecendo incentivo mesmo nos momentos mais desafiadores.

Ao meu amado namorado, Humberto, sou imensamente grata pela paciência, compreensão e apoio ao longo desta jornada. Suas palavras de encorajamento, seu apoio emocional, seu amor e seu comprometimento com meu sucesso foram verdadeiros pilares nos momentos de dúvida e dificuldade.

Dedico um agradecimento especial a minha orientadora, Dra. Glicia de Abreu, sem sua orientação, apoio incansável e comprometimento, este trabalho não teria sido possível. Sua sabedoria, paciência e incentivo me impulsionou para melhores resultados. Desde o início, você acreditou em meu potencial e me guiou muita dedicação.

Agradeço também as minhas amigas Daniela, Marina, Damares, Andressa, Beatriz e Gabrielle cujo apoio e companheirismo são fundamentais para minha jornada acadêmica. Que continuemos compartilhando momentos de sucesso e apoio mútuo, mesmo além dos corredores da faculdade.

Por fim, quero expressar minha gratidão a todas as outras pessoas que contribuíram de alguma forma para este trabalho. Este trabalho não teria sido possível sem o apoio e encorajamento de todas essas pessoas

RESUMO

Introdução: Com a crescente incidência de Neoplasia Intraepitelial Anal (NIA), especialmente entre o grupo de risco, como imunossuprimidos e homoafetivos, torna-se crucial estabelecer protocolos de tratamento eficazes. A NIA é uma lesão precursora do câncer anal de células escamosas (SCC), com apresentações clínicas variadas. O Papilomavírus Humano (HPV), especialmente os de alto grau oncológico- HPV16 e HPV18, desempenham um papel crucial no desenvolvimento de NIAS de alto grau (HSIL) e baixo grau (LSIL), contribuindo para o surgimento de SCC anal, especialmente se não tratada de maneira correta. O tratamento para NIA é diverso e pode incluir o uso de medicamentos tópicos como o Imiquimod, variando conforme as características das lesões e as preferências do paciente. Estudos sobre o Imiquimod estão em andamento para entender melhor sua eficácia no tratamento da NIA, visando melhorar as estratégias terapêuticas em resposta ao aumento da incidência de câncer anal. **Objetivo:** Avaliar o uso do Imiquimod e sua eficácia no tratamento de pacientes com NIA, observando sua resolatividade histológica e recidiva. **Métodos:** O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura através da estratégia PICO, elaborada a partir do protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Foi realizado uma busca de dados nas plataformas *PUBMED/MEDLINE, Embase, Scielo, Central, Lilacs e Google Scholar*, por meio da elaboração de descritores booleanos atinentes com o tema da pesquisa. Foram avaliados ensaios clínicos randomizados em inglês e português. Foram excluídos artigos que não se referiam ao tratamento com imiquimod, revisões sistemáticas, estudos em duplicata, ensaios clínicos não randomizados, relatos de caso e fora da data de publicação estimada. **Resultados:** Os artigos selecionados reúnem uma amostra de 201 pacientes. A abordagem com imiquimod foi realizada em 82 (40,80%) pacientes. Por sua vez, 119 (59,20%) pacientes foram submetidos a outras abordagens que não seja imiquimod, de modo que 26 pacientes receberam placebo, 48 obtiveram o tratamento com flourocil e 46 foram tratados com eletrocautério. O imiquimod foi associado a um resultado positivo, combinando aqueles que compensaram e aqueles que rebaixaram comparado ao grupo placebo. Já a comparação das taxas de resposta completa na população mostrou que o eletrocautério não foi significativamente melhor que o imiquimod. Em relação aos efeitos colaterais, os sintomas semelhantes aos da gripe e a fadiga foram mais frequentes no grupo do imiquimod. **Conclusão:** O tratamento com Imiquimod para NIA apresenta resultados satisfatórios na regressão do grau de agressividade e tamanho da lesão. No entanto, a superioridade do Imiquimod em relação a outras abordagens terapêuticas, como o eletrocautério, não pode ser definitivamente estabelecida. Além disso, a generalização dos resultados é limitada devido à exclusão de estudos em mulheres e outras populações.

Palavras-chave: neoplasia intraepitelial anal, imiquimod, papilomavírus humano, carcinoma de células escamosas de canal anal, eletrocautério.

ABSTRACT

Introduction: With the increasing incidence of Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN), especially among the risk group, such as immunosuppressed and same-sex individuals, it is crucial to establish effective treatment protocols. AIN is a precursor lesion of anal squamous cell cancer (SCC), with varied clinical presentations. The Human Papillomavirus (HPV), especially the high-grade oncological ones - HPV16 and HPV18, play a crucial role in the development of high-grade anal intraepithelial neoplasia (HSIL) and low-grade (LSIL), contributing to the emergence of anal SCC, especially if not handled correctly. Treatment for AIN is diverse and may include the use of topical medications such as Imiquimod, varying according to the characteristics of the lesions and the patient's preferences. Studies on Imiquimod are ongoing to better understand its effectiveness in treating AIN, aiming to improve therapeutic strategies in response to the increasing incidence of anal cancer. **Objective:** To evaluate the use of Imiquimod and its effectiveness in the treatment of patients with AIN, observing its histological resolution and recurrence. **Methods:** The present study is a systematic review of the literature using the PICO strategy, developed based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) protocol. A data search was carried out on the PUBMED/MEDLINE, Embase, Scielo, Central, Lilacs and Google Scholar platforms, through the creation of Boolean descriptors related to the research topic. Randomized clinical trials in English and Portuguese were evaluated. Articles that did not refer to treatment with imiquimod, systematic reviews, duplicate studies, non-randomized clinical trials, case reports and those outside the estimated publication date were excluded. **Results:** The selected articles bring together a sample of 201 patients. The imiquimod approach was performed in 82 (40.80%) patients. In turn, 119 (59.20%) patients underwent approaches other than imiquimod, so that 26 patients received placebo, 48 received treatment with fluorouracil and 46 were treated with electrocautery. Imiquimod was associated with a positive outcome, combining those who cleared and those who downgraded compared to the placebo group. The comparison of complete response rates in the population showed that electrocautery was not significantly better than imiquimod. Regarding side effects, flu-like symptoms and fatigue were more frequent in the imiquimod group. **Conclusion:** Treatment with Imiquimod for AIN presents satisfactory results in the regression of the degree of aggressiveness and size of the lesion. However, the superiority of Imiquimod over other therapeutic approaches, such as electrocautery, cannot be definitively established. Furthermore, the generalizability of the results is limited due to the exclusion of studies in women and other populations.

Keywords: anal intraepithelial neoplasia, imiquimod, human papillomavirus, anal canal squamous cell carcinoma, electrocautery.

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

Figura 1 - Estruturas do Canal Anal.....	13
Figura 2- Estadiamento do carcinoma espinocelular do canal anal.....	15
Figura 3-Grupos de Risco para carcinoma de células escamosas do ânus.....	16
Figura 4: Rastreamento do canal anal.....	18
Figura 5: Mecanismo de ação do Imiquimod dependente de TLR7.....	19
Figura 6- Fluxograma prisma.....	26
Tabela 1- Características Gerais dos artigos selecionados.....	28
Tabela 2- Características gerais dos pacientes.....	29
Quadro 1- Características Gerais dos Estudos Selecionados.....	30
Tabela 3- Características metodológicas específicas dos estudos	33
Tabela 4- Resposta ao tratamento com IMIQUIMOD.....	36
Quadro 2 – Avaliação do Risco de Viés de estudos com o uso de Imiquimod para o tratamento de Neoplasia Intraepitelial Anal.....	37

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVOS.....	9
2.1 Geral.....	10
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
3.1 História do HPV	11
3.2 Neoplasia intraepitelial anal de baixo e alto grau	12
3.3 Câncer Anal	13
3.4 Rastreamento do câncer de ânus	15
3.5 Imiquimod	18
4.MÉTODOS	21
4.1. Desenho do Estudo	21
4.2. Estratégia de Busca.....	21
4.3. Critério de Elegibilidade	22
4.4 Identificação e Seleção dos Estudos.....	22
4.5 Extração de Dados	22
4.6 Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Viés.....	23
4.7. Situação Ética da Revisão	24
5.RESULTADOS	25
5.1 Identificação e seleção dos estudos	25
5.2 Características gerais dos estudos analisados	26
5.3 Características metodológicas específicas.....	31
5.4 Principais resultados dos estudos.....	34
5.5 Efeitos colaterais.....	37
5.6 Avaliação do Risco de Viés dos estudos selecionados	37
6.DISSCUSSÃO.....	38
7. CONCLUSÃO	41
8. REFERÊNCIAS	42

1. INTRODUÇÃO

A neoplasia intraepitelial anal (NIA) é uma condição que vem aumentando sua incidência nas últimas décadas¹, sendo mais frequente nos chamados grupos de riscos, dentre eles: pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), imunossuprimidos, pacientes afetados por doenças relacionadas ao papilomavírus humano (HPV), como câncer de colo uterino, câncer anorretal ou condilomas anais^{1,2}. Até os dias de hoje, os fatores exatos que levam a progressão agressiva das lesões dos pacientes afetados são desconhecidas³.

Conceituando, a NIA é considerada uma lesão pré-maligna, geralmente ocasionada pelo HPV, que pode evoluir para câncer anal de células escamosas caso a gravidade das lesões progrida, evoluindo de neoplasia intraepitelial de baixo grau (LSIL) para neoplasia intraepitelial de alto grau (HSIL), também conhecida como carcinoma in situ. As lesões observadas, com o anuscópio, nesse tipo de neoplasia são heterogêneas e sua apresentação pode variar, podendo existir como papilomas, placas, pápulas ou lesões eczematosas, comumente se apresenta como verrugas perianais ou anais, mas também pode se apresentar como eritema inespecífico ou ser até clinicamente inaparente⁴. Microscopicamente, as alterações do epitélio na NIA são caracterizadas por aumento da celularidade, nucleomegalia, pleomorfismo, aumento da proporção núcleo-citoplasma, bordas nucleares irregulares e cromatina densa⁵.

A infecção pelo HPV é uma das infecções virais de transmissão sexual mais frequentes no mundo⁶. Vale ressaltar que a NIA está correlacionada a essa infecção, visto que ela é consequência da infecção crônica pelo HPV, principalmente os genótipos de alto grau oncogênico - HPV16 e HPV18⁷, na região perianal. Portanto, o HPV é considerado um dos agentes oncogênicos mais importante que afetam os seres humanos⁶.

Apesar do carcinoma de células escamosas (SCC) do canal anal ser considerado raro na população em geral, sua incidência vem aumentando nos

últimos anos, principalmente entre a população de risco, ou seja, aumenta com a idade, tabagismo e imunossupressão, como em casos de HIV ou de transplantes, tais como hepático ou renal⁸. Ademais, estudos tornaram evidente a existência de paralelos entre os carcinomas escamosos anal e genital, já que ambas estão correlacionadas com a infecção pelo HPV e neoplasias intraepiteliais^{3,9,10}.

Dessa forma, surge a necessidade de tratamento das lesões intraepiteliais anais para que essas não progridam para o SCC. Apesar de não haver um tratamento padrão, a decisão de tratamento deve se basear na histologia das biópsias feitas com a anoscopia de alta resolução. Nesse contexto, as opções de tratamento para NIA são tópicos, ablativos ou cirúrgicos¹¹. A escolha do tratamento é determinada por diversos fatores como: características, tamanho, distribuição e número de lesões, bem como pela idade do paciente, preferência, comorbidades existentes e probabilidade de adesão¹².

Dentre as opções tópicos, tem-se o Imiquimod que possui atividade antiviral e antitumoral que, através de um mecanismo imunomodulador, ativa os receptores de células dendríticas, induzindo o recrutamento de células pro-inflamatórias que ativa as respostas do sistema imune celular bem como humoral⁵. O tratamento com Imiquimod é focado em tratar as HSIL potencialmente pré-cancerosas para evitar o risco de progressão para o SCC¹³

Portanto, apesar do carcinoma de células escamosas do canal anal ser considerada uma lesão de malignidade rara, tem-se observado uma incidência crescente. Dessa forma, um estudo de revisão sistemática sobre o uso do Imiquimod para o tratamento de NIAs, lesões precursoras de SCC, fornecerá informações importantes sobre a eficácia desse medicamento. Assim, torna-se imprescindível estudos acerca dessa temática com intuito de melhorar as estratégias terapêuticas.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar o uso do Imiquimod e sua eficácia no tratamento de pacientes com Neoplasia Intraepitelial Anal, observando sua resolutividade histológica e recidiva.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 História do HPV

O papiloma vírus humano (HPV) é um vírus de DNA que infecta a mucosa genital e possui grande poder oncogênico, sendo relacionado ao risco aumentado de neoplasias intraepiteliais e cânceres¹⁴. Sendo uma das Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST's) de grande prevalência mundial, o acometimento anal pelo HPV é considerado comum¹⁵. Estima-se que cerca da metade das pessoas com vida sexual ativa terá contato com o HPV em algum momento e, entre as mulheres, essa interação aconteça em 80% delas até os 50 anos de idade¹⁶.

Hodiernamente, sabe-se da existência de mais de 200 tipos distintos de HPV, sendo 45 deles responsáveis por atingir o epitélio do trato anogenital. Os tipos de 13 a 18 são classificados com de alto risco oncogênico - destacando-se os tipos 16 e 18 por provocarem lesões malignas na região anogenital¹⁶.

No ano de 2006, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a vacina quadrivalente contra o HPV - episódio de grande relevância mundial para o combate da doença de etiologia infecciosa em questão. No Brasil, no mesmo ano, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) regulamentou a comercialização da recém-desenvolvida vacina contra o HPV. Três anos depois, em 2009, outra vacina foi aprovada: a bivalente da GlaxoSmithKline¹⁴. Ambas vacinas contêm a proteína L1 do capsídeo viral, a bivalente confere proteção aos subtipos HPV16 e HPV18 (tipos mais oncológicos) e a quadrivalente além dos dois subtipos anteriores também confere proteção ao HPV6 e HPV11, responsáveis por verrugas genitais¹⁷. Cabe ressaltar que a vacina quadrivalente foi implementada no Programa Nacional de Imunização (PNI), pelo Ministério da Saúde, no Sistema Único de saúde, SUS, em 2014. ¹⁸ Além disso, uma nova vacina, a nonavalente ou Gardasil-9, foi aprovada pela FDA, nos Estados Unidos, em 2014. Em 2017,

ela foi admitida e registrada pela Anvisa, contudo não é disponibilizada pelo SUS¹⁸. A vacina nonavalente confere proteção contra os subtipos HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58.¹⁹

Levando em consideração o bom desempenho brasileiro em programas vacinais em larga escala, estima-se que, caso haja a vacinação completa da população contra o HPV, os casos de câncer cervical possa ser reduzidos consideravelmente²⁰.

3.2 Neoplasia intraepitelial anal (NIA) de baixo e alto grau

A NIA é considerada uma displasia, ou seja, decorre do crescimento anormal células no epitélio do ânus, sendo precursora do carcinoma anal de células escamosas. O desenvolvimento dessas alterações se correlaciona com o vírus HPV²¹.

A lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), NIA-1, é mais superficial e atinge os primeiros um terço do epitélio, tendo como característica histológica o alargamento nuclear e irregularidade do contorno da membrana nuclear, porém com a relação núcleo-citoplasma preservada. Já as lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL), NIA-2 e NIA-3, atingem camadas mais profundas do epitélio, ou seja, os outros dois terços inferiores, tendo como característica histológica a perda da maturação, hipercromasia nuclear, irregularidade da membrana e diminuição da relação núcleo-citoplasma²².

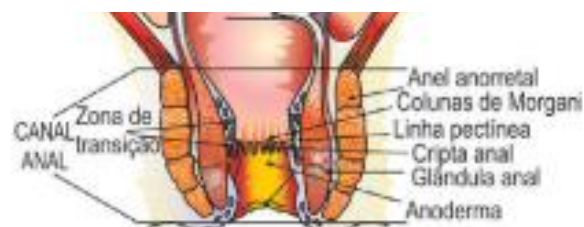
As NIAs são tipicamente assintomáticas, muitas vezes diagnosticadas incidentalmente durante tratamentos para problemas não relacionados a displasia, como hemorroidas ou verrugas anais²³. O diagnóstico de NIA é feito por meio da citologia e anoscopia, exame anal que permite a visualização do epitélio anal anormal. O tratamento da NIA depende do

resultado histológico, sendo a LSIL tratada pela aplicação de medicações tópicas, como Imiquimod e 5-fluorouracil, que estimulam a produção de citocinas, sendo que essa lesão deve ser monitorada com anoscopia de alta resolução. Por sua vez, a HSIL e as lesões que não respondem às medicações tópicas devem ser tratadas com técnicas ablativas como: eletrocautério, coagulação infravermelha, crioterapia ou ablação por radiofrequência (RFA)²⁴. Tradicionalmente, o tratamento de NIA era feito com a excisão ampla local, porém, atualmente, sabe-se que 85% a 95% dos pacientes com NIA são curáveis sem cirurgia⁴.

3.3 Câncer Anal

O canal anal faz parte do sistema digestório e corresponde a última parte do trato gastrointestinal. Existem duas definições para descrever o canal anal: Canal anal funcional ou cirúrgico, que se estende por 4 cm da margem anal até o anel retal; e o canal anal anatômico ou embriológico, que possui cerca de 2 cm de extensão, estendendo-se da margem anal até a linha denteada. O canal anal é composto por diferentes tipos de epitélios, tendo um epitélio colunar mais próximo do reto, passando por uma zona de transição e inferiormente indo para um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado²⁵. (figura 1)

Figura 5 - Estruturas do Canal Anal



Fonte: ROCHA, José. Coloproctologia: princípios e práticas. 2 ed. Atheneu. 2011, p.3²⁵

A presença de metaplasia - alteração reversível de um tipo celular diferenciado por outro tipo celular da mesma linhagem - na zona de transição do canal anal é um dos fatores responsáveis pela suscetibilidade desta região a ser infectada pelo vírus HPV. Essa alteração pode levar à displasias, neoplasias e/ou até mesmo ao câncer, caso essa infecção/inflamação não seja controlada e exista um ambiente propício com a presença de cofatores que facilitem a transformação celular²⁶.

O câncer anal é uma neoplasia maligna rara que acomete principalmente as células escamosas - principais células estruturais da epiderme, cabendo ressaltar que, de todos os cânceres anais, 85% são de histologia escamosa. Sendo assim, outros carcinomas como adenocarcinoma, carcinoma de células basais e melanoma são menos comuns nessa região^{27,28}.

O estadiamento do câncer, isto é, a avaliação que determina o grau de disseminação de uma neoplasia maligna, é utilizado também para o câncer de ânus. Denominado de sistema de estadiamento TNM, o T avalia o grau de comprometimento tumoral na parede intestinal, variando de T0-4; o N avalia o comprometimento linfonodal, variando de N0-3 e o M a presença de metástase à distância, variando de M0-1²⁷. (Figura 2).

Figura 6- Estadiamento do carcinoma espinocelular do canal anal

Crêterios para estadiamento TNM			
T1 -	Tumor < 2 cm		
T2 -	Tumor > 2 e < 5 cm		
T3 -	Tumor > 5 cm		
T4 -	Tumor invadindo órgãos adjacentes		
N0 -	Ausência de linfonodos envolvidos		
N1 -	Linfonodos perirretais envolvidos		
N2 -	Linfonodos iliacos internos unilaterais ou inguinais envolvidos		
N3 -	Linfonodos perirretais + inguinais e/ou iliacos internos bilaterais e/ou inguinais envolvidos		
M0 -	ausência de metástases a distância		
M1 -	presença de metástase a distância		
Est�dio I	T1	N0	M0
Est�dio II	T2-3	N0	M0
Est�dio IIIA	T4	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Est�dio IIIB	T4	N1	M0
	T qualquer	N2-3	M0
Est�dio IV	T qualquer	N qualquer	M1

Fonte: GUIMARÃES AP, MATOS D, SEGRETO R, FORONES NM. Carcinoma espinocelular de canal anal: análise de 11 casos. Arq. Gastroenterol ²⁹

O *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)   a organiza o mais conhecida por definir e popularizar os padrões de estadiamento do câncer, essa classifica o   importante, uma vez que determina como o câncer de canal anal deverá ser tratado. O câncer na fase inicial (T0-T1), tem a possibilidade de ressec o local, enquanto os estágios mais avançados da doença necessitam de tratamento quimio/radioterápico e, até mesmo, cirurgias ampliadas, como a amputa o abdominoperineal²⁸.

3.4 Rastreamento do câncer de  nus

O rastreamento do câncer anal   um importante método, pois possibilita estadiar a doença na sua fase inicial. Entretanto, ainda não existe uma rotina bem estabelecida para o rastreamento desse tipo de câncer, uma vez que   considerado um tumor raro na popula o geral³⁰. Atualmente, contudo, indica-se realizar o rastreamento para o câncer anal em grupos de risco

(Figura 3), visto que a incidência desse tipo de carcinoma vem aumentando entre eles nos últimos anos. Portanto, apesar de importante ainda não há diretrizes oficiais de triagem para o rastreamento desse tipo de carcinoma³¹.

Figura 7- Grupos de Risco para carcinoma de células escamosas do ânus

-
- Homossexuais e Bissexuais HIV positivos – MSMs HIV positivos
 - Homossexuais e Bissexuais HIV negativos – MSMs HIV negativos
 - Pessoas HIV positivas, independentemente da orientação sexual
 - Pessoas que usam imunossupressores por longos períodos - transplantados de órgãos
 - Mulheres com displasia ou câncer de colo uterino, vagina e vulva
 - Pessoas que tiveram condilomas anogenitais - discutível
-

MSMs – Homens que fazem sexo com homens. HIV – vírus da imunodeficiência humana.

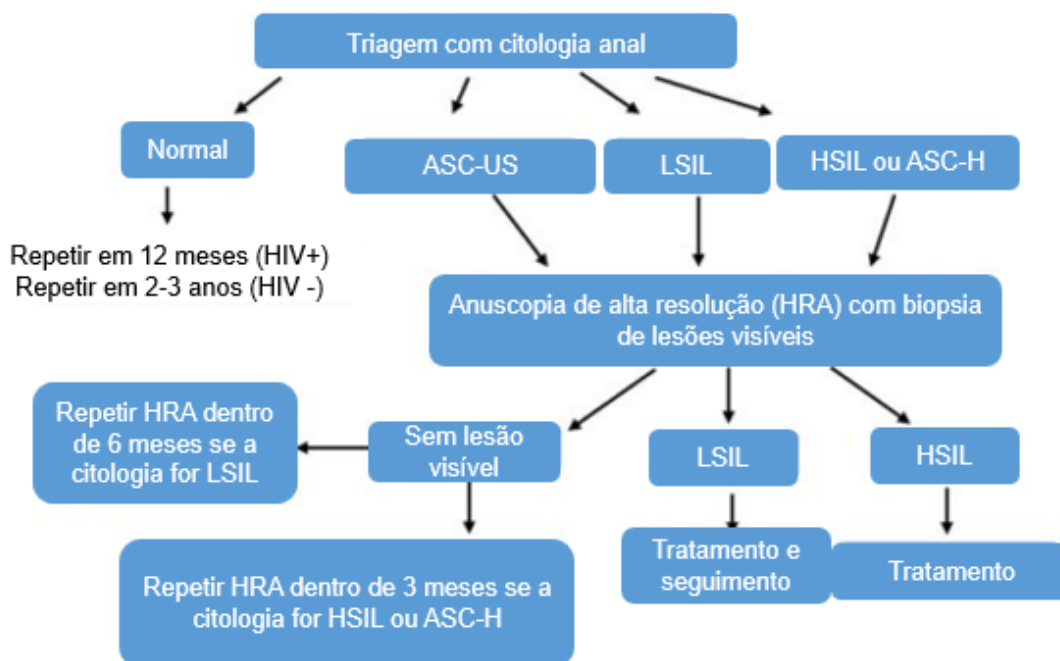
Fonte: Coutinho JRH. Rastreamento de lesões pré-neoplásicas do ânus: citologia anal e anoscopia de alta resolução novas armas para prevenção. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2006Sep;33(Rev. Col. Bras. Cir., 2006 33(5)):311–7³²

Atualmente, o rastreamento para o câncer de ânus é feito por meio da citologia anal e anoscopia³³. No exame citológico, amostras de células do anoderma são coletadas por meio de uma escova, o SWAB, inserida na margem e canal anal, que possibilita a esfoliação da região e a coleta de material para análise citopatológica³⁴. É muito importante que o material contemple as células do epitélio de transição, sendo colhidas amostras de células localizadas à nível da linha pectínea, visto que essa região tem maior predisposição a atipias²⁶. Cabe ressaltar que a anoscopia, isto é, a visualização do canal anal, deve ser feita após a coleta da citologia, pois substâncias utilizadas nesse exame podem interferir no resultado citológico. O exame citológico não é tão específico quanto uma análise histológica, por isso a importância da anoscopia de alta resolução (HRA). No entanto, a presença de alterações celulares neste exame é que geralmente direciona o paciente para a realização da anoscopia por magnificação³⁵.

A anoscopia de alta resolução, também conhecida como colposcopia anal, é considerada, também, um importante método para o diagnóstico de displasias e neoplasias. A realização desse exame é feito com auxílio do anoscópio e colposcópio, avaliando a presença de lesões atípicas no epitélio anal. Para a realização desse exame é feita a aplicação de Ácido Acético (AA) 3% -5%, que, com a ajuda da magnificação da imagem pelo colposcopia, possibilita a identificação das lesões acetobranças características do epitélio que sofreu a ação viral e se tornou displásico³⁶. A identificação dessas lesões pelo AA já pode determinar a sua retirada para análise histopatológica. A aplicação do Lugol também pode ser utilizada para facilitar a identificação de lesões suspeitas, uma vez que essa substância não reage como epitélio anormal, promovendo uma coloração “lugol negativa”. Isso se dá pela ação glicofílica, onde os tecidos atípicos carecem de glicogênio, permanecendo com uma cor mais amarelada, diferentemente de tecidos saudáveis, que ficam com a cor mais escura³⁷.

A interpretação citológica é feita pelo sistema Bethesda e pode dar os seguintes resultados: células normais; lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) ou células escamosas atípicas (ASC-H); células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), sendo que qualquer alteração na citologia será necessária a anoscopia de alta resolução com biópsia. Já a anoscopia tem como função fazer a confirmação diagnóstica, já que é mais específico, além de determinar a profundidade da lesão³⁸. (Figura 4)

Figura 8: Rastreamento do canal anal



Fonte: Modificado de Palefsky JM. *Screening to prevent anal cancer: Current thinking and future directions. Cancer Cytopathol.* 2015 ³¹

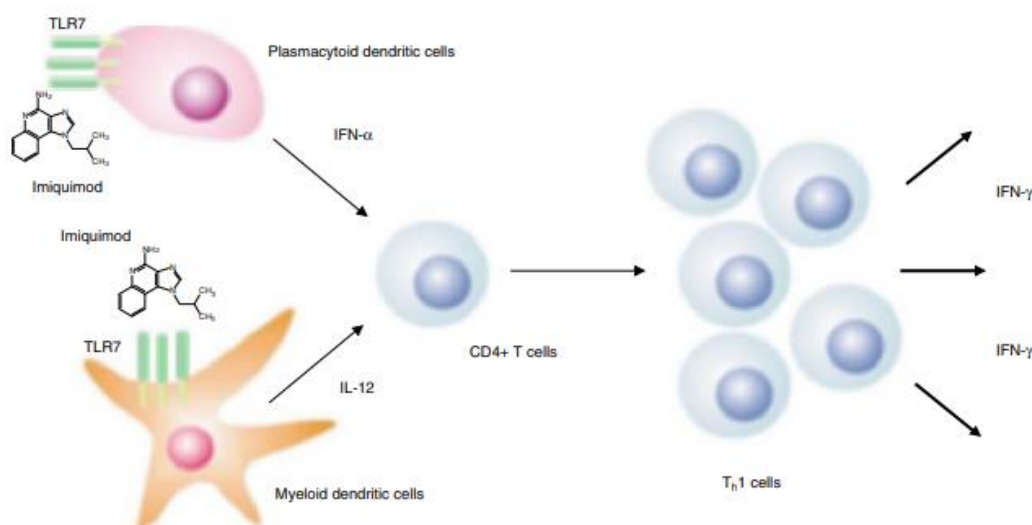
3.5 Imiquimod

O imiquimod (IM) é um medicamento tópico, de estrutura química 1- (2-) - 1H- [4,5-c] quinolin-4-amina (imidazoquinolina), modificador da resposta imune (IRM), aprovado pela primeira vez pela Food and Drug Administration (FDA) em 1997 para o tratamento de verrugas genitais externas e perianais em adultos.³⁹

o mecanismo de ação do IM principalmente é correlacionado ao TLR7, receptor de membrana importante no reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), encontrado principalmente em macrófagos, monócitos e células dendríticas, embora também possa ser expresso por outros tipos de células imunes⁴⁰. Dessa forma, o imiquimod se liga ao TLR7 e ativa a produção de citocinas envolvidas na via Th1, uma

resposta imune para células infectadas por vírus, o que desencadeia uma cascata de sinalização dependente de MyD88, recrutando proteínas quinases e, por fim, estimulando o fator de transcrição NF- κ B, aumentando a transcrição de numerosos genes pró-inflamatórios, o que eleva a produção de interleucinas como IL-12, IFN- γ , TNF- α .⁴¹ (Figura 5)

Figura 5: Mecanismo de ação do Imiquimod dependente de TLR7



Fonte: Urosevic M, Dummer R. *Role of imiquimod in skin cancer treatment*. Am J Clin Dermatol. 2004;5(6):453–8.

Portanto, o IM contorna a resistência tumoral à apoptose e estimulam o reconhecimento imunológico, por meio de ativação do sistema imunológico inato e, ao mesmo tempo, fornecendo uma ligação com a imunidade adaptativa.⁴²

Até o presente momento, ainda não existe um padrão universalmente aceito para tratar a NIA, há muitas modalidades de tratamento diferentes utilizadas como: tratamentos tópicos, eletrocautério, excisão e/ou destruição de lesão, ablação a laser, terapia fotodinâmica, coagulação com plasma de argônio, ablação por radiofrequência e coagulação infravermelha⁴³. Dentre tantas

possibilidades, não é surpreendente que exista pouco consenso nas orientações para a melhor prática clínica.

Dentre as opções tópicas, tem-se o imiquimod 5% que induz uma cascata inflamatória que leva a depuração de verrugas anogenitais e mostrou eficácia no tratamento de HSIL^{40,44}. Contudo, nota-se que tratamentos tópicos têm a desvantagem de exigir cursos de tratamento prolongados e causar uma resposta inflamatória sintomática. Um tratamento bem sucedido requer adesão a um regime que pode ser desconfortável ou até mesmo doloroso devido as reações adversas como irritação, queimações, erosões e infecções.^{11,37}

Dessa forma, a vigilância contínua é crucial em pacientes tratados com Imiquimod, tendo em vista que tratamentos tópicos podem ser bem sucedidos em pacientes aderentes e dispostos a aceitar esses efeitos colaterais.⁵ As terapias tópicas têm a vantagem de serem não-cirúrgicas e são adequadas para o tratamento de doenças multifocais generalizadas, visto que, pacientes com HSIL multifocal extensa frequentemente apresentam recorrência após a excisão, podendo apresentar complicações pós-operatórias como estenose anal ou incontinência fecal.⁴³

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo com o desenho de uma Revisão Sistemática da literatura, sem metanálise, classificado como secundário em relação à originalidade dos dados clínicos.

4.2. Estratégia de Busca

A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PUBMED/MEDLINE, Embase, Scielo, Central, Lilacs e Google Scholar, por meio da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e contrações dos descritores. Os termos foram associados por meio de operadores booleanos conjurando a seguinte fórmula: ((Randomized controlled trial) OR (Controlled clinical trial) OR (Comparative study) OR (Clinical trial) OR (Randomized) OR (Placebo) OR (Drug therapy) OR (Randomly) OR (Trial) OR (Groups)) AND ((Treatment) OR (therapy) OR (INTERVENTION)) AND ((Imiquimod) OR (1-Isobutil-1H-Imidazo(4,5-c)Quinolina-4-Amina) OR (Aldara) OR (R 837) OR (S 26308) OR (Zyclara)) AND ((Intraepithelial Neoplasia) OR (Intraepithelial Neoplasm) OR (Carcinoma in Situ) OR (Squamous Intraepithelial Lesions) OR (Squamous Intraepithelial Injuries) OR (intraepithelial dysplasia) OR (AIN) OR (HIGH-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION) OR (LOW-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION) OR (LSIL) OR ((HSIL)) OR (Squamous Cell Carcinoma)) AND ((anal) OR (anus))

As referências dos artigos encontrados pela estratégia de busca ativa também foram pesquisadas, manualmente, com o objetivo de acrescentar à revisão de literatura.

4.3. Critério de Elegibilidade

Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados publicados em português, espanhol e inglês entre 2010 e agosto de 2023, que avalie o tratamento com imiquimod na população com neoplasia intraepitelial anal, bem como as associações da neoplasia com o papilomavirus humano e câncer anal, cujo texto completo encontrava-se disponível nas bases de dados indexadas.

Em contrapartida, os critérios de exclusão foram artigos duplicados, relatos de caso, revisões sistemáticas, análises de custo-benefício, cartas a editor, *guidelines*, ensaio clínico de *quasi-experimental*.

4.4 Identificação e Seleção dos Estudos

Uma vez feita a estratégia de busca, a análise dos artigos foi realizada por dois dos autores, separadamente, através da leitura do título e, em seguida, do resumo de cada publicação, identificando quais preenchiam os critérios de elegibilidade. Posteriormente, foi feita a leitura completa dos artigos pré-selecionados, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática. As divergências existentes entre os autores sobre a inclusão dos estudos foram sanadas através da consulta com terceiro avaliador, também parte do corpo de autores do presente trabalho. Para fazer a análise da qualidade dos artigos selecionados, foi utilizado o questionário RoB 2 para ensaios clínicos randomizados.

4.5 Extração de Dados

Os dados extraídos do trabalho foram divididos em categorias, sendo elas: Avaliação clínica e anatomopatológica da lesão intraepitealial, Descrição do tratamento, Follow-up e Critérios para determinar a eficácia do tratamento.

- Categoria A- Avaliação clínica e anatomopatológica da lesão intraepitelial: a presença de lesão confirmada e mapeada através da técnica de anoscopia de alta resolução (HRA) e confirmada histologicamente.

- Categoria B- Descrição do tratamento: os pacientes receberam instruções sobre como auto-aplicar o creme. No final desse período a visualização microscópica usando HRA foi repetida.

- Categoria C- Follow-up- Número de pacientes que permaneceram utilizando Imiquimod no follow-up proposto pelo estudo e os que desistiram, analisando razões para descontinuidade e complicações.

- Categoria D- Critérios para determinar eficácia do tratamento- Exames de endoscopia digestiva baixa, com melhora definida como a depuração da AIN ou a desclassificação de HSIL para LSIL aos 6 meses após o início, sustentada por um ano de seguimento.

4.6 Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Viés

Seguindo o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), alguns instrumentos foram utilizados para avaliar a qualidade metodológica e risco de viés dos estudos selecionados. Foi utilizado o *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials 2* (Rob 2), para os ensaios clínicos randomizados, onde foram feitas as análises de cada artigo nos cinco domínios propostos pelo instrumento: vieses do processo de randomização, vieses devido a desvios das intervenções pretendidas, vieses devido a dados faltantes dos desfechos, vieses na aferição dos desfechos e vieses na seleção dos resultados reportados. As análises foram realizadas por dois revisores independentes, de forma individual e sem comunicação.

4.7. Situação Ética da Revisão

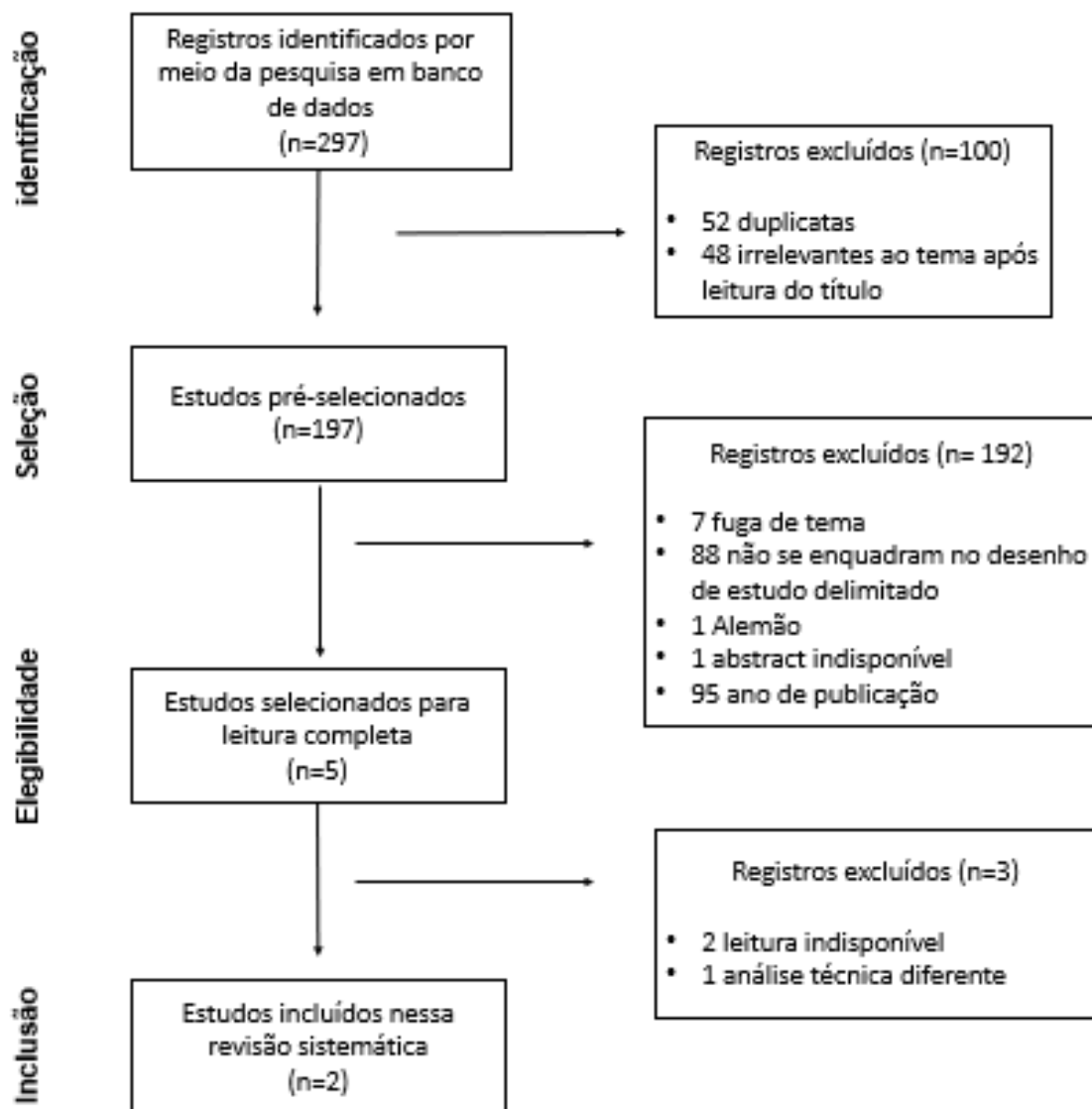
PROSPERO, número de identificação: CRD42024511638

5. RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Após a aplicação da estratégia de busca em 04 de outubro de 2023 foram encontrados 236 artigos na plataforma Embase, 53 artigos na plataforma PubMed/Medline, 8 artigos na plataforma Cochrane e 0 na plataforma Scielo; somando um total de 297 artigos- sendo esses, assim, os artigos pré-selecionados. Todos esses tiveram seus títulos lidos com a exclusão subsequente de 52 artigos por serem duplicatas e 48 artigos por apresentarem títulos incompatíveis com o tema da revisão. Os 197 artigos restantes tiveram seus abstracts lidos, sendo excluídos desse montante 7 por não possuírem tema relacionado ao tema analisado na revisão; 88 artigos foram excluídos por estar fora do desenho de estudo pré-determinado, 1 não tinham abstract disponível, 1 artigo foi eliminado por ter sido escrito no idioma Alemão, 95 foram excluídos pelo ano de publicação anterior a 2010. Por fim, foram selecionados 05 estudos para leitura na íntegra, sendo que desses 2 foram excluídos por não terem leitura completa disponível, 1 estudo por apresentar técnicas diferentes das que essa revisão busca analisar. Os 2 estudos restantes foram incluídos nessa revisão sistemática. O fluxograma da seleção dos estudos está demonstrado na Figura 6.

Figura 6- Fluxograma prisma



Fonte: próprio autor

5.2 Características gerais dos estudos analisados

Os artigos selecionados nesta revisão sistemática foram publicados em países distintos, entre os anos de 2010 e 2013, de modo que seus desenhos metodológicos se tratava de ensaios clínicos, sendo ambos randomizados.

Os estudos definiram como critério de inclusão pacientes homens que fazem sexo com outros homens (HSH), HIV positivos e sem história de tratamento da NIA, incluindo o imiquimod. Além disso, o artigo de Fox et al⁴⁵ utilizou como critério para a seleção de pacientes a presença de HSIL mapeada visualmente usando a técnica de HRA e confirmada histologicamente pouco antes do início da pesquisa, bem como estar em uso de Terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) e ter uma contagem de células CD4 de 100 células/ μ l ou superior, na qual 53 pacientes foi a amostra do estudo, tendo 11 pacientes que não completaram o estudo, 1 deles desenvolveu um carcinoma escamoso anal durante a fase de tratamento no braço placebo, outro interrompeu o tratamento devido os efeitos colaterais, 5 não iniciaram a terapia e 4 iniciaram mas interromperam precocemente. Já o artigo de Richel et al⁴⁶ utilizou critérios de inclusão como idade - sendo selecionado apenas pacientes maiores de 18 anos e homens que fazem sexo com outro homem, HIV positivos que visitaram o ambulatório de HIV do Centro Médico Acadêmico, Amsterdã, Holanda, receberam triagem para NIA e expectativa de vida maior que 12 meses. A amostra de pacientes que iniciaram o estudo foi de 148 pacientes, tendo 54 pacientes no grupo do imiquimod, na qual teve perda de 9 pacientes: 5 efeitos colaterais, 2 perdidos no acompanhamento, 2 outros.

A metodologia dos ensaios clínicos variou quanto ao cegamento e designação dos pacientes, enquanto no estudo de Fox et al⁴⁵ os pacientes foram randomizados entre o uso de Imiquimod ou placebo, no estudo de Richel et al⁴⁶ os pacientes foram designados para tratamento com Imiquimod, Fluorouracil tópico ou eletrocautério aleatoriamente. As características dos artigos estão descritas na Tabela 01.

Tabela 1- Características Gerais dos artigos selecionados

AUTOR	ANO	PAÍS DE PUBLICAÇÃO	JORNAL DE PUBLICAÇÃO	DESENHO DE ESTUDO	AMOSTRA	ABORDAGEM A IMIQUIMOD	GRUPO CONTROLE	CARACTERÍSTICAS AVALIADAS	TÉCNICAS COMPARADAS
Fox et al	2010	Inglaterra	Wolters Kluwer Health	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	53	28	25 placebos	Idade, tabagismo, presença de NIA comprovada histologicamente, tempo de processamento, grau de resolução ou rebaixamento.	Imiquimod e placebo
Oliver Richel et al.	2013	Holanda	The Lancet Oncol	Ensaio clínico, randomizado aberto	148	54	48 fluorouracil 46 eletrocautério	Idade, tabagismo, presença de NIA comprovada histologicamente, período de seguimento, tipo de abordagem, efeitos adversos precoces e tardias, resolatividade ou rebaixamento, duração do uso de TARVc, contagem atual de CD4 e grau de NIA	Imiquimod, fluorouracil tópico e eletrocautério

Fonte: próprio autor

Tabela 2- Características gerais dos pacientes

Fonte: Próprio autor

AUTOR	IDADE	TABAGISMO	TEMPO MÉDIO DE HIV	DURAÇÃO MÉDIA DE HSIL
Fox et al	41,8 anos	46,4%	11,7 anos	2,5 meses
Oliver Richel et al.	45 anos	41%	7 anos	—

Os estudos selecionados reuniram uma amostra de 201 pacientes, com média de idade 45,15 anos, sendo todos homens. A abordagem com imiquimod foi realizada em 82 (40,80%) pacientes. Por sua vez, 119 (59,20%) pacientes foram submetidos a outras abordagens que não seja imiquimod, de modo que 26 pacientes receberam placebo, 48 obtiveram o tratamento com flourocil e 46 foram tratados com eletrocautério.

Vale ressaltar que ambos os estudos a presença e confirmação da AIN se baseou na técnica de HRA com posterior análise histológica (categoria A). Todavia, também diferenças metodológicas quanto a descrição do tratamento e autoaplicação do produto (categoria B), quanto ao tempo de follow up e descontinuidade (categoria C) e determinação da eficácia do tratamento (categoria D). A descrição de cada categoria estará mais bem descrita no Quadro 1 abaixo.

Quadro 1- Características Gerais dos Estudos Seleccionados

AUTORES	CATEGORIA A	CATEGORIA B	CATEGORIA C	CATEGORIA D
Fox et al⁴⁵	A identificação e mapeamento da presença de HSIL foram confirmados por meio da técnica de HRA e validados histologicamente antes do início do tratamento.	Os pacientes receberam orientações para aplicar o creme por conta própria, três vezes por semana, introduzindo-o até 2cm no canal anal, sem exceder o uso de um sachê por aplicação. O tratamento teve uma duração de 4 meses, e ao término desse período, foi realizada uma nova visualização utilizando HRA. Adicionalmente, dois meses após a conclusão da terapia, foram mapeadas quaisquer lesões remanescentes.	53 pacientes concluíram o estudo, 28 estavam utilizando drogas ativas, enquanto 25 estavam no grupo do placebo. Dos 64 pacientes inicialmente envolvidos, 11 não completaram o estudo e não compareceram ao acompanhamento. A razão mais frequente para a desistência foi a insatisfação com a possibilidade de receber o tratamento de placebo.	A melhora foi definida pela eliminação do HSIL ou rebaixamento para a LSIL pela citologia e a HRA aos 2 meses após o final do tratamento e sustentado por um ano de acompanhamento.
Richel et al⁴⁶	A presença de HSIL e LSIL foram confirmadas antes do início do tratamento, mapeadas por HRA, utilizando um videocolposcópico. As lesões suspeitas foram biopsiadas e posteriormente mandadas para análise histopatológica	Os pacientes adotaram a aplicação do creme 3 vezes por semana, com uma dose padrão de 1g aplicada por meio de um aplicador, inserido a uma profundidade de 3-5cm além do esfíncter anal, durante a noite. Em áreas com relatos de NIA, foram realizadas biópsias 4 semanas após o término da terapia tópica. Aqueles que alcançaram resposta completa ou parcial retornaram para avaliações de HRA nas semanas 24, 48 e 72 após a conclusão do tratamento.	Dos 148 pacientes que consentiram com o tratamento, 54 foram designados aleatoriamente para receber imiquimod, 48 para fluorouracil tópico e 46 para eletrocautério. Dos 54 que receberam imiquimod, 9 foram excluídos (5 por apresentarem efeitos colaterais, 2 por perda de seguimento e 2 por outros motivos)	Definiu-se resposta completa como sendo a resolução da NIA e resposta parcial a regressão de HSIL para LSIL observadas na HRA 24, 48 e 72 semanas após tratamento

Fonte: próprio auto

5.3 Características metodológicas específicas

No artigo de Fox et al⁴⁵ teve como objetivo principal determinar se o imiquimod era mais eficaz que o placebo no tratamento da HSIL do canal anal. Dessa forma, os pacientes HIV positivos foram randomizados para autoaplicação de creme de imiquimod ou placebo correspondente no canal anal, três vezes por semana, sendo instruídos a inserir a pomada no máximo 2 cm de profundidade no canal anal, durante 4 meses, os pacientes que sentissem dor foram instruídos a não aplicar mais creme até que os sintomas estivessem livres e, quando os sintomas fossem acentuados, a dosagem foi reduzida. Ao finalizar o tratamento que teve duração de 4 meses, foi realizada a visualização microscópica pelo HRA, com mapeamento das lesões remanescentes para ver a resposta ao tratamento. No decorrer de 2 meses após o final do tratamento, a citologia anal, HRA com mapeamento e biópsia foram novamente repetidas, na qual as lâminas foram vistas por um único patologista e revisadas por um segundo patologista, em caso discordância foi considerado o achado mais anormal. O estudo teve como critério de inclusão HSH, HIV-positivos, HSIL mapeada pela HRA e comprovada histologicamente, em uso de HAART por um mínimo de 3 meses antes do recrutamento, ter uma contagem de células CD4 de 100 células/ μ l ou superior e não ter histórico de uso anterior de Imiquimod no canal anal. Os pacotes correspondentes de imiquimod e placebo foram fornecidos pela 3M *Health Care* Ltd, Reino Unido, a sequência de randomização só era conhecida apenas pela 3M *Health Care*. O recrutamento começou em outubro de 2002 e foi encerrado em abril de 2005 devido à incapacidade de obter mais suprimentos do medicamento pela empresa do estudo randomizado. Todos os pacientes que não obtiveram resolução do quadro receberam tratamento com imiquimod aberto por mais 4 meses.

Já o artigo Richel et al⁴⁶, teve como objetivo principal comparar a eficácia e tolerabilidade entre o eletrocautério e as terapias tópicas para o tratamento de NIA em HSH HIV positivos. Neste estudo randomizado aberto, foram

incluídos HSH, HIV-positivos, com mais de 18 anos, NIA comprovada histologicamente que visitavam o ambulatório de HIV do Centro Médico Acadêmico, Amsterdã, Holanda. Já os critérios de exclusão foram- histórico de câncer anal, tratamento de NIA e/ou condilomas anais nos últimos 30 dias, doença inflamatória intestinal ativa, expectativa de vida inferior a 12 meses e uso ativo de drogas intravenosas devido à diminuição da confiabilidade no acompanhamento. Os pacientes foram randomizados em bloco aberto com tamanhos de blocos aleatórios de três e seis, estratificados por grau de NIA (três categorias: NIA graus 1, 2 e 3) e localização do NIA (duas categorias: perianal e intra-anal). A sequência de alocação foi gerada pela Unidade de Pesquisa Clínica do Centro Médico Acadêmico, os participantes e investigadores não foram mascarados para a atribuição do tratamento, exceto para o patologista que avaliou as amostras de biópsia. O tratamento disponibilizado pós randomização foram 16 semanas de imiquimod (três vezes por semana), ou 16 semanas de fluorouracil tópico (duas vezes por semana) ou eletrocauterização mensal durante 4 meses. Os participantes foram avaliados por anoscopia de alta resolução 4 semanas após o término tratamento. Pacientes com progressão (NIA de baixo grau para alto grau) ou NIA persistente de alto grau foram encaminhados para tratamento adicional e excluídos de avaliações adicionais do estudo. Pacientes com resposta completa ou parcial (de NIA de alto grau para baixo grau) retornaram para HRA em 24, 48 e 72 semanas após o tratamento. Dessa forma, O tempo de follow-up variou entre os artigos e ambos visaram demonstrar eficácia do tratamento, com resolução ou regressão da NIA. As características metodológicas estão mais bem descritas na tabela 3.

Tabela 3- Características metodológicas específicas dos estudos

Autor	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Metodologia	Tempo médio de follow-up	Objetivo Principal	Limitação
Fox et al	Pacientes HSH, HIV positivos, HSIL comprovada histologicamente, com contagem de células CD4 igual ou maior que 100 células/ml	histórico de uso prévio de imiquimod no canal anal.	Ensaio clínico duplo-cego com pacientes randomizados para auto-aplicação de imiquimod ou placebo, com posterior avaliação de resposta.	36 meses	determinar se o imiquimod é mais eficaz que o placebo no tratamento da HSIL do canal anal.	Incapacidade de obter mais suprimentos do medicamento
Oliver Richel et al	Pacientes HSH, HIV-positivos, com mais de 18 anos, NIA comprovada histologicamente	tratamento de NIA ou condilomas anais nos últimos 30 dias, doença inflamatória intestinal ativa, expectativa de vida de maior que 12 meses e uso ativo de drogas intravenosas.	Ensaio randomizado aberto com pacientes com NIA confirmada designados aleatoriamente para receber tratamento com Imiquimod, Fluoracil ou eletrocautério	24, 48 e 72 semanas após tratamento	comparar a eficácia e tolerabilidade entre o eletrocautério e as terapias tópicas para o tratamento de NIA em HSH HIV positivos.	Retirada do consentimento informado antes do início do tratamento por parte de alguns participantes

Fonte: Próprio autor

5.4 Principais resultados dos estudos

De acordo com o estudo de Fox et al⁴⁵, dos 53 pacientes que completaram o estudo, 28 pacientes foram tratados com a droga ativa (Imiquimod) e 25 no grupo placebo. Após cerca de 33 meses de acompanhamento, dos 28 pacientes que estavam no grupo imiquimod, 4 pacientes apresentaram resolução das lesões e permaneceram livres da doença, 8 rebaixaram o grau de HSIL para LSIL e 16 persistiram com HSIL, dos quais 2 foram perdidos no acompanhamento após 6 meses. Após tratamento adicional com imiquimod, laser e/ou ácido tricloroacético, dos 14 pacientes que receberam tratamento adicional, apenas oito continuaram a têm HSIL após uma média de 43 meses. No grupo de 25 pacientes tratados com placebo, 24 persistiram com HSIL e apenas 1 paciente apresentou resolução do quadro e permaneceu livre de lesões após 37 meses de acompanhamento. O imiquimod foi associado a um resultado positivo, combinando aqueles que compensaram e aqueles que rebaixaram, $x^2 = 8,78$ aplicando a correção de Yates com um grau de liberdade, $p = 0,003$.

O estudo de Richel et al⁴⁶ fez dois tipos de análise: Por Intenção de Tratar e Por Protocolo. Focando primeiramente na análise por intenção de tratar, dos 148 pacientes designados aleatoriamente, 54 participantes ficaram no grupo Imiquimod, 48 participantes no grupo fluorouracil tópico e 46 pacientes no grupo eletrocautério. Sessenta e três (43%) homens dos 148 participantes randomizados tinham LSIL e 85 (57%) homens tinham HSIL. No grupo dos 54 pacientes tratados com Imiquimod na análise com intenção de tratar, 13 apresentaram resposta completa 4 semanas após o final do tratamento, 6 tiveram resposta parcial, 26 nenhuma resposta e 9 foram excluídos. No grupo com 48 pacientes submetidos ao tratamento com Fluorouracil, 8 tiveram resposta completa, 6 tiveram resposta parcial e 29 não apresentaram resposta. No grupo dos 46 pacientes tratados com eletrocautério, 18 tiveram resposta completa, 3 tiveram resposta parcial e 15 não tiveram resposta. Foi-se concluído, na análise por intenção de tratar, que a diferença na taxa de resposta completa entre os três grupos foi

significativa ($p=0,027$). Comparando o eletrocautério com imiquimod ou fluorouracil separadamente, o eletrocautério resultou em respostas significativamente mais completas que o fluorouracil (χ^2 , $p=0,008$), mas não havendo diferença quando comparado com o imiquimod ($p=0,10$).

A análise por protocolo foi realizada devido ao abandono de 24 pacientes que tiveram que ser excluídos do estudo, alguns deles por causa de efeitos colaterais. Dos 124 pacientes analisados por protocolo, 45 eram do grupo imiquimod, no qual, 13 tiveram resposta completa, 6 tiveram resposta parcial e 26 sem resposta. Dos 43 pacientes do grupo Fluorouracil, 8 tiveram resposta completa, 6 tiveram resposta parcial e 29 não apresentaram resposta. Dos 36 pacientes tratados no grupo eletrocautério, 18 tiveram resposta completa, 3 tiveram resposta parcial e 15 não tiveram resposta. A comparação das taxas de resposta completa na população por protocolo mostrou que o eletrocautério não foi significativamente melhor que o imiquimod (χ^2 , $p=0,052$), mas significativamente melhor que o fluorouracil ($p=0,0031$).

Os pacientes que apresentaram resolução do quadro foram convidados para o acompanhamento de Anuscopia de alta resolução em 24, 48 e 72 semanas após tratamento. O tempo médio de recorrência foi de 48 semanas no grupo imiquimod. Além disto, a análise restrita à NIA perianal, mostrou uma taxa de resposta completa de 91% para o imiquimod, enquanto 57% e 43% para fluorouracil e eletrocautério, respectivamente.

Tabela 4- Resposta ao tratamento com IMIQUIMOD

AUTOR	RESOLUÇÃO COMPLETA	RESPOSTA PARCIAL	PERSISTÊNCIA	EXCLUÍDOS
Fox et al. ⁴⁵	IMIQUIMOD= 4 de 28 PLACEBO= 1 de 25 P= 0,003	IMIQUIMOD= 8 de 28 PLACEBO= 0 de 25	IMIQUIMOD= 16 de 28 PLACEBO= 24 de 25	_
	Por Intenção de Tratar	Por Intenção de Tratar	Por Intenção de Tratar	Por Intenção de Tratar
	ELETROCAUTÉRIO: 18 de 46 IMIQUIMOD: 13 de 54 P= 0,1	ELETROCAUTÉRIO: 3 de 46 IMIQUIMOD: 6 de 54	ELETROCAUTÉRIO: 15 de 46 IMIQUIMOD: 26 de 54	ELETROCAUTÉRIO: 10 de 46 IMIQUIMOD: 9 de 54
Richel et al. ⁴⁶	Por Protocolo	Por Protocolo	Por Protocolo	Por Protocolo
	ELETROCAUTÉRIO: 18 de 36 IMIQUIMOD: 13 de 45 P= 0,052	ELETROCAUTÉRIO: 3 de 36 IMIQUIMOD: 6 de 45	ELETROCAUTÉRIO: 15 de 36 IMIQUIMOD: 26 de 45	ELETROCAUTÉRIO: NA IMIQUIMOD: NA

Fonte: próprio auto

5.5 Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais foram somente abordados no artigo Richel et al⁴⁶, não sendo abordado no estudo de Fox et al⁴⁵. Os efeitos colaterais do estudo Richel et al⁴⁶ foram relatados por 48 (91%) dos 53 pacientes do grupo imiquimod, por 44 (92%) dos 48 pacientes do grupo fluorouracil e por 42 (93%) dos 45 pacientes tratados com eletrocautério.




Dois pacientes (um do grupo imiquimod e um do grupo eletrocautério) não estavam disponíveis para avaliação de efeitos colaterais. Cinco (9%) dos 53 pacientes do grupo imiquimod, 2 (4%) dos 48 pacientes do grupo fluorouracil e 3 (7%) do grupo eletrocautério interromperam o tratamento devido aos efeitos colaterais ($p=0,59$). Na maioria dos casos, estes efeitos secundários estavam relacionados com dor, irritação ou hemorragia. Os sintomas semelhantes aos da gripe e a fadiga foram mais frequentes no grupo do imiquimod do que nos outros grupos, enquanto o sangramento ocorreu com maior frequência após o eletrocautério.

5.6 Avaliação do Risco de Viés dos estudos selecionados

A avaliação do risco de viés está demonstrada no Quadro 2.

Quadro 2 – Avaliação do Risco de Viés de estudos com o uso de Imiquimod para o tratamento de Neoplasia Intraepitelial Anal

AUTOR	RANDOMIZAÇÃO	DESVIO DAS INTERVENÇÕES PRETENDIDAS	DADOS FALTANTES DOS DESFECHOS	MEDIDA DOS DESFECHOS	SELEÇÃO DO RESULTADO REPORTADO	AVALIAÇÃO GLOBAL
Fox et al ⁴⁵						
Richel et al ⁴⁶						

Legenda:  :baixo risco de viés;  algumas preocupações;  :alto risco de viés
Fonte: própria autora.

6. DISCUSSÃO

Ao longo dessa revisão sistemática, foi investigado a eficácia do tratamento da NIA, focando particularmente no uso do Imiquimod como terapia tópica e envolvendo ensaios clínicos. Os resultados dos estudos selecionados indicaram que o tratamento com Imiquimod demonstrou boa tolerabilidade e razoável eficácia no controle das lesões associadas à NIA. Entretanto, seus efeitos positivos não são superiores a utilização do eletrocautério⁴⁶, apesar de ser superior ao placebo⁴⁵. É importante salientar que, devido ao número reduzido do tamanho amostral e ausência de mais ensaios clínicos com essa temática, não foi possível determinar efetivamente se o imiquimod é a melhor abordagem terapêutica, dentre os tratamentos existentes, para pacientes com NIA.

Avaliando o efeito do Imiquimod nas NIA, Kreuter et al⁴⁴ demonstraram, no acompanhamento a longo prazo, uma alta taxa de depuração da NIA no seguimento médio de 30,3 meses. Esses autores trouxeram, como principal achado, que 74% dos pacientes com resolução completa da lesão após terapia permaneceram livres de recorrências na região anal tratada durante o período completo de acompanhamento proposto pelo estudo. Por sua vez, o estudo piloto de Ross et al¹³ demonstrou que o imiquimod tópico intra-anal não teve efeito detectável na expressão gênica de citocinas no tecido anal ou retal ou nos níveis de RNA/DNA do HIV-1, nem alterou a detecção anal do tipo de HPV, mas confirmou sua eficácia para reduzir o grau histológico da lesão anal semelhante aos relatos anteriores. Os resultados desse estudo piloto forneceram certo grau de segurança para os médicos que tratam pacientes infectados pelo HIV, especialmente para aqueles pacientes cuja ação do imiquimod não parece criar um ambiente inflamatório após aplicação anal ou promover um aumento da expressão local do HIV, situações que teriam implicações relacionadas à efetividade dessa terapia. Entretanto, é importante destacar que tal estudo teve uma amostra bem pequena e tempo reduzido de acompanhamento.

Analisando a eficácia do Imiquimod, apesar do estudo de Fox et al⁴⁵, o único ensaio clínico duplo-cego utilizando essa medicação, apresentar uma taxa

razoável de resolução/regressão da lesão para um grau de displasia mais baixo e de resposta sustentada ao longo dos meses, ainda existe um número considerável de pacientes que não respondem ou apresentam recidiva das lesões com o uso deste tratamento tópico.

Já no que diz a respeito do estudo Richel et al⁴⁶, apesar do estudo demonstrar uma resposta brevemente melhor do eletrocautério, não houve diferença dessa terapia em relação ao uso do imiquimod, demonstrando, portanto, que não foi possível demonstrar qual seria a melhor abordagem para a NIA entre essas duas opções terapêuticas. Vale ressaltar, entretanto, que esse estudo fez dois tipos de análises: Por intenção de tratar e por protocolo. Tal fato evidencia uma quebra na randomização e comprometimento da análise por protocolo, podendo os resultados desta avaliação não serem verídicos, uma vez que os pacientes que saíram do estudo poderiam representar os casos mais graves, isto é, os que não responderam às terapias empregadas.

Em relação aos achados de reações adversas, o estudo de Fox et al⁴⁵ não proporcionou uma análise detalhada dos possíveis efeitos colaterais. Em contrapartida, a pesquisa conduzida por Richel et al⁴⁶ identificou sintomas como dor, irritação ou sangramento, além de manifestações semelhantes à gripe. Outros estudos, como o Ulrike Wieland et al⁴³, relataram efeitos adversos como sensação de queimação, eritema e erosão anal, ademais no estudo de Jan Christiaan den Hollander et al⁴⁷ foi trazido também como efeito adverso a oscilações de humor e dor durante a evacuação e fadiga.

A atual revisão enfrenta algumas limitações que merecem consideração. Em primeiro lugar, a inclusão de apenas dois ensaios clínicos, um dos quais sendo aberto, o que compromete a avaliação definitiva do uso do imiquimod para tratar as NIAs. Além disso, a presença de amostras pequenas pode restringir a aplicabilidade dos resultados, tornando difícil generalizá-los para uma população mais ampla. Lembrando que os estudos apenas avaliaram homens com NIA,

fazendo com que houvesse, mais uma vez, o comprometimento da validação externa dos resultados.

Ademais, embora o tratamento com Imiquimod tenha demonstrado ser bem tolerado e razoavelmente eficaz, é preocupante que uma parcela significativa de pacientes ainda sofra recorrência das lesões ou não responda satisfatoriamente ao tratamento, sugerindo, portanto, que o uso exclusivo do tratamento tópico pode não ser tão eficaz quanto o esperado.

No entanto, considerando a natureza multifocal das lesões, pode-se justificar a utilização do Imiquimod em conjunto com outras modalidades terapêuticas, como os tratamentos ablativos. A combinação de diferentes abordagens terapêuticas pode ser vantajosa para potencializar os efeitos do tratamento e melhorar os resultados para os pacientes com NIA. Além disso, o tratamento multimodal pode evitar complicações que possam comprometer seriamente a qualidade de vida dos pacientes, especialmente a ocorrência de grandes feridas ou estenoses após ressecções amplas das lesões anais.

É importante, portanto, ressaltar que são escassos o número de estudos sobre NIA e seus tratamentos. Se observa que, dentre os disponíveis, há uma prevalência de estudos sobre NIA na população de risco e que abrange especialmente homens HIV positivos, sendo, entretanto, reduzidos o número de estudos em mulheres. Dessa forma, os achados encontrados podem não ser efetivamente reproduzidos na população feminina, limitando, com isso, a validade externa dos estudos existentes sobre o tema. Além disso, até o momento, ainda faltam padrões de rastreamento e tratamento internacionalmente aceitos para NIA³¹. Dessa forma, embora o tratamento com imiquimod demonstre bons resultados, ainda é escasso os dados sobre a sua real eficácia e superioridade sobre outros métodos de tratamento, especialmente o eletrocautério. Faz-se necessário realizar mais estudos, de preferência ensaios clínicos com amostras mais representativas e metodologias robustas,

para determinar com mais precisão a eficácia dessa medicação na população com NIA. Essas pesquisas adicionais podem fornecer insights valiosos para otimizar as estratégias terapêuticas e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes afetados, especialmente quanto à progressão para lesões mais invasivas. Também se faz necessário a realização de estudos que avaliem o custo-efetividade dos tratamentos para NIA, uma vez que não houve diferença entre imiquimod e o eletrocautério.

7. CONCLUSÃO

O tratamento com Imiquimod apresenta resultados satisfatórios quanto regressão do grau de agressividade e tamanho da lesão em homens com NIA. No entanto, não é possível determinar se o uso tópico de imiquimod é a melhor abordagem terapêutica para esse tipo de lesão, quando comparada aos tratamentos existentes, especialmente ao eletrocautério. Além disso, não é possível extrapolar os resultados dos estudos para a população em geral, uma vez que apenas a população masculina foi estudada.

8. REFERÊNCIAS

1. Parés D, Mullerat J, Pera M. Neoplasia intraepitelial anal. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2006;127(19):749–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13095527>
2. Sendagorta E, Herranz P, Guadalajara H, Bernardino JI, Viguer JM, Beato MJ, et al. Prevalence of abnormal anal cytology and high-grade squamous intraepithelial lesions among a cohort of HIV-infected men who have sex with men. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(4):475–81.
3. Scholefield JH, Castle MT, Watson NFS. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg*. 2005;92(9):1133–6.
4. Buzard CL, Rizzolo D. An overview of anal intraepithelial neoplasia. *J Am Acad Physician Assist*. 2018;31(7):1–5.
5. Long KC, Menon R, Bastawrous A, Billingham R. Screening, Surveillance, and Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016;29(1):57–64.
6. Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, Stigliano CM, Perino A. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;136(3):258–65.
7. Figueiredo AV de M, Júnior AA da S. A importância do rastreamento pela citologia oncológica do câncer anal em população de risco e portadores de HIV / The importance of anal cancer oncologic cytology screening in risk population and HIV patients. *Brazilian J Dev*. 2021;7(12):121133–45.
8. Rodrigues TF, Oliveira JPR, Lopes LM, Cordeiro JLM, Medeiros LP de, Malheiro RF, et al. Câncer anal e sua relação com o papilomavírus humano em pacientes portadores do vírus HIV: uma revisão integrativa da literatura / Anal cancer and its relationship with the human papillomavirus in HIV infected patients: an integrative literature review. *Brazilian J Heal Rev*. 2022;5(3):8221–36.
9. Scholefield JH, Palmer JG, Shepherd NA, Love S, Miller KJ, Northover JMA. Clinical and pathological correlates of HPV type 16 DNA in anal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 1990;5(4):219–22.
10. Palmer JG, Scholfield JH, Coates PJ, Shepherd NA, Jass JR, Crawford L V., et al. Anal cancer and human papillomaviruses. *Dis Colon Rectum*. 1989;32(12):1016–22.
11. Weis S. Current treatment options for management of anal intraepithelial neoplasia. *Onco Targets Ther*. 2013;651.
12. Herat A, Whitfield M, Hillman R. Anal intraepithelial neoplasia and anal cancer in dermatological practice. *Australas J Dermatol*. 2007;48(3):143–55.
13. Cranston RD, Baker JR, Siegel A, Brand RM, Janocko L, McGowan I. A pilot study of the immunologic, virologic, and pathologic consequences of intra-anal 5% imiquimod in HIV-1-infected men with high-grade squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(3):298–305.
14. Zardo GP, Farah FP, Mendes FG, Franco CAG dos S, Molina GVM, de

- Melo GN, et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Cienc e Saude Coletiva*. 2014;19(9):3799–808.
15. Magi JC, Brito EM da S, Grecco ETO, Pereira SMM, Formiga GJS. Prevalência de papilomavirus humano (HPV) anal, genital e oral, em ambulatório geral de coloproctologia. *Rev Bras Coloproctol*. 2006;26(3):233–8.
 16. Fedrizzi E. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV. *Rev Bras Patol do Trato Genit Infer* [Internet]. 2011;1(1):3–8. Available from: <http://projeto HPV.com.br/projeto HPV/wp-content/uploads/2011/03/RBPTGI-Epidemiologia-2011.pdf>
 17. José Penna Maisonnette de Attayde Silva M, Katherine da Silveira Gonçalves A, César Giraldo P, Claudine Pontes A, Lira Dantas G, José de Oliveira Silva R, et al. REVISÃO SISTEMATIZADA Resumo. 2009;
 18. Borba LT, Perez PLV, Pascoal AC. O cenário atual do HPV, câncer e vacinação: uma revisão narrativa da literatura. *Concilium*. 2022;22(7):96–118.
 19. Rosalik K, Tarney C, Han J. Human papilloma virus vaccination. *Viruses*. 2021;13(6):1–11.
 20. Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: A review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(1):1–9.
 21. Alam NN, White DA, Narang SK, Daniels IR, Smart NJ. Systematic review of guidelines for the assessment and management of high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN II/III). *Color Dis*. 2016;18(2):135–46.
 22. Siddharthana R V., Lanciault C, Tsikitis VL. Anal intraepithelial neoplasia: Diagnosis, screening, and treatment. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(3):257–63.
 23. Douaiher J, Langenfeld SJ. Multidisciplinary approach to the management and treatment of anal dysplasia. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(6):361–7.
 24. Rider P, Hunter J, Grimm L. The Diagnostic and Therapeutic Challenge of Anal Intraepithelial Neoplasia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(8).
 25. Rocha J. coloproctologia Princípios e Práticas. 2011. 1–6 p.
 26. Stewart DB, Gaertner WB, Glasgow SC, Herzig DO, Feingold D, Steele SR. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for anal squamous cell cancers (Revised 2018). *Dis Colon Rectum*. 2018;61(7):755–74.
 27. Osborne MC, Maykel J, Johnson EK, Steele SR. Anal squamous cell carcinoma: An evolution in disease and management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):13052–9.
 28. Symer MM, Yeo HL. Recent advances in the management of anal cancer [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2018;7(0):1–8.

29. Guimarães AP, Matos D, Segreto R, Forones NM. Carcinoma espinocelular de canal anal: Análise de 11 casos. *Arq Gastroenterol.* 2001;38(1):9–13.
30. Bull-Henry K, Morris B, Buchwald UK. The importance of anal cancer screening and high-resolution anoscopy to gastroenterology practice. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(5):393–401.
31. Palefsky JM. Screening to prevent anal cancer: Current thinking and future directions. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(9):509–10.
32. Ricardo Hildebrandt Coutinho J. Artigo de Atualização RASTREAMENTO DE LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS DO ÂNUS. CITOLOGIA ANAL E ANUSCOPIA DE ALTA RESOLUÇÃO NOVAS ARMAS PARA PREVENÇÃO PREMALIGNANT SCREENING FOR ANAL LESIONS- ANAL CYTOLOGY AND HIGH RESOLUTION ANOSCOPY. NEW RESOURCES FOR PREVENTION. *Rastreamento Lesões Pré-Neoplásicas do Ânus.* 2006;311.
33. Weis SE, Vecino I, Pogoda JM, Susa JS, Nevoit J, Radaford D, et al. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia defined by anal cytology screening and high-resolution anoscopy in a primary care population of HIV-infected men and women. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(4):433–41.
34. Smyczek P, Singh AE, Romanowski B. Anal intraepithelial neoplasia: Review and recommendations for screening and management. *Int J STD AIDS.* 2013;24(11):843–51.
35. Elorza G, Saralegui Y, Enríquez-navascués JM, Placer C, Velaz L. Anal intraepithelial neoplasia : A narrative review. 2016;108:31–8.
36. Palefsky JM. Practising high-resolution anoscopy. 2012;580–6.
37. Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol.* 2017;9(2):50–61.
38. Herranz-Pinto P, Sendagorta-Cudós E, Bernardino-De La Serna JI, Peña-Sánchez De Rivera JM. Carcinoma anal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: ¿Es la hora del cribado? *Rev Clin Esp.* 2014;214(2):87–93.
39. Burns CA, Brown MD. Imiquimod for the treatment of skin cancer. *Dermatol Clin.* 2005;23(1):151–64.
40. Urosevic M, Dummer R. Role of imiquimod in skin cancer treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(6):453–8.
41. Garcia-Mouronte E, Berna-Rico E, de Nicolas-Ruanes B, Azcarraga-Llobet C, Alonso-Martinez de Salinas L, Bea-Ardebol S. Imiquimod as Local Immunotherapy in the Management of Premalignant Cutaneous Conditions and Skin Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13).
42. Papadavid E, Stratigos AJ, Falagas ME. Imiquimod: An immune response modifier in the treatment of precancerous skin lesions and skin cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(11):1743–55.

43. Stu M. Imiquimod Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Positive Men. 2016;142:1438–44.
44. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Stücker M, Altmeyer P, et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *J Invest Dermatol*. 2008;128(8):2078–83.
45. Fox PA, Nathan M, Francis N, Singh N, Weir J, Dixon G, et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *Aids*. 2010;24(15):2331–5.
46. Richel O, de Vries HJC, van Noesel CJM, Dijkgraaf MGW, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: An open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(4):346–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70067-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70067-6)
47. Van Der Snoek EM, Den Hollander JC, Van Der Ende ME. Imiquimod 5% cream for five consecutive days a week in an HIV-infected observational cohort up to 32 weeks in the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions. *Sex Transm Infect*. 2015;91(4):245–7.