

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

**Vivian de Oliveira Rodrigues Brum**

**Rastreamento de lesões intraepiteliais anais em mulheres imunocompetentes  
portadoras de lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo uterino**

Juiz de Fora  
2021

**Vivian de Oliveira Rodrigues Brum**

**Rastreamento de lesões intraepiteliais anais em mulheres imunocompetentes  
portadoras de lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo uterino**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Orientadora: Profa. Dra. Isabel Cristina Gonçalves Leite

Coorientadora: Profa. Dra. Denise Gasparetti Drumond

Juiz de Fora

2021

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

de Oliveira Rodrigues Brum, Vivian .

Rastreamento de lesões intraepiteliais anais em mulheres imunocompetentes portadoras de lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo uterino / Vivian de Oliveira Rodrigues Brum. -- 2021. 82 p.

Orientadora: Isabel Cristina Gonçalves Leite

Coorientadora: Denise Gasparetti Drumond

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2021.

1. Câncer anal. 2. Lesões intraepiteliais escamosas de alto grau. 3. Papilomavirus Humano. 4. Rastreamento. I. Gonçalves Leite, Isabel Cristina , orient. II. Gasparetti Drumond, Denise, coorient. III. Título.

**Vivian de Oliveira Rodrigues Brum**

**Rastreamento de lesões intraepiteliais anais em mulheres imunocompetentes portadoras de lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo uterino**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Aprovado em 25 de fevereiro de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**



---

Profa. Dra. Isabel Cristina Gonçalves Leite – Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora



---

Profa. Dra. Denise Gasparetti Drumond – Coorientadora

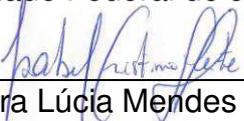
Universidade Federal de Juiz de Fora



---

Profa. Dra. Fernanda Polisseni

Universidade Federal de Juiz de Fora



---

Profa. Dra. Yara Lúcia Mendes Furtado de Melo

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dedico este trabalho à Deus, Bom e Fiel, desde o meu princípio.

Ao meu pai Antônio Augusto e à minha mãe Rosilene, pela inspiração e reconhecimento de suas ações e ensinamentos que me guiaram e sustentaram até aqui.

Ao meu esposo Rodrigo que, amorosamente, esteve ao meu lado durante todos os momentos. À nossa família, que cresce a cada dia, promessa do Senhor.

## **AGRADECIMENTOS**

À professora Dra. Isabel Cristina Gonçalves Leite, como minha orientadora. Reconheço sua dedicação e estímulo para a conclusão deste trabalho. Agradeço, também, por ter me orientado desde meus primeiros passos na jornada de Iniciação Científica durante a graduação.

À professora Dra. Denise Gasparetti Drumond, como minha co-orientadora. Agradeço pela mentoria e exemplo profissional durante minha graduação e residência, e por todas as oportunidades que me concedeu.

Ao professor Dr. João Carlos Arantes Júnior, pelo apoio e pelas ações que facilitaram a coleta de dados das pacientes do ambulatório de Colposcopia do Hospital Universitário da UFJF, além da participação na documentação fotográfica dos casos.

À médica ginecologista do HU-UFJF, Alessandra de Souza Oliveira Tricoti, pelo grande empenho, competência, ajuda e supervisão da realização de todos os exames clínicos.

À médica patologista do HU-UFJF, Louise Gracielle de Melo e Costa, pela avaliação cito-histopatológica de todos os casos.

À médica ginecologista, Hakayna Calegaro Salgado, minha amiga, pelo carinho, amizade, companheirismo e incentivo.

Ao médico residente de Ginecologia do HU-UFJF, Gabriel Duque Pannain, que muito auxiliou na identificação e busca ativa das pacientes e na organização dos dados.

À funcionária do HU-UFJF, Ivânia Maria Alves Moraes, pela atuação junto ao ambulatório e ao serviço de Patologia na conferência dos exames e na organização do fluxo das pacientes no ambulatório.

Aos acadêmicos de Medicina da UFJF, Miralva Aurora Galvão Carvalho, Luiza Cunha Martins, Bruna Teixeira de Almeida, Mariana Brandão Sampaio, na contribuição do contato telefônico com as pacientes.

## RESUMO

A incidência e mortalidade do câncer anal apresentam progressão mundial desde 1975, chegando a 2,06 por 100.000 mulheres. É associado à infecção pelo Papilomavírus Humano em 90% dos casos, sendo precedido pelas lesões intraepiteliais anais de alto grau. A citologia anal é o teste de rastreamento. A anoscopia de alta resolução com biópsia é o padrão-ouro para o diagnóstico. O objetivo do estudo foi determinar a prevalência e possíveis variáveis associadas à lesão intraepitelial e câncer anal em mulheres imunocompetentes com lesão intraepitelial de alto grau de colo uterino, assim como a concordância entre métodos diagnósticos. Foi realizado um estudo de corte transversal, em mulheres imunocompetentes com diagnóstico histológico de lesão intraepitelial de alto grau de colo uterino e câncer, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020. Todas foram submetidas à citologia anal e ao questionário de caracterização e fatores de risco. Mulheres com citologia alterada foram submetidas à anoscopia e biópsia. Ao todo, 69 completaram o estudo. Destas, 7 (10,1%) apresentaram citologia anal alterada (lesão de alto grau, atipia em células escamosas de significado indeterminado e atipia em células escamosas, não podendo afastar lesão de alto grau: 2,9 % cada; lesão de baixo grau: 1,4%). Das anoscopias, 3 (42,8%) demonstraram alterações. Uma biópsia evidenciou lesão intraepitelial anal de baixo grau. No grupo com citologia anal alterada foram identificadas maiores médias de gestações, partos vaginais e abortamentos. Contudo, maior número médio de cesarianas foi associada à citologia normal. A prevalência de lesão intraepitelial anal (10,1%) foi compatível com a literatura, principalmente no Brasil. O rastreamento oportunístico de lesões intraepiteliais anais nesta população de risco deve ser considerado. A citologia anal se mostrou adequada para este fim, pelo baixo custo e facilidade de reprodução em serviços públicos de saúde. Entretanto, o método ideal de rastreamento ainda deve ser abordado em estudos futuros.

Palavras-chave: Câncer anal. Lesões intraepiteliais escamosas de alto grau. Papilomavirus Humano. Rastreamento.

## ABSTRACT

The incidence and mortality of anal cancer has progressed worldwide since 1975, reaching 2.06 per 100,000 women. It is associated with Human Papillomavirus infection in 90% of cases, being preceded by high-grade anal intraepithelial lesions. Anal cytology is the main screening test. High-resolution anoscopy with biopsy is the gold standard for diagnosis. The aim of the study was to determine the prevalence and possible variables associated with anal intraepithelial neoplasia and anal cancer in immunocompetent women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia, as well as the agreement between diagnostic methods. A cross-sectional study in immunocompetent women with histological diagnosis of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer, between January 2016 and September 2020, was performed. All participants were submitted to anal cytology and to a characterization and potential risk factors questionnaire. Women with altered anal cytology were submitted to anoscopy and biopsy. 69 women completed the study. Of these, 7 (10.1%) had abnormal anal cytology (high-grade lesion, atypical squamous cells of undetermined significance and atypical squamous cells, cannot exclude high-grade lesions: 2.9% each; low-grade lesion:1.4%). Of the anoscopies, 3 (42.8%) showed alterations. One biopsy reported low-grade anal intraepithelial neoplasia. The mean number of pregnancies, vaginal deliveries and abortions was associated with abnormal anal cytology. The highest mean of cesarean sections was associated with normal anal cytology. The prevalence of anal intraepithelial neoplasia was compatible with data from the literature, mainly in Brazil. Opportunistic screening for anal intraepithelial neoplasia in this high risk patient population should be considered. Anal cytology proved to be adequate for this purpose, due to its low cost and feasibility in public health services. However, the ideal method of screening still needs to be addressed in future studies.

Keywords: Anal cancer. High-grade squamous intraepithelial lesion. Human Papillomavirus. Screening.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	–	Principais tipos virais e suas doenças associadas.....	17
Figura 1	–	Genoma do HPV e função das principais proteínas virais.....	18
Figura 2	–	Anatomia do canal anal.....	20
Figura 3	–	Epitélio anal normal.....	21
Quadro 2	–	Principais fatores de risco para câncer anal.....	24
Figura 4	–	Fluxograma de rastreamento de lesões intraepiteliais anais em pacientes HIV negativas.....	29
Figura 5	–	Fluxograma de atendimento.....	46
Figura 6	–	Citologia anal HSIL (200x e 400x). Lesão intraepitelial escamosa anal de alto grau apresentando densa celularidade de epitélio escamoso com pleomorfismo e hiper Cromasia nuclear, além de ocasionais mitoses atípicas. Coloração de Papanicolaou.....	49
Figura 7	–	Concordância entre resultados da citologia anal e anoscopia...	51
Figura 8	–	Porcentagem dos resultados das citologias anais das pacientes do Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU-UFJF.....	79

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Características das pacientes, de acordo com resultado da citologia anal, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020, do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU-UFJF.....	47
Tabela 2	– Características sociodemográficas das pacientes, de acordo com resultado da citologia anal, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020, do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU – UFJF.....	73
Tabela 3	– Características de história sexual e reprodutiva das pacientes, de acordo com resultado da citologia anal, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020, do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU UFJF.....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APOBEC	Enzima editora de apolipoproteína B mediante RNAm semelhante ao polipeptídeo catalítico (do inglês, <i>apolipoprotein b mrna editing enzyme, catalytic polypeptide-like</i> )
ASC-H	Células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo afastar lesão de alto grau (do inglês, <i>atypical squamous cells, cannot exclude HSIL</i> )
ASCUS	Células escamosas atípicas de significado indeterminado (do inglês, <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i> )
ATA	Ácido tricloroacético
CAF	Cirurgia de alta frequência
CCE	Carcinoma de células escamosas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
HE	Hematoxilina-eosina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês, <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HPV	Papilomavírus Humano (do inglês, <i>Human Papillomavirus</i> )
HSIL	lesão intraepitelial escamosa de alto grau (do inglês, <i>high grade squamous intraepithelial lesions</i> )
HTA	Histerectomia abdominal total
HU-UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IFN- $\alpha$	Interferon $\alpha$
INCA	Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva
IST	Infecção sexualmente transmissível
LAST	<i>Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization</i>
LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (do inglês, <i>low grade squamous intraepithelial lesions</i> )
NIA	Neoplasia intraepitelial anal
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
OMS	Organização Mundial de Saúde

PCR	Reação em cadeia da polimerase (do inglês, <i>polymerase chain reaction</i> )
PNI	Programa Nacional de Imunização
PTGIC	Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia
RT/QT	Radioterapia/Quimioterapia
VLP	Partícula semelhante a vírus (do inglês, <i>virus-like particle</i> )
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
2.1	HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER ANAL.....	15
<b>2.1.1</b>	<b>Epidemiologia.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Estrutura viral e patogênese.....</b>	<b>15</b>
2.1.2.1	<i>Estrutura viral.....</i>	15
2.1.2.1	<i>Patogênese do Câncer Anal.....</i>	21
<b>2.1.3</b>	<b>Fatores de risco.....</b>	<b>23</b>
<b>2.1.4</b>	<b>Vacinação.....</b>	<b>25</b>
2.2	ASPECTOS CLÍNICOS DO CÂNCER ANAL.....	27
<b>2.2.1</b>	<b>Rastreamento Oportunístico do Câncer Anal.....</b>	<b>27</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Diagnóstico.....</b>	<b>30</b>
<b>2.2.3</b>	<b>Sinais e sintomas.....</b>	<b>33</b>
<b>2.2.4</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>33</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
4.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	37
4.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	37
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>56</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>58</b>
	<b>APÊNDICE A Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>68</b>
	<b>APÊNDICE B Questionário aplicado às participantes da pesquisa..</b>	<b>70</b>
	<b>APÊNDICE C Resultados Complementares da Pesquisa.....</b>	<b>73</b>
	<b>ANEXO A Parecer Consubstanciado do CEP/HU-UFJF.....</b>	<b>80</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) é comum entre indivíduos sexualmente ativos. Nos Estados Unidos, aproximadamente 79 milhões de pessoas estão contaminadas pelo vírus e 14 milhões são infectadas a cada ano (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011). Ademais, 43-64% dos adolescentes apresentam infecção genital pelo HPV ainda nos primeiros 2 a 3 anos de atividade sexual (WINER *et al.*, 2003). No Brasil, um estudo<sup>1</sup> de 2017 mostrou uma prevalência de HPV geral na população feminina de 54,6% e na masculina, de 51,8% (ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO, 2017). Dados norte-americanos mostraram que aproximadamente 34.800 pessoas foram diagnosticadas com algum tipo de câncer atribuível ao HPV entre 2012 e 2016 (SENKOMAGO *et al.*, 2019).

Existem fortes evidências que indicam que a infecção persistente por um tipo oncogênico de HPV é condição necessária para o desenvolvimento de câncer de colo uterino e é um dos fatores associados ao aumento na incidência de carcinoma de células escamosas em outras regiões do trato genital inferior, particularmente do canal anal (DE VUYST *et al.*, 2009). Estima-se que a infecção pelo HPV esteja presente em 80 a 90% dos casos de câncer anal (DOMGUE *et al.*, 2019; MACHALEK *et al.*, 2012).

Mesmo sendo relativamente raro na população geral, a incidência e mortalidade do câncer anal têm apresentado progressão mundial desde 1975, chegando a 1-2 por 100.000 indivíduos. Em mulheres, a prevalência é ainda maior, de 2,06 por 100.000 (DONAIRE *et al.*, 2017; KOST *et al.*, 2017).

Outros fatores de risco para câncer anal incluem: infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), homens homossexuais, sexo anal receptivo, número de parceiros sexuais ao longo da vida, tabagismo e antecedentes de lesão intraepitelial escamosa de colo uterino (DONAIRE *et al.*, 2017). Uma metanálise recente encontrou um risco 14 vezes maior de câncer anal em pacientes com história prévia de câncer vulvovaginal ou de colo uterino, revelando um subvalorizado grupo de risco (GILBERT *et al.*, 2019). Nesta população, poucos estudos sobre rastreamento

---

<sup>1</sup> Estudo POP- Brasil, que avaliou a prevalência do HPV nacionalmente, no triênio 2015-2017, realizado pelo Hospital Moinhos de Vento (Porto Alegre, RS), por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

de lesões intraepiteliais anais e câncer anal estão disponíveis, com taxas de prevalência variando de 9 a 19% (JACYNTHO *et al.*, 2011; LAMMÉ *et al.*, 2014; PARK *et al.*, 2009; SANTOSO *et al.*, 2010; SCHOLEFIELD *et al.*, 1992).

Ainda não há diretrizes universalmente padronizadas para o programa de rastreamento de lesões anais pré-malignas (DONAIRE *et al.*, 2017). Mas como o câncer anal possui similaridades etiopatogênicas com o câncer de colo uterino e considerando o sucesso dos programas de rastreamento deste câncer, o rastreamento de lesões anais é recomendado por algumas sociedades americanas e brasileiras, incluindo a *American Cancer Society* e a Febrasgo (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; DOMGUE *et al.*, 2019; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRICIA, 2010).

Atualmente, a citologia anal é o principal teste de rastreamento para lesões intraepiteliais anais e câncer anal (DONAIRE *et al.*, 2017). Já a anosscopia de alta resolução é o padrão-ouro de diagnóstico após um resultado de citologia anormal (GOODMAN *et al.*, 2008).

Até hoje, a maioria dos estudos se concentrou em homens homossexuais e portadores do HIV (JACYNTHO *et al.*, 2011), mas não em mulheres imunocompetentes portadoras de lesão intraepitelial de alto grau de colo uterino pelo HPV. Dessa forma, o objetivo principal do estudo é determinar a prevalência de lesão intraepitelial anal e câncer anal nesta população.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

A seguir, o estado da arte sobre o objeto de estudo dessa pesquisa.

### **2.1 HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER ANAL**

#### **2.1.1 Epidemiologia**

O câncer anal é de ocorrência rara na população geral. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou, em 2018, 48.541 novos casos no mundo todo (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018). Nos Estados Unidos da América, a incidência no mesmo ano foi de 1,8 por 100.000 habitantes, totalizando 8.580 novos casos, o que representou 0,5% de todos os casos de câncer no país. Em mulheres, a incidência é maior, de 2,2 por 100.000 (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018). A mortalidade do câncer anal é baixa, representando 0,2% de todas as mortes por câncer no mundo (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018). Porém, na última década, a incidência e mortalidade desta doença aumentaram 2,2% e 2,9% ao ano, respectivamente, nos Estados Unidos (CLARKE; WENTZENSEN, 2018). No Brasil, de acordo com as últimas estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), houve 408 mortes pela doença em 2015; destas, 258 foram de mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018).

#### **2.1.2 Estrutura Viral e Patogênese do Câncer Anal**

##### *2.1.2.1 Estrutura viral*

O HPV é um vírus de dupla hélice de DNA (ácido desoxirribonucleico) que infecta a mucosa, sendo transmitido por via sexual, por meio do contato da pele de uma área infectada de uma pessoa contaminada (ROBERTS; SIEKAS; KAZ, 2017). A infecção pelo HPV também pode se espalhar de uma área para outra, podendo se originar nos órgãos genitais e se estender para outra região, como a região anal. Pode, ainda, ser transmitido pelo contato entre as mãos e os órgãos genitais. Indivíduos assintomáticos e sintomáticos são capazes de transmitir a doença. Ainda, assim como

outras doenças sexualmente transmissíveis, como HIV e Hepatite B, o HPV pode ser transmitido por vias vertical e perinatal (KRZOWSKA-FIRYCH *et al.*, 2019).

Estima-se que, aproximadamente, 80 milhões de pessoas estão infectadas com o vírus atualmente e que quase todos os indivíduos sexualmente ativos irão adquirir o HPV ao longo da vida (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011). Existem mais de 200 genótipos de HPV identificados até o momento. Eles são agrupados nos seguintes gêneros: Alpha-, Nu-/Mu-, Beta- e Gama- papilomavírus, de acordo com a estrutura do genoma viral e tropismo por células epiteliais humanas (DE VILLIERS, 2013).

Muitos tipos de HPV do gênero Beta e Gama estão associados a infecções não aparentes da pele, que são adquiridas na infância e persistem produzindo múltiplas partículas virais por anos ou décadas. Em contrapartida, o HPV Mu infecta áreas epiteliais palmares e plantares, produzindo verrugas profundas que normalmente desaparecem após uma resposta imune mediada por células após meses ou anos (SCHIFFMAN *et al.*, 2016).

O gênero Alpha inclui os genótipos que normalmente causam doença em humanos, com preferência por superfícies mucosas e cutâneas dos tratos anogenital e aerodigestivo (SCHIFFMAN *et al.*, 2016). Os tipos de alto risco deste gênero são transmitidos por via sexual e são tipicamente controlados imunologicamente entre um a dois anos, ou seja, se tornam indetectáveis por testes de DNA (RODRIGUEZ *et al.*, 2008).

Diversos tipos de HPV são classificados como de alto risco oncogênico, de acordo com IARC (*International Agency for Research on Cancer*). Os tipos de baixo risco oncogênico, como o HPV 6 e HPV 11 geralmente causam lesões benignas, como verrugas genitais (EGAWA; DOORBAR, 2017). Outros tipos, menos comuns, são classificados como provável ou possivelmente oncogênicos (SCHIFFMAN *et al.*, 2016). O quadro 1 lista os principais tipos virais e as doenças associadas.

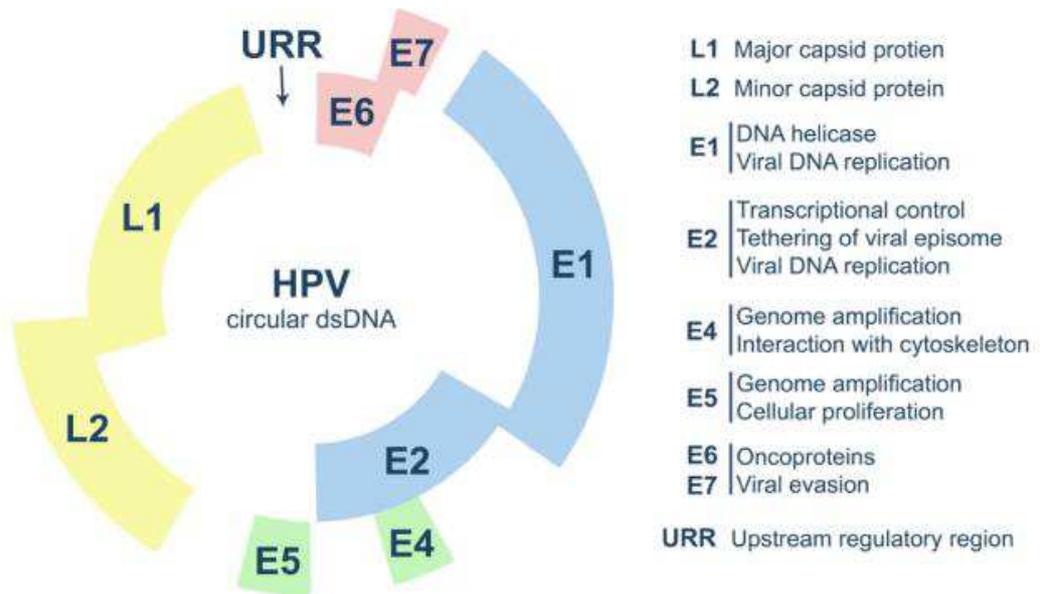
Quadro 1 – Principais tipos virais e suas doenças associadas

HPV	Genotipos	Doenças Associadas
<b>Alto risco ou oncogênico</b>	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Câncer anal, vaginal, vulvar, peniano, de colo uterino e de orofaringe (e suas lesões precursoras)
<b>Baixo risco</b>	6, 11	Verrugas genitais, papilomatose respiratória recorrente
<b>Provavelmente carcinogênico</b>	68	Câncer de colo uterino
<b>Possivelmente carcinogênico</b>	5, 8, 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97	Carcinoma de células escamosas de pele em pacientes com epidermodisplasia verruciforme
<b>Possivelmente carcinogênico</b>	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97	Incerto

Fonte: Adaptado de Sanjosé; Brotons; Pavón (2018).<sup>7</sup>

As partículas de HPV são compostas por um capsídeo icosaédrico não envelopado que protege o genoma viral. O genoma do vírus consiste em uma única molécula circular de DNA de fita dupla e, tipicamente, codifica entre sete a nove quadros abertos de leituras (do inglês, *Open Reading Frames*, ORF) (SCHIFFMAN *et al.*, 2016; FERREIRA *et al.*, 2020). A figura 1 demonstra a organização viral.

Figura 1 – Genoma do HPV e função das principais proteínas virais.



Fonte: Ferreira *et al.* (2020).

Existem, na estrutura viral, três regiões funcionais: precoce (E - *early*), que codifica as proteínas E1, E2, E4, E5, E6 e E7; tardia (L - *late*), que codifica as proteínas do capsídeo L1 e L2; e a região reguladora (URR - *upstream regulatory region*), que corresponde a um segmento não codificante que contém os elementos cis essenciais para a replicação e transcrição viral (figura 1) (SANJOSÉ; BROTONS; PAVÓN, 2018; FERREIRA *et al.*, 2020).

As proteínas virais podem ser divididas em acessórias e nucleares. As proteínas nucleares (E1, E2, L1 e L2) são envolvidas diretamente na replicação do genoma (E1 e E2) e na montagem viral (L1 e L2). Já as proteínas acessórias (E4, E5, E6, E7) apresentam grande variabilidade em suas características funcionais e no momento de expressão (SCHIFFMAN *et al.*, 2016). Os genes que codificam as proteínas acessórias modificam a célula infectada para facilitar a replicação do vírus de maneiras que se correlacionam com as diferentes doenças causadas por diferentes tipos de HPV (WISE DRAPER; WELLS, 2008).

O ciclo de vida do vírus começa com a infecção da camada basal através de microtraumas que comprometem a barreira epitelial (HARDEN; MUNGER, 2017).

Foram identificadas três fases de replicação do vírus desde o acometimento das células basais epiteliais: amplificação inicial, replicação de manutenção e amplificação vegetativa (GRAHAM, 2017; FERREIRA *et al.*, 2020). Inicialmente a replicação começa na URR, causando um rápido e transiente aumento de cópias do genoma viral. Em seguida, o DNA viral é mantido em um número baixo de cópias durante a divisão das células basais. Isso é possível pelo estabelecimento de episômas estáveis em regiões específicas do núcleo. A proteína E2, então, é responsável por fixar o genoma viral à cromatina da célula hospedeira, garantindo sua divisão em partes iguais. A infecção pelo HPV pode persistir na sua forma latente por décadas até que uma mudança ocorre do estado de manutenção do genoma para a fase de replicação vegetativa, permitindo a produção de vírions (HARDEN; MUNGER, 2017; GRAHAM, 2017).

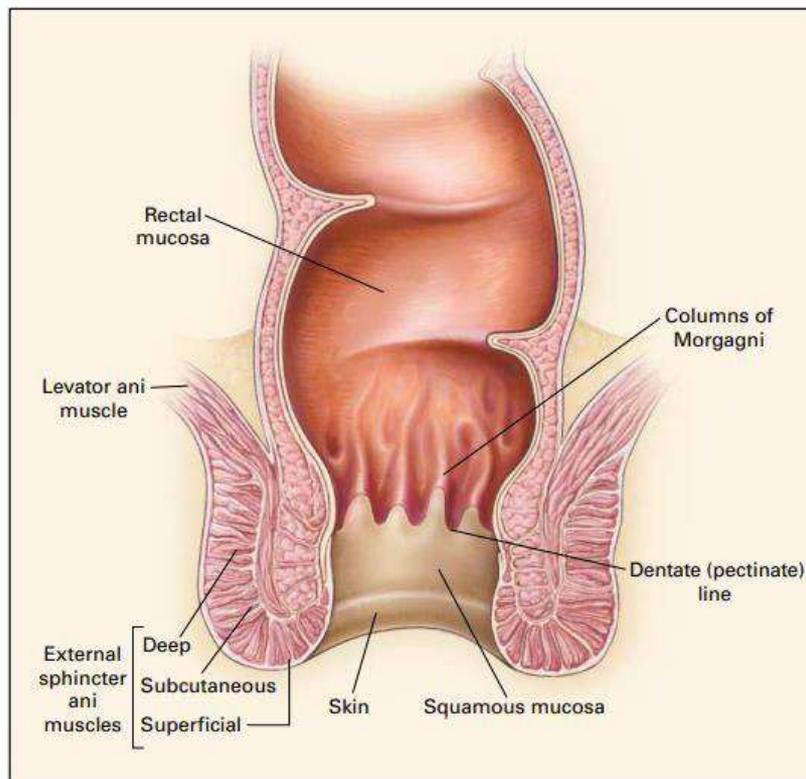
No epitélio sadio, as células-filha da camada basal proliferativa perdem contato com a membrana basal e interrompem sua divisão, iniciando o processo de diferenciação terminal e cessando sua capacidade proliferativa (PYEON *et al.*, 2009). Entretanto, as células infectadas pelo HPV mantêm a sua capacidade de diferenciação e são capazes de se mover para as camadas epiteliais superiores (FERREIRA *et al.*, 2020).

Como o HPV depende do maquinário da célula hospedeira para sua replicação, ele evoluiu de modo a realizar seu ciclo replicativo em delicado conjunto com a diferenciação epitelial. Ademais, um programa organizado de expressão gênica viral é executado durante a diferenciação celular epitelial (EGAWA *et al.*, 2015). À medida em que as células basais infectadas se dividem e eventualmente entram na camada parabasal, elas passam por um programa de expressão gênica que está ligado à diferenciação. Dessa forma, a infecção pelo HPV tem início nas células da camada basal, a amplificação do genoma viral ocorre tipicamente nas camadas epiteliais médias, enquanto a montagem e liberação do vírus ocorrem próximas à superfície epitelial (DOORBAR, 2006). Como o ciclo de vida do HPV não é lítico, os vírions são liberados apenas quando as células infectadas atingem as camadas superiores do epitélio (GRAHAM, 2017).

### 2.1.2.2 Patogênese do Câncer Anal

O câncer anal é derivado do epitélio escamoso do ânus. As lesões intraepiteliais, pré-malignas, começam na zona de transformação do canal anal, região que consiste em epitélio escamoso estratificado, que se estende para dentro do ânus até a linha dentada, ponto no qual ele é interceptado pelo epitélio colunar do reto, como mostra a Figura 2. Essa área de transição é onde ocorre o processo de metaplasia escamosa, no qual o epitélio colunar sofre transformação em epitélio escamoso (BUZARD; RIZZOLO, 2018; RYAN; COMPTON; MAYER, 2000).

Figura 2 – Anatomia do canal anal

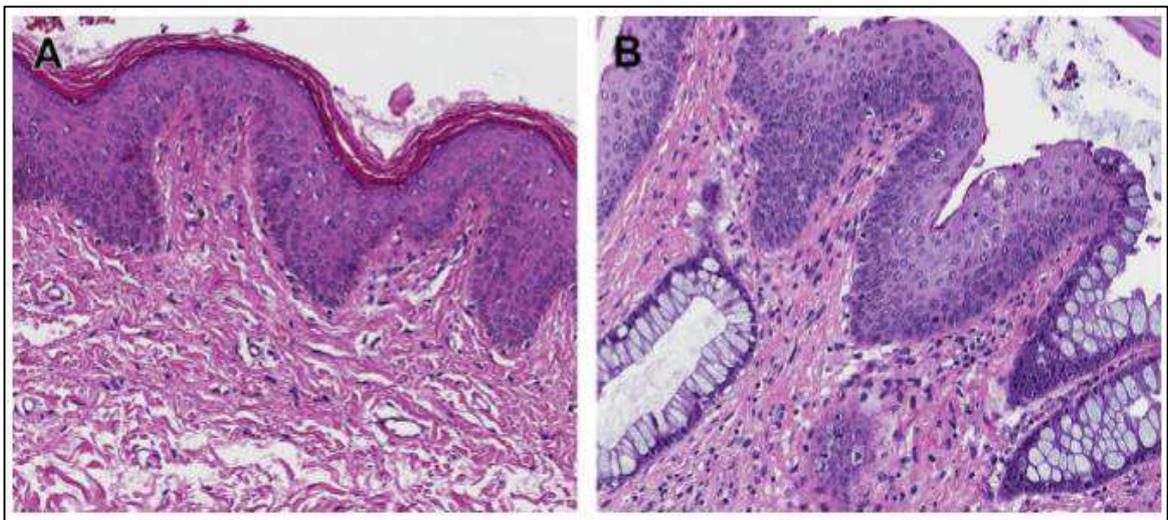


Fonte: Ryan; Compton; Mayer (2000)

O tipo histológico mais frequente de câncer anal é o carcinoma de células escamosas. Outro tipo é o adenocarcinoma. Estima-se que 90% de todos os carcinomas de células escamosas são causados por tipos oncogênicos do HPV, estando o HPV 16 presente em 75% deles (ABRAMOWITZ *et al.*, 2011).

O câncer anal possui as mesmas características patogênicas, histológicas e embriológicas do que o câncer de colo do útero. O colo e o canal anal são formados por uma junção de epitélios cilíndrico e escamoso, como mostra a Figura 3, derivados da membrana cloacogênica (HOSSEINI *et al.*, 2018). A zona de transformação do canal anal e do colo do útero são caracterizadas por um alto índice de renovação do epitélio, sendo vulneráveis à ação do HPV, o que leva à displasia e câncer (BUZARD; RIZZOLO, 2018).

Figura 3 – Epitélio anal normal



Legenda: A) Epitélio escamoso;  
B) Zona de transformação do canal anal, mostrando o epitélio glandular

Fonte: Hoff; Coudry; Moniz (2017).

É importante notar que a maioria das infecções pelo HPV não causa sintomas ou doenças, sendo eliminada entre 12 a 24 meses. Apenas uma fração destas infecções persiste ou progride para o câncer (SANJOSÉ; BROTONS; PAVÓN, 2018). É justamente a infecção crônica pelo vírus o passo necessário entre a infecção e a lesão (DAVIS; ORANGIO, 2018). Os principais determinantes da persistência do HPV são o tipo de vírus e a carga viral na primeira detecção. Ainda não é claro se a idade é fator determinante para a persistência viral (SANJOSÉ; BROTONS; PAVÓN, 2018). Contudo, é provável que a infecção pelo HPV oncogênico seja mais persistente nas mulheres com 30 anos ou mais. Considera-se ainda que há um novo pico na incidência, embora menor que o primeiro, na faixa dos 50 anos de idade, talvez por

conta de novos parceiros sexuais e da menor resposta imunológica (Smith *et al.*, 2008; González *et al.*, 2010).

Portanto, a progressão para câncer é um evento raro na infecção pelo HPV, uma vez que as células infectadas que sofrem a transformação não produzem vírions. Apesar dos mecanismos de transformação maligna ainda não serem totalmente compreendidos, sabe-se que é altamente dependente da função das proteínas E6 e E7 (MOODY, LAIMINS, 2010).

Embora a atividade de E6 e E7 esteja presente nos tipos de alto e baixo risco oncogênico, seu papel nos tipos de baixo risco é limitado em aumentar a aptidão viral e a produção viral é insuficiente para desencadear o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e câncer (SCHIFFMAN, 2016). As oncoproteínas E6 e E7 são capazes de modificar diferentes vias, principalmente associadas a crescimento celular, diferenciação e estabilidade do genoma do hospedeiro (HOPPE-SEYLER *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que o processo de carcinogênese, iniciado com a ativação de E6 e E7, necessita de outras alterações no gene do hospedeiro para se tornar completo. A análise genômica integrada conduzida pelo *The Cancer Genome Atlas Consortium* identificou genes que sofreram mutação em câncer de colo uterino e de cabeça e pescoço associados ao HPV (CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, 2017). As células do câncer escamoso associados ao HPV possuem uma assinatura mutacional que sugere o envolvimento das proteínas APOBEC (do inglês, *Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme, Catalytic Polypeptide-like*), um sistema da resposta imune inata que é capaz de se ligar ao DNA viral e editá-lo, restringindo a infecção. Por sua vez, as oncoproteínas E6 e E7 parecem aumentar os níveis celulares de APOBEC. Apesar de constituir um mecanismo de defesa à ação viral, existe a possibilidade da atividade da APOBEC aumentar a diversidade do genoma viral. Isso quer dizer que as mutações mediadas por APOBEC aumentam a variabilidade entre os vírions que são liberados pela superfície epitelial e, se a infecção persistir, essa variabilidade se torna vantajosa durante a infecção produtiva (SANJOSÉ; BROTONS; PAVÓN, 2018; WARREN *et al.*, 2015).

A lesão intraepitelial anal, resultado da infecção pelo HPV, arquiva as alterações displásicas no canal anal que se presume serem os precursores do carcinoma escamoso (KRZOWSKA-FIRYCH *et al.*, 2019). Elas podem ser displasias de baixo grau ou de alto grau. Normalmente, as lesões de baixo grau regredem

espontaneamente, mas também podem progredir para lesões de alto grau (BERRY *et al.*, 2014). Já as lesões de alto grau são mais prováveis de progredirem para a malignidade (KRZOWSKA-FIRYCH *et al.*, 2019).

No colo uterino o tempo entre o aparecimento de lesões intraepiteliais de alto grau e o câncer varia entre uma a três décadas (MCCREDIE *et al.*, 2008). Contudo, as taxas e os fatores de risco de progressão das lesões anais ainda são pouco conhecidos. Um estudo de 2006 demonstrou uma taxa de progressão de lesão de alto grau para câncer de 11% num período de 42 meses entre 72 pacientes (WATSON *et al.*, 2006). Por outro lado, em relação ao câncer anal, Scholefield *et al.* (2005), reportaram uma taxa de progressão de 8,6%, dos pacientes com lesão intraepitelial anal de alto grau em 53 meses.

### **2.1.3 Fatores de risco**

Além da infecção persistente pelo HPV, a infecção pelo HIV é um fator de risco para desenvolvimento de lesões intraepiteliais anais e câncer anal. Em comparação à população geral, a incidência de câncer anal em pacientes portadores de HIV é entre 40 a 80 vezes maior (DAVIS; ORANGIO, 2018).

A razão pela qual o HIV é um fator de risco envolve vários mecanismos que, por fim, aumentam as chances de aquisição e de persistência de infecção por tipos oncogênicos do HPV (GUIDRY; SCOTT, 2017). A imunossupressão induzida pelo HIV diminui a capacidade de clareamento da infecção do HPV (PALEFSKY, 2009). A baixa contagem de células CD4 está relacionada à infecção por HPV de alto risco oncogênico (LACEY, 2005). Ademais, o HIV aumenta a suscetibilidade de indivíduos adquirirem o HPV pelo rompimento da barreira epitelial da mucosa, o que facilita o acesso do vírus às células basais epiteliais (REUSSER *et al.*, 2015). Realmente, as citocinas inflamatórias produzidas pelas células expostas às glicoproteínas do HIV são capazes de interromper as junções e a função das barreiras epiteliais (NAZLI *et al.*, 2010).

Assim como o HIV, a infecção pela *Chlamydia trachomatis* também aumenta a suscetibilidade à infecção pelo HPV e diminui as taxas de clareamento viral de uma infecção já existente, contribuindo para a persistência viral (DI PIETRO *et al.*, 2018).

O número de parceiros sexuais ao longo da vida também está associado infecção anal pelo HPV. Um estudo de 2013 mostrou que quanto maior o número de parceiros sexuais, maior o risco de infecção pelo HPV (YU *et al.*, 2013).

Ademais, em pacientes com história de prática de sexo anal receptivo, a taxa de câncer anal assemelha-se à do câncer de colo do útero. Como o HPV oncogênico necessita de abrasão epitelial para a implantação das partículas virais, é possível que a prática de relação sexual anal facilite a infecção devido ao revestimento mais fino do canal anal em relação ao canal vaginal (DAVIS; ORANGIO, 2018). De fato, um estudo de 2003 mostrou que a incidência de câncer anal ou lesões precursoras aumenta a partir da prática de 10 relações sexuais anais receptivas ao longo da vida (PIKETTY *et al.*, 2003).

Homens que mantêm relações sexuais com homens estão sob risco ainda maior de infecção anal pelo HPV. Um estudo analisou 346 homens e relatou que mais de 70% apresentaram infecção anal HPV induzida e, destes, 56% por tipos oncogênicos. Lesões precursoras de câncer anal foram encontradas em 30% dos indivíduos. Uma proporção ainda maior de lesões foi encontrada em homens mais velhos, provavelmente relacionada ao maior número de parceiros (DONÀ *et al.*, 2012).

O tabagismo também é considerado um fator de risco comum associado ao desenvolvimento de câncer anal. Tabagistas possuem um risco oito vezes maior de desenvolvimento da doença. Ademais, os efeitos do tabaco são potencializados pelos outros fatores de risco descritos anteriormente (DAVIS; ORANGIO, 2018).

Quadro 2 – Principais fatores de risco para câncer anal

<b>Comportamento sexual</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número total de parceiros</li> <li>- Sexo anal receptivo</li> <li>- Homens homossexuais</li> </ul>
<b>Infecções</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HPV</li> <li>- HIV</li> <li>- Clamídia</li> </ul>
<b>Imunossupressão Prolongada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes submetidos a transplantes de órgãos</li> </ul>
<b>Contagem de CD4+</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 350 células/mm<sup>3</sup></li> </ul>
<b>Tabagismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabagismo nos últimos 12 meses</li> <li>- Tabagismo por mais de 10 anos</li> <li>- Aumento do número de cigarros fumados por dia</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Davis; Orangio (2018).

#### 2.1.4 Vacinação

A primeira vacina contra o HPV foi a vacina bivalente, imunizando contra os tipos 16 e 18 (oncogênicos). Logo após, surgiu a vacina quadrivalente, tendo como alvo os tipos 6 e 11 (baixo risco oncogênico), 16 e 18. As vacinas contra HPV são preparadas a partir de partículas virais semelhantes ao vírus (VLP, do inglês *virus-like particle*), produzidas por tecnologia recombinante, oriundas da proteína L1 do capsídeo viral dos tipos de HPV, altamente purificadas e capazes de gerar resposta imunológica (ARBYN; XU, 2018). Foram aprovadas inicialmente para prevenir o câncer de colo uterino, mas desde então têm mostrado ser eficazes em reduzir as taxas de lesão intraepitelial anal (ROBERTS; SIEKAS; KAZ, 2017).

Um estudo de 2011 mostrou redução de 75% em lesões intraepiteliais anais de baixo e alto grau numa população de 602 homens, além de redução da infecção persistente em 95% (PALEFSKY *et al.*, 2011). A vacinação também parece ser eficaz em prevenir lesões de alto grau recorrentes quando administrada após o diagnóstico e tratamento da lesão. Swedish, Factor e Goldstone (2012) mostraram que apenas

13,6% dos pacientes vacinados após o diagnóstico de uma lesão de alto grau apresentaram recorrência, enquanto esse número foi de 30,7% em pacientes não vacinados.

Uma vacina nonavalente também foi desenvolvida, adicionando proteção contra os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 aos quatro tipos anteriores, com taxas de doença do colo do útero e vulvar dessas cepas adicionais reduzidas de 1,6 por 1.000 pessoas/ano que receberam a vacina quadrivalente a 0,1 por 1000 pessoas/ano naquelas que receberam a vacina nonavalente (JOURA *et al.*, 2015).

No Brasil, a vacina quadrivalente para o HPV é ofertada pelo Ministério da Saúde nas seguintes situações: meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos, mulheres e homens de 9 a 26 anos de idade vivendo com HIV/Aids e os indivíduos submetidos a transplantes de órgãos sólidos, de medula óssea e pacientes oncológicos. Entretanto, a cobertura vacinal para o HPV ainda é baixa. Dados do sistema de informação do Programa Nacional de Imunização (PNI) mostram que de 2014 a 2017, apenas 4,9 milhões de meninas (48,7%) de 9 a 14 completaram o esquema vacinal contra HPV e em 2017 (ano que a vacina começou a ser ofertada para meninos), apenas 1,6 milhões (43,8%) de meninos com 12 e 13 anos receberam a vacina contra HPV (BRASIL, 2018).

## 2.2 ASPECTOS CLÍNICOS DO CÂNCER ANAL

### 2.2.1 Rastreamento oportunístico do câncer anal

O rastreamento do câncer anal, ao contrário do câncer de colo do útero, ainda é controverso, uma vez que existem dúvidas em relação aos benefícios de prevenção da doença pelo tratamento de lesões intraepiteliais de alto grau (KOST *et al.*, 2017). Mas como o câncer anal é, na maioria das vezes, diagnosticado em estágios avançados, já com metástases loco-regionais e 20 a 40% de acometimento de linfonodos, estabelecer um programa de rastreamento parece ser necessário (ROBERTS; SIEKAS; KAZ, 2017). Entretanto, não existe, até o momento, um consenso universal de rastreamento da doença, provavelmente devido à falta de estudos prospectivos controlados ou estudos observacionais bem desenhados (DAVIS; ORANGIO, 2018; LEEDS; FANG, 2016). Em contrapartida, no Brasil, a Febrasgo recomenda o rastreamento de lesão anal em pacientes com lesão de colo uterino através da citologia anal e anoscopia de alta resolução (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRICIA, 2010).

Apesar da incidência do câncer anal ainda ser muito baixa para justificar uma política pública de rastreamento, existem subgrupos específicos de populações com incidência maior da doença, como: pacientes com HIV, homens que mantêm relações sexuais com homens, mulheres com doenças prévias relacionadas ao HPV e imunossupressão (CLARKE; WENTZENSEN, 2018).

A citologia anal foi o primeiro método de rastreamento de lesões intraepiteliais anais. Foi introduzida na Europa, em 1989, numa tentativa de extrapolar o sucesso da colpocitologia na prevenção do câncer de colo do útero (SCHOLEFIELD *et al.*, 1989). Logo, o procedimento passou, também, a ser adotado nos Estados Unidos (PALEFSKY *et al.*, 1997).

A sensibilidade e especificidade do método são semelhantes às da colpocitologia (FOX *et al.*, 2005). Entretanto, as estimativas de sensibilidade variam muito, de 69 a 98%, enquanto as de especificidades variam entre 32 a 59% (ARAIN *et al.*, 2005; CRANSTON *et al.*, 2007).

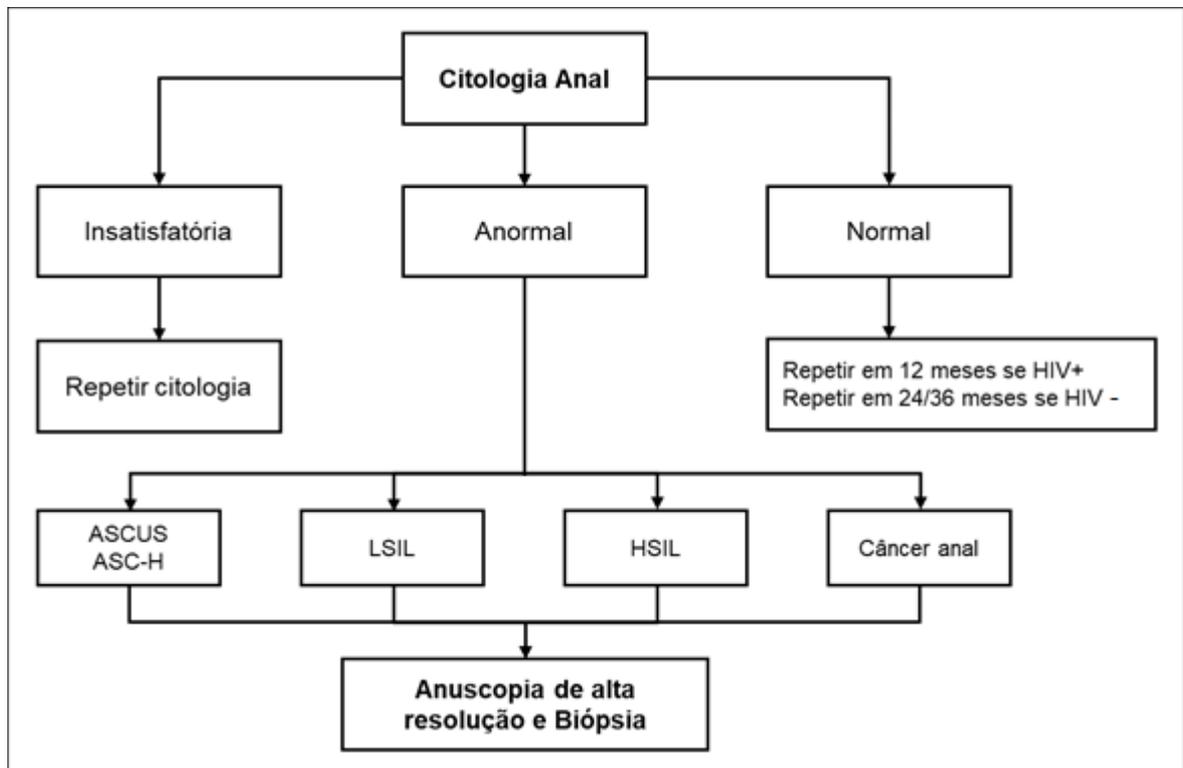
Uma metanálise de 2011 mostrou que a citologia anal é menos discriminante do que a colpocitologia para detectar lesões intraepiteliais de alto grau. O estudo concluiu que os métodos de rastreamento de lesões anais são menos precisos que

os métodos de rastreamento de lesões cervicais. Um dos motivos é que a citologia anal é realizada às cegas sem o uso de anuscópio, enquanto a colpocitologia é obtida através da visualização direta do colo do útero (MATHEWS; AGMAS; CACHAY, 2011). De fato, outra análise, de 2010, mostrou que, dentre todas as pacientes com diagnóstico histológico de lesão de alto grau, a citologia anal só foi capaz de detectar 12% dos casos, o que sugere que a citologia anal, realizada em apenas uma ocasião, é um teste de baixa sensibilidade para detectar lesão de alto grau (SALIT *et al.*, 2010). Por estes motivos, a citologia anal tem demorado a receber aceitação universal como método de rastreamento (SOWAH *et al.*, 2015).

O laudo citológico segue a Classificação de Bethesda, a mesma para as citologias cervicais, nos quais são identificadas lesões descritas como escamosas de baixo grau (LSIL, do inglês *low grade squamous intraepithelial lesions*) e escamosas de alto grau (HSIL, do inglês *high grade squamous intraepithelial lesions*). Pode, também, incluir os termos ASCUS, que significa células escamosas atípicas de significado indeterminado (do inglês, *atypical squamous cells of undetermined significance*) e ASC-H, células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo afastar lesão de alto grau (do inglês, *atypical squamous cells, cannot exclude HSIL*) (PALEFSKY, 2008; SOLOMON, 2015; SOLOMON *et al.*, 2002).

Apesar de similar à colpocitologia, existem algumas diferenças entre esta e a citologia anal. A coilocitose associada ao HPV pode não ser tão pronunciada no canal anal, mesmo em lesões de baixo grau, apesar da multinucleação de células epiteliais ser proeminente e a ceratinização citoplasmática ser mais generalizada do que nas lesões cervicais. Outra importante diferença é a de que há maior incidência e menor especificidade de ASCUS no canal anal (BURD, 2016; SALIT *et al.*, 2010). Por isso, todas as pacientes com alteração citológica anal (ASCUS +) devem ser submetidas à anoscopia de alta resolução, método padrão-ouro para o diagnóstico e localização dessas lesões. A Figura 4 representa uma proposta de rastreamento das lesões intraepiteliais anais em pacientes HIV negativas (DAVIS; ORANGIO, 2018; PALEFSKY *et al.*, 2005).

Figura 4 – Fluxograma de rastreamento de lesões intraepiteliais anais em pacientes HIV negativas



Legenda: ASCUS – células escamosas atípicas de significado indeterminado (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*);  
 ASC-H – células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo afastar lesão de alto grau (*Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude HSIL*);  
 LSIL – lesões escamosas de baixo grau (*Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions*);  
 HSIL – lesões escamosas de alto grau (*High Grade Squamous Intraepithelial Lesions*);

Fonte: Adaptado de Palefsky; Rubin (2009).

Um exame de citologia anal é realizado inserindo uma *cytobrush* entre 3 a 4 cm no ânus, aplicando uma leve pressão e retirando-o em um movimento circular. A amostra pode ser fixada por métodos de citologia convencionais ou por citologia em meio líquido (BUZARD; RIZZOLO, 2018; LEEDS; FANG, 2016; SENDAGORTA *et al.*, 2014).

Além da citologia, existem os testes moleculares para a detecção do HPV. Eles são capazes de detectar a infecção, monitorizar a persistência da infecção após o tratamento e prever o potencial cancerígeno ao identificar o tipo de HPV (SCHWARTZ, 2009).

Existem diversos tipos de testes que detectam a presença do vírus, dentre eles: captura híbrida, *southern blot*, hibridização *in situ*, *microarrays* e PCR (do inglês,

*polymerase chain reaction*) A captura híbrida detecta a presença dos tipos de HPV de alto risco mais frequentes, sem individualizá-los, sendo um dos métodos mais utilizados na prática clínica no Brasil Já os testes de genotipagem, como o PCR e o PCR em tempo real (qPCR) são capazes de identificar o tipo específico do vírus (de alto grau) e quantificar sua carga viral (SILVA *et al.*, 2015).

Porém, os testes de DNA HPV possuem utilidade limitada no rastreamento do câncer anal, devido à alta prevalência de HPV e à presença de múltiplos tipos de HPV presentes no canal anal de mulheres imunocompetentes e de homens homossexuais portadores de HIV (BURD, 2016).

Um estudo com 334 homens portadores de HIV mostrou que a amplificação de DNA HPV para 13 tipos de alto risco apresentou uma sensibilidade de 96%, especificidade de 33%, valor preditivo positivo (VPP) de 37% e valor preditivo negativo (VPN) de 95% para lesão intraepitelial anal de alto grau. Quando a amplificação de DNA foi restringida a apenas os HPV 16 e 18, a sensibilidade foi significativamente reduzida (62%) e a especificidade aumentada (77%) (CASTLE *et al.*, 2013). O teste de HPV isolado pode ser mais útil em homens HIV negativos, uma vez que a presença de tipos oncogênicos do HPV, principalmente o HPV 16, é altamente específica para lesão intraepitelial anal de alto grau (PARK; PALEFSKY, 2010). Quando usado em concomitância com outro método, como a citologia, em homens HIV positivos com ASCUS, o teste de DNA HPV apresentou uma sensibilidade de 100%, mas uma especificidade de 17,5% para lesões de alto grau (SALIT *et al.*, 2010).

### **2.2.2 Diagnóstico**

Semelhante ao papel da biópsia de colo uterino guiada por colposcopia, a anoscopia de alta resolução com biópsia é o método padrão-ouro para determinar a prevalência de lesão intraepitelial anal. Devido ao custo e falta de disponibilidade, normalmente a anoscopia é usada para triagem em mulheres com citologia anal alterada ou com sintomas de câncer anal (MOSCICKI *et al.*, 2015).

As características da anoscopia de alta resolução (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo) na população geral e em mulheres de alto risco para câncer anal, como portadoras de HIV ou de lesão no trato genital inferior, não são ainda bem conhecidas (MOSCICKI *et al.*, 2015). As estimativas mais próximas da acurácia do teste são de alguns estudos que

submeteram todas as mulheres de alto risco à anoscopia. Entretanto, todos os estudos realizaram apenas biópsias dirigidas e não aleatórias (GIRALDO *et al.*, 2009; JACYNTHO *et al.*, 2011; SANTOSO *et al.*, 2010; SCHOLEFIELD *et al.*, 1992). Destes, apenas Santoso *et al.* calcularam estatísticas de desempenho da anoscopia em mulheres com lesões do trato genital inferior. Usando a biópsia anal como critério diagnóstico padrão para as lesões anais, a anoscopia apresentou uma sensibilidade de 100%, especificidade de 71%, VPP de 32% e VPN de 100%. Entretanto, uma vez que as mulheres só foram submetidas à biópsia se apresentaram anoscopia alterada, a sensibilidade e o VPN se mostraram falsamente elevados (SANTOSO *et al.*, 2010).

O exame é realizado através de um colposcópio de alta ampliação com um anuscópio transparente que permite analisar todo o canal anal e pele perianal sob inspeção visual rigorosa. O ácido acético (3 a 5%) é aplicado no canal através de um cotonete com ponta de algodão para identificar áreas de alta renovação celular. A solução de lugol também pode ser aplicada para melhorar a precisão da biópsia. Lesões de maior grau não absorvem o lugol e o tecido permanece sem coloração comparado ao tecido normal, que é corado (BUZARD; RIZZOLO, 2018; LEEDS; FANG, 2016; SENDAGORTA *et al.*, 2014).

Todas as áreas anormais devem ser submetidas à biópsia. Outras alterações como pontilhados, vasos atípicos e leucoplasia plana também são suspeitas de lesão intraepitelial (RIDER; HUNTER; GRIMM, 2018). Um estudo de 2013 com 163 homens homossexuais HIV positivos submetidos à anoscopia mostrou que lesões com pontilhado tinham 30% de chance de apresentar HSIL. Leucoplasia plana e vasos atípicos apresentavam 25 e 23% de chance, respectivamente. A combinação de todas as alterações apresentava uma chance de 40% de lesão de alto grau (RICHEL *et al.*, 2013b).

Os espécimes de biópsia guiadas pela anoscopia são analisadas para a presença de células epiteliais escamosas anormais, usando os mesmos critérios das lesões cervicais. Na nomenclatura antiga, as lesões eram chamadas de NIA (neoplasia intraepitelial anal) e eram categorizadas em grau 1, 2 e 3, baseadas na distribuição das anormalidades dentro do epitélio. NIA 1 descreve anormalidades confinadas ao terço inferior do epitélio, NIA 2 descreve anormalidades que ocupam até a metade do epitélio e a NIA 3 descreve anormalidades que se estendem até o terço superior do epitélio. Esta também é chamada de *carcinoma in situ*. Uma vez que a análise histológica de lesões anais é, de alguma forma, subjetiva, o Colégio

Americano de Patologistas e a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical desenvolveram, em 2012 uma terminologia histológica padronizada (LAST- do inglês, *Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization*) para descrever todos os tipos de lesões intraepiteliais escamosas em todas as partes do trato genital inferior. Recomenda-se, desde então, o uso dos termos lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) e lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) (BURD, 2016; DARRAGH *et al.*, 2012).

Entretanto, a realização da anoscopia com biópsia requer treinamento e equipamento especializados. Por isso, é dispendiosa para ser implementada e não é disponível mundialmente. Isso coloca em dúvida o seu valor fora dos centros especializados (CRAWSHAW *et al.*, 2015).

Vários biomarcadores (Ki67, ProExC, p16 e outros) têm sido investigados para aumentar a acurácia do diagnóstico histológico. O projeto LAST determinou que nenhum marcador pode substituir a hematoxilina e eosina (HE) como principal ferramenta diagnóstica, mas a análise imunistoquímica da proteína p16 (p16) pode ser útil como método adjuvante em algumas situações (DARRAGH *et al.*, 2012). Como a variabilidade interobservador para casos de NIA 2 (na terminologia antiga) é alta e o comportamento biológico da lesão é variável, a p16 é indicada para esclarecimento diagnóstico de lesão de alto grau. Nestes casos, a coloração difusa e forte de p16 na área que atende aos critérios morfológicos de HE para uma lesão pré-invasiva suporta a categorização da lesão como HSIL. Já a ausência de coloração com p16 ou presença de manchas irregulares mínimas suporta o rebaixamento da interpretação para LSIL. Em outra situação, a p16 também pode ser usada, na qual uma lesão de alto grau potencial não pode ser diferenciada de uma condição benigna que imita uma lesão de alto grau, como atrofia, alterações epiteliais reparativas ou metaplasia escamosa reacional. A p16 também pode ser usada em biópsias interpretadas como baixo grau em pacientes cujo resultado da citologia foi HSIL, ASC-H, ou células glandulares atípicas, para auxiliar na certeza de que uma doença de alto grau não foi ignorada (BURD, 2016).

### 2.2.3 Sinais e Sintomas

A infecção anal pelo HPV geralmente é assintomática. Contudo, pode se manifestar através de prurido, dor ou sangramento anal; lesões exofíticas; incontinência fecal; fissura ou fístula anal ou alterações no padrão fecal. Pode também se apresentar como um achado incidental em exame anatomopatológico de alguma lesão benigna, como papilas hemorroidárias (DAVIS; ORANGIO, 2018).

### 2.2.4 Tratamento

Existem várias opções de tratamento das displasias anais. As lesões de baixo grau, como não são consideradas precursoras do câncer, podem não necessitar de tratamento algum. Entretanto, devem ser acompanhadas com anoscopia de alta resolução a cada seis meses para identificar possíveis lesões de alto grau negligenciadas previamente ou desenvolvidas nesse período. Em relação ao tratamento das lesões de alto grau, o objetivo é evitar que elas progridam para câncer. Um objetivo secundário é remover toda a lesão tecidual, minimizando o risco de recorrência e evitando disfunção evacuatória (MESSICK; RODRIGUEZ-BIGAS, 2017).

A utilização de imiquimode tópico, um estimulador de citocinas, é um tratamento eficaz das lesões de intraepiteliais anais de alto grau em pacientes imunocompetentes (ASSI *et al.*, 2014). O imiquimode atua como estimulador de resposta imune local mediada por células e induz a produção de citocinas antivirais (GKEGKES; IAVAZZO; STAMATIADIS, 2019). O imiquimode atua como agonista no receptor Toll-like 7, estimulando as células dendríticas dérmicas a expressarem citocinas, como o fator de necrose tumoral-  $\alpha$ , interferon-  $\alpha$  (IFN-  $\alpha$ ), e as interleucinas 1, 6, 8 e 12. O efeito imediato das citocinas é que as células dendríticas plasmocitóides são atraídas da corrente sanguínea e grandes quantidades de IFN-  $\alpha$  estão sendo produzidas. Como consequência, os níveis aumentados de citocinas estimulam as células *natural killers* (NK) a atingir tanto as células infectadas pelo HPV quanto as células carcinogênicas. Além disso, o imiquimode também induz as células de Langerhans a amadurecerem e migrarem para os linfonodos, onde apresentam antígenos e induzem uma resposta Th1. Células T tumor-específicas se multiplicam e infiltram a área afetada. Ao mesmo tempo, as células B começam a produção de

anticorpos que, então, aumentam a apresentação de antígenos. Esses efeitos explicam as funções antiviral e antitumoral do imiquimode (DE WITTE *et al.*, 2015).

Uma resposta completa pode ser esperada em mais da metade dos pacientes, porém aplicações subsequentes podem ser necessárias (STEELE *et al.*, 2012). A aplicação de 5-fluoracil, um antimetabólito que interfere com a síntese de DNA, também possui resultados semelhantes (ASSI *et al.*, 2014; MESSICK; RODRIGUEZ-BIGAS, 2017).

Em 2014 um estudo controlado comparou os seguintes tratamentos: imiquimode, 5-fluoracil e eletrocauterização em grupos de alto risco (homens portadores de HIV). Em lesões perianais (externas), o imiquimode atingiu resposta completa em 100% dos pacientes, quando comparado com 57% dos tratados com 5-fluoracil e 75% dos tratados com eletrocauterização. Entretanto, doença recorrente foi encontrada em 71% dos pacientes que receberam imiquimode, em relação a 58% dos pacientes tratados com 5-fluoracil e 68% dos tratados com eletrocauterização (RICHEL *et al.*, 2013a). Isso demonstra que a utilização do imiquimode requer a ação de um sistema imune competente e, em pacientes com HIV, as expectativas de sucesso do tratamento são menores, uma vez que ele é um imunomodulador e interfere diretamente com a sinalização celular direcionada a partir do vírus (BAULON *et al.*, 2007). Já o 5-fluoracil tópico não requer a presença de um sistema imune competente, apresentando, então, melhores resultados em portadores de HIV. Ademais, existe uma preocupação em relação ao uso do imiquimode no canal anal, que é a possibilidade de ele ser absorvido sistemicamente devido à proximidade com o reto. Ao contrário do 5-fluoracil, que é rotineiramente administrado por via intravenosa e cuja toxicidade sistêmica é conhecida, a toxicidade do imiquimode, que pode ocorrer através da absorção retal, ainda é desconhecida (WEIS, 2013).

Outra forma de tratamento tópico inclui a aplicação de ácido tricloroacético (ATA), que é a primeira linha de tratamento para os condilomas acuminados (WORKOWSKI; BERMAN, 2010). Possui algumas vantagens, como baixo custo, ausência de efeitos adversos sistêmicos, uso seguro na gestação e treinamento médico mínimo (WEIS, 2013). Entretanto, possui taxas significativas de recorrência. Cranston *et al.* (2014), encontraram uma taxa de recorrência de 78,6% na anosscopia de acompanhamento de pacientes submetidos à aplicação de ATA.

O tratamento cirúrgico inclui a excisão local ampliada e destruição direcionada das lesões. A excisão local ampliada pode erradicar a doença quando margens

microscópicas negativas são obtidas (ASSI *et al.*, 2014). Devido à morbidade significativa associada à grande excisão local (incontinência, estenose anal, necessidade de desvio fecal, necessidade de enxerto de pele ou reconstrução de retalho), alguns autores recomendam a operação em dois estágios após biópsia por punção (BEJARANO; BOUTROS; BERHO, 2013). A destruição direcionada com o eletrocautério apresenta pouca morbidade, porém altas taxas de recorrência, principalmente em portadores de HIV. Entretanto, o tratamento pode ser repetido até a erradicação total das lesões (ASSI *et al.*, 2014; STEELE *et al.*, 2012).

Existem, ainda, outras opções de tratamento de lesões intraepiteliais anais, como crioterapia, ablação com laser de CO<sub>2</sub> e terapia fotodinâmica (SHRIDHAR *et al.*, 2015). Entretanto, as taxas de recorrência são altas (77%) (GOLDSTONE; JOHNSTONE; MOSHIER, 2014).

Em relação ao câncer anal, a ressecção abdominoperineal era o tratamento padrão até o advento da quimiorradioterapia. Porém, devido a altas taxas de recorrência e morbidade relacionadas à cirurgia, ela é hoje reservada apenas como terapia de resgate. A principal modalidade de tratamento do câncer anal atualmente é, então, a quimiorradioterapia, um tratamento não cirúrgico, que preserva a função do esfíncter anal (SHRIDHAR *et al.*, 2015).

### 3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A epidemiologia do câncer anal e de suas lesões precursoras é variável, influenciada por idade, estado de imunossupressão, localização geográfica e outras características (VAN DER ZEE *et al.*, 2013). Um estudo brasileiro de 2018 mostrou uma frequência de 11.4% de lesões intraepiteliais anais em portadoras de HPV do colo uterino. Entretanto, mais estudos epidemiológicos são necessários para melhorar o entendimento da história natural de displasias anais em diversos grupos populacionais (HERÁCLIO *et al.*, 2018).

Além disso, a maior parte dos estudos tem analisado a prevalência da doença em homens e pacientes portadores de HIV e não em mulheres imunocompetentes portadoras de lesão intraepitelial de alto grau de colo uterino. Por esse motivo, estudos nesse subgrupo de pacientes são necessários (DONAIRE *et al.*, 2017; JACYNTHO *et al.*, 2011).

## 4 OBJETIVOS

A seguir, o objetivo primário e os objetivos secundários da pesquisa.

### 4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar a prevalência de lesões intraepiteliais anais e câncer anal em mulheres imunocompetentes portadoras de lesão intraepitelial de alto grau de colo uterino e câncer.

### 4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Analisar as possíveis associações entre as características sociodemográficas, tabagismo, etilismo, grau de lesão de colo uterino, presença de outras infecções sexualmente transmissíveis e história sexual e reprodutiva com as lesões anais.
- Analisar a concordância entre os resultados da citologia anal, anoscopia e biópsia.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, realizado em pacientes do ambulatório de Patologias do Trato Genital Inferior e Colposcopia (PTGIC) do serviço de Ginecologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF). Este ambulatório atende pacientes com suspeita ou diagnóstico de lesão do trato genital inferior causadas pelo HPV, encaminhadas de serviços de atenção básica de saúde de Juiz de Fora e microrregião. Junto ao ambulatório são orientadas para o tratamento clínico ou cirúrgico.

Após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HU-UFJF (parecer de aprovação número 3.371.560, ANEXO A), foram convidadas a participar do estudo todas as mulheres com diagnóstico histológico de lesão intraepitelial de alto grau de colo uterino (glandular ou escamosa) e câncer de colo uterino, entre janeiro de 2016 até setembro de 2020. As pacientes que ainda estavam em acompanhamento no ambulatório foram abordadas durante a consulta e as pacientes que já tinham concluído atendimento foram convocadas ao ambulatório através de contato telefônico.

Foram excluídas do estudo as pacientes que apresentaram no momento da inscrição: infecção por HIV, gestação atual, radioterapia pélvica prévia ou atual, câncer colorretal prévio ou atual, presença de tumoração anal ao toque retal e estados de imunossupressão, seja por medicamentos ou doenças autoimunes.

Após explicitados os objetivos da pesquisa, bem como os riscos e benefícios, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) em duas vias; uma para a entrevistada e outra para a pesquisadora.

Essas mulheres foram então, submetidas à citologia anal. Todos os exames foram realizados pelo mesmo profissional. Responderam, também, a um questionário (Apêndice B), através de uma breve entrevista, sobre as suas principais características sociodemográficas, história sexual e reprodutiva e hábitos de vida. As variáveis analisadas foram as seguintes: idade em anos completos, cor autodeclarada, idade da primeira relação sexual, número de parceiros ao longo da vida, paridade, tipo de método contraceptivo utilizado, presença de IST (infecção sexualmente transmissível) prévia (diagnosticada e tratada por especialista), hábito de praticar sexo anal receptivo, presença de prurido ou sangramento anal prévios ou atuais, vacinação para HPV e tipo de vacina (bivalente, quadrivalente ou nonavalente),

tabagismo (avaliado em anos/maço), etilismo (sim ou não), uso de drogas ilícitas (sim ou não), prática e frequência semanal de atividade física, grau de escolaridade e renda familiar mensal.

As pacientes que apresentaram qualquer alteração na citologia anal (ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL ou carcinoma escamoso anal) foram submetidas, posteriormente, à anoscopia de alta resolução.

A citologia anal foi realizada através de uma escova endocervical, introduzida até 4 centímetros dentro do canal anal, com rotação de 360 graus. O material foi depositado em uma lâmina de vidro e submetido a uma substância fixadora líquida, à base de álcool. O serviço de Patologia do HU-UFJF analisou todas as amostras através da coloração de Papanicolaou. Todas as lâminas foram analisadas pelo mesmo patologista e conferidas por um segundo profissional. Os laudos da citologia seguiram a nomenclatura recomendada pela Classificação de Bethesda (SOLOMON, 2015).

Antes da anoscopia, foi realizado toque retal para identificação de possíveis tumorações no canal anal, que contraindicariam o exame. Após toque retal sem tumoração, estenose ou espessamento, a anoscopia de alta resolução foi então realizada. Todos os exames foram realizados pelo mesmo profissional com experiência na área. Ela consistiu na visualização do canal anal com ampliação da imagem através do colposcópio, aparelho semelhante a um microscópio binocular, que possui lentes de aumento e foco de luz, na tentativa de identificar as lesões anais. Um espéculo rígido, o anoscópio foi introduzido no ânus, sendo então realizada, a aplicação de solução de ácido acético para observar a zona de transformação entre o epitélio colunar do reto inferior (origem endodérmica) e o epitélio escamoso do canal anal (origem ectodérmica) e procurar pelas lesões, de maneira homóloga à colposcopia ginecológica. O ácido acético é responsável por tornar as lesões acetobranças, através da coagulação de proteínas nucleares e citoqueratinas presentes no epitélio. Como as lesões intraepiteliais apresentam uma maior densidade de núcleos do que o epitélio sadio, elas se tornam, dessa forma, mais evidentes. A seguir, para refinamento do exame, também foi aplicada uma solução iodo-iodetada (solução de Schiller). O epitélio sadio, rico em glicogênio, assume uma coloração castanho-escuro com a aplicação da solução; em contrapartida, as áreas de lesão intraepitelial, pobres em glicogênio, não são coradas pelo iodo. Os possíveis resultados foram classificados como normal, achados anormais grau de baixo grau,

achados anormais de alto grau. Por fim, todas as áreas suspeitas foram submetidas à biópsia no mesmo momento da anuscopia e enviadas ao laboratório de Patologia do HU-UFJF para análise.

As pacientes com biópsia comprovando lesão anal pelo HPV foram encaminhadas para acompanhamento multidisciplinar no ambulatório de Proctologia do HU- UFJF.

Foram apresentadas medidas descritivas (frequências absolutas e relativas) e de tendência central (média e desvio padrão). A presença de alterações citológicas foi associada com variáveis sociodemográficas, clínicas, reprodutivas e de hábitos de vida. A comparação de proporções foi feita pelo Teste Qui-Quadrado ajustado pelo teste exato de Fisher, quando necessário, e a comparação de médias foi feita pelo teste t-Student. A concordância entre os métodos diagnósticos de citologia anal e anuscopia foi realizada pela análise de Kappa.

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS versão 21 (IBM) e o valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão dessa pesquisa serão apresentados em formato de artigo. Os resultados complementares são apresentados também no apêndice C.

### **ARTIGO: Rastreamento citológico de lesões intraepiteliais anais em mulheres brasileiras imunocompetentes com história de lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo uterino**

#### **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A incidência e mortalidade do câncer anal apresenta progressão mundial, chegando a 2,06/100.000 em mulheres. Está associado à infecção pelo Papilomavirus Humano em 90% dos casos, sendo precedido pelas lesões intraepiteliais anais. Ojetivou-se determinar a prevalência e possíveis variáveis associadas à lesão intraepitelial e câncer anal em mulheres imunocompetentes com lesão de alto grau de colo uterino, assim como a concordância entre métodos diagnósticos. **MÉTODOS:** Estudo de corte transversal, em mulheres imunocompetentes com diagnóstico histológico de lesão intraepitelial de colo uterino de alto grau e câncer, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020. Todas foram submetidas à citologia anal e ao questionário de caracterização e potenciais fatores de risco. Mulheres com citologia alterada foram submetidas à anoscopia e biópsia. **RESULTADOS:** 69 mulheres completaram o estudo. Destas, 7 (10,1%) apresentaram citologia anal alterada (lesão de alto grau, atipia em células escamosas de significado indeterminado e atipia em células escamosas, não podendo afastar lesão de alto grau: 2,9 % cada; lesão de baixo grau: 1,4%). Das anoscopias, 3 (42,8%) demonstraram alterações. Uma biópsia evidenciou lesão intraepitelial de baixo grau. A média de gestações, partos vaginais e abortamentos foi associada à citologia anal alterada. Entretanto, a maior média de cesarianas foi associada à citologia normal. **CONCLUSÃO:** A prevalência de lesão intraepitelial anal foi compatível com dados da literatura, principalmente no Brasil. O rastreamento oportunístico de lesões intraepiteliais anais nesta população deve ser considerado. A citologia anal é adequada para este fim, pelo baixo custo e facilidade de reprodução em serviços públicos de saúde.

Palavras-chave: Câncer anal. Lesão intraepitelial escamosa de alto grau. Papilomavirus Humano. Rastreamento.

## INTRODUÇÃO

O câncer anal é de ocorrência rara na população geral, porém sua incidência e mortalidade têm apresentado progressão mundial desde 1975, chegando a 1-2 por 100.000 indivíduos. Em mulheres, a prevalência é ainda maior, de 2,06 por 100.000 (DONAIRE *et al.*, 2017; KOST *et al.*, 2017). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou, em 2018, 48.541 novos casos no mundo todo (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018). Nos Estados Unidos, a incidência no mesmo ano foi de 1,8 por 100.000 habitantes, totalizando 8.580 novos casos, o que representou 0,5% de todos os casos de câncer no país. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018).

No Brasil, de acordo com as últimas estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), houve 408 mortes pela doença em 2015; destas, 258 foram de mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018)

Existem fortes evidências que indicam que a infecção persistente por um tipo oncogênico de HPV é condição necessária para o desenvolvimento de câncer de colo uterino e é um dos fatores associados ao aumento na incidência de carcinoma de células escamosas em outras regiões do trato genital inferior, particularmente do canal anal (DE VUYST *et al.*, 2009). Estima-se que a infecção pelo HPV esteja presente 80 a 90% dos casos de câncer anal (DOMGUE *et al.*, 2019; MACHALEK *et al.*, 2012).

Outros fatores de risco para câncer anal incluem: infecção pelo vírus HIV, homens homossexuais, sexo anal receptivo, número de parceiros sexuais ao longo da vida, tabagismo e antecedentes de lesão intraepitelial escamosa de colo uterino (DONAIRE *et al.*, 2017). Uma metanálise recente encontrou um risco 14 vezes maior de câncer anal em pacientes com história prévia de câncer vulvovaginal ou de colo uterino, revelando um subvalorizado grupo de risco (GILBERT *et al.*, 2019). Nesta população, ainda existem poucos estudos disponíveis, com prevalência de lesões intraepiteliais anais variando de 9 a 19% (JACYNTHO *et al.*, 2011; LAMMÉ *et al.*, 2014; PARK *et al.*, 2009; SANTOSO *et al.*, 2010; SCHOLEFIELD *et al.*, 1992).

Ainda não há diretrizes universalmente padronizadas para o rastreamento de lesões anais pré-malignas (DONAIRE *et al.*, 2017). Mas como o câncer anal possui similaridades etiopatogênicas com o câncer de colo uterino e considerando o sucesso dos programas de rastreamento deste, o rastreamento é recomendado por algumas sociedades americanas e brasileiras, incluindo a *American Cancer Society* e a Febrasgo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; DOMGUE *et al.*, 2019; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRICIA, 2010).

Atualmente, a citologia anal é o principal teste de rastreamento para o câncer anal (DONAIRE *et al.*, 2017). Estima-se que possua sensibilidade e especificidade semelhantes à citologia do colo do útero quando realizadas por profissionais experientes, além de ser eficaz e custo-efetiva (SANTOSO, J. T. *et al.*, 2010, WOHLMUTH *et al.*, 2020). Já a anoscopia de alta resolução é o padrão-ouro para o diagnóstico de lesão anal de alto grau após um resultado de citologia anormal (GOODMAN *et al.*, 2008). Oferece uma acurácia diagnóstica maior, ao permitir a obtenção de biópsias para a avaliação histológica, porém, é um exame demorado, que demanda uma curva de aprendizagem maior, limitando o seu uso como um método de rastreamento primário (RICHEL, PRINS, DE VRIES, 2014).

Até hoje, a maioria dos estudos se concentrou em homens homossexuais e portadores do HIV (JACYNTHO *et al.*, 2011), mas não em mulheres imunocompetentes portadoras de lesão de colo uterino de alto grau pelo HPV. Dessa forma, o objetivo do estudo é determinar a prevalência e fatores associados à lesão intraepitelial anal e câncer anal nesta população, utilizando a citologia anal como método de rastreamento primário, assim como determinar a concordância diagnóstica entre anoscopia e citologia anal.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### População e Desenho do Estudo

Pacientes do ambulatório de Patologias do Trato Genital Inferior e Colposcopia (PTGIC) do serviço de Ginecologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) com diagnóstico histológico de lesão intraepitelial de alto

grau de colo uterino (glandular ou escamosa) ou câncer de colo uterino, entre janeiro de 2016 e setembro de 2020 foram convidadas a participar deste estudo transversal.

Foram excluídas do estudo as pacientes que apresentaram no momento do recrutamento: infecção por HIV, gestação atual, radioterapia pélvica prévia ou atual, câncer colorretal prévio ou atual, presença de tumoração anal ao toque retal e uso de medicamentos imunossupressores.

Após explicitados os objetivos da pesquisa, bem como os riscos e benefícios, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias; uma para a entrevistada e outra para a pesquisadora.

Todas as participantes do estudo foram submetidas à citologia anal. Responderam, também, a um questionário, através de uma breve entrevista, sobre as suas principais características sociodemográficas, história sexual e reprodutiva e hábitos de vida.

Todos os espécimes citológicos foram processados em lâminas de vidro (citologia convencional) e analisados pelo mesmo patologista, do serviço de Patologia do HU-UFJF, através da coloração de Papanicolaou.

Os resultados seguiram a nomenclatura recomendada pela Classificação de Bethesda: lesões escamosas de baixo grau (LSIL, do inglês *low grade squamous intraepithelial lesions*) e escamosas de alto grau (HSIL, do inglês *high grade squamous intraepithelial lesions*), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS, do inglês, *atypical squamous cells of undetermined significance*) e células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H, do inglês, *atypical squamous cells, cannot exclude HSIL*), carcinoma escamoso ou adenocarcinoma *in situ*. Os resultados insatisfatórios foram repetidos, de acordo com a concordância das pacientes.

As pacientes que apresentaram qualquer alteração na citologia anal foram submetidas, posteriormente, à anoscopia de alta resolução. Os possíveis resultados foram classificados como normal, achados anormais grau de baixo grau, achados anormais de alto grau.

Antes da anoscopia, foi realizado toque retal para identificação de possíveis tumorações no canal anal, que contraindicariam o exame. Por fim, todas as áreas suspeitas foram submetidas à biópsia no mesmo momento da anoscopia e enviadas ao laboratório de Patologia do HU-UFJF para análise.

As pacientes com biópsia comprovando lesão anal pelo HPV foram encaminhadas para acompanhamento multidisciplinar no ambulatório de Proctologia do HU- UFJF.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HU-UFJF (parecer de aprovação número 3.371.560).

### Análise Estatística

Foram apresentadas medidas descritivas (frequências absolutas e relativas) e de tendência central (média e desvio padrão). A presença de alterações citológicas foi associada com variáveis sociodemográficas, clínicas, reprodutivas e de hábitos de vida. A comparação de proporções foi feita pelo Teste Qui-Quadrado ajustado pelo teste exato de Fisher, quando necessário, e a comparação de médias foi feita pelo teste t-Student. A concordância entre os métodos diagnósticos de citologia anal e anoscopia foi realizada pela análise de Kappa.

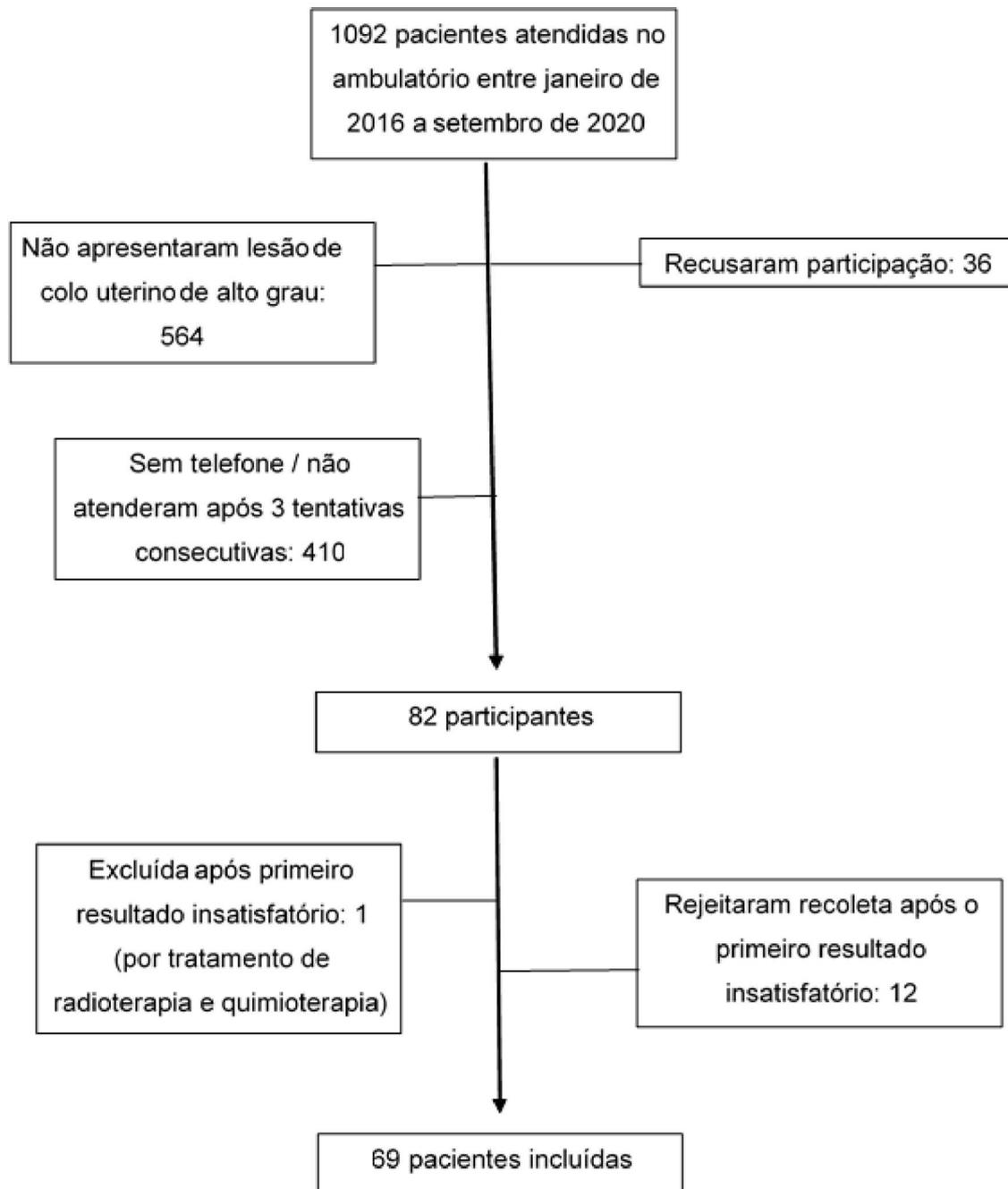
A análise estatística foi realizada através do programa SPSS versão 21 (IBM) e o valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## **RESULTADOS**

### Características da Amostra

Das 82 mulheres que atendiam aos critérios de inclusão e concordaram em participar, 69 completaram o estudo, conforme indicado na Figura 5. Uma paciente (1,2%) foi excluída uma vez que iniciou tratamento de radioterapia e quimioterapia no período de coleta da citologia anal; e 12 (14,6%) foram excluídas uma vez que rejeitaram a coleta da citologia anal após um primeiro resultado insatisfatório.

Figura 5 – Fluxograma de Atendimento



Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

A média de idade das pacientes foi de 37,92 anos ( $\pm 10,15$ ), com maioria de cor autodeclarada branca (40,6%), em relacionamento estável atual (79,7%).

A média de idade da sexarca foi 16,62 anos ( $\pm 2,34$ ) e a média de parceiros ao longo da vida foi de 8,97 ( $\pm 11,16$ ).

A lesão prévia de colo uterino mais frequente foi lesão intraepitelial de alto grau (NIC III – 71%). Apenas 4 pacientes (5,8%) eram portadoras de câncer de colo uterino, sendo 3 (4,3%) portadoras de carcinoma escamoso invasivo de colo uterino e 1 (1,4%) portadora de adenocarcinoma invasor. O principal método de diagnóstico das lesões do colo uterino foi a biópsia incisional (72,46%). A lesão do colo uterino foi um achado ao acaso em uma histerectomia por miomatose e uma polipectomia. O tratamento mais utilizado para as lesões do colo uterino foi a cirurgia de alta frequência (72,47%), seguida de conização clássica (7,2%).

O intervalo médio ( $\pm$  DP) entre o diagnóstico da lesão do colo uterino e a coleta da citologia anal foi de 19,56 ( $\pm 15,84$ ) meses e não houve diferença entre os grupos, segundo presença ou ausência de alteração da citologia anal.

As demais características da amostra estão reunidas na tabela 1.

Tabela 1- Características das pacientes, de acordo com resultado da citologia anal, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020, do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU -UFJF.

<b>Características</b>	Citologia anal normal (n=62)	Citologia anal alterada (n=7)	p
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Tabagismo</b>			
Sim	10 (16,1)	1 (14,3)	0,071
Não	49 (79)	4 (57,1)	
Ex tabagistas	3 (4,8)	2 (28,6)	
<b>Etilismo</b>			
Sim	34 (54,8)	6 (85,7)	0,120

continua

Tabela 1- Características das pacientes, de acordo com resultado da citologia anal, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020, do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU -UFJF

continuação

<b>Uso de drogas ilícitas</b>			
Sim	2 (3,2)	0 (0)	0,806
<b>IST prévia</b>			
Sim	6 (9,7)	0 (0)	0,513
<b>Prática de sexo anal</b>			
Sim	46 (74,2)	6 (85,7)	0,445
<b>Prurido anal prévio ou atual</b>			
Sim	18 (29)	1 (14,3)	0,372
<b>Condiloma anal</b>			
Sim	9 (14,5)	0 (0)	0,358
<b>Uso de condom</b>			
Sim	16 (25,8)	2 (28,6)	0,592
<b>Sífilis</b>			
Reagente	2 (3,6)	0 (0)	0,789
Não reagente	54 (96,4)	7 (100)	
<b>Vacinação para HPV</b>			
Sim, bivalente	1 (1,6)	0 (0)	
Sim, quadrivalente	20 (32,3)	3 (42,9)	0,818
Não	41 (66,1)	4 (57,1)	

Tabela 1- Características das pacientes, de acordo com resultado da citologia anal, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020, do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU -UFJF.

	$\mu \pm (DP)$	$\mu \pm (DP)$	conclusão
<b>Renda*</b>	2512,50 (2095,827)	1857,14 (756,873)	0,294
<b>Tempo de relacionamento atual (anos)</b>	6,01 (8,027)	2,43 (3,867)	0,113

\* em reais

Fonte: Elaborado pelo Autor (2020).

#### Prevalência de Lesões Intraepiteliais Anais e Associação com Características Clínicas:

Entre as 69 pacientes, 7 (10,1%) apresentaram alteração no resultado da citologia anal. As alterações mais prevalentes foram ASCUS, ASC-H e HSIL (2,9% cada). A figura 6 apresenta um caso de citologia anal com resultado HSIL, identificado na amostra. Das anuscopias realizadas, 3 (42,8%) demonstraram alterações, representando 4,3% do total de pacientes. Apenas 2 biópsias foram realizadas, uma vez que uma das pacientes estava grávida no momento do exame e decidiu-se pelo adiamento da biópsia para após o parto. Uma biópsia apresentou resultado normal e outra evidenciou lesão intraepitelial de baixo grau. Não foi evidenciado câncer anal.

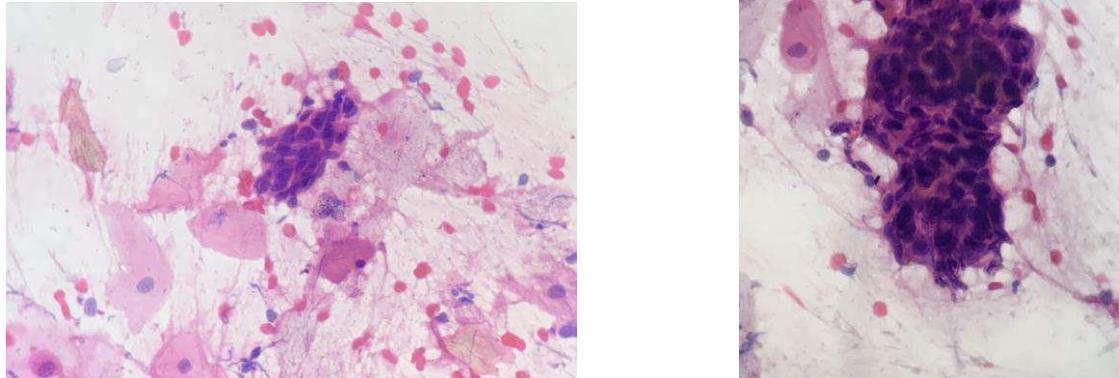


Figura 6: Citologia anal HSIL (200x e 400x). Lesão intraepitelial escamosa anal de alto grau apresentando densa celularidade de epitélio escamoso com pleomorfismo e hiperchromasia nuclear, além de ocasionais mitoses atípicas. Coloração de Papanicolaou.

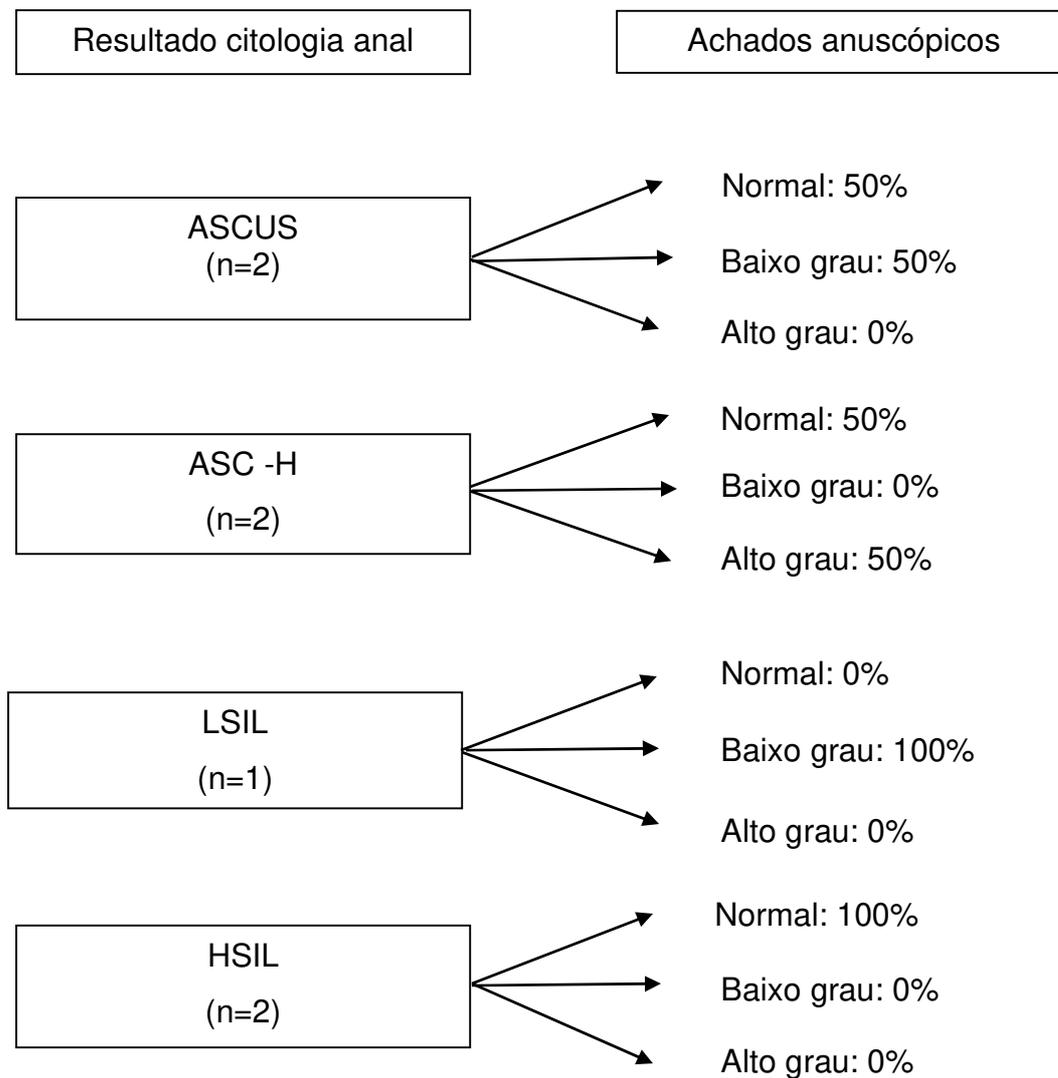
Fonte: Autor (2020).

A associação de resultados entre citologia anal e anoscopia estão apresentadas na figura 7.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos citologia anal normal e alterada em relação às variáveis sociodemográficas, de estilo de vida, presença de prurido ou sangramento anal, comportamento sexual e idade da sexarca (tabela 1). Apesar de todas as pacientes do ambulatório terem recebido orientações sobre vacinação contra o HPV, apenas 24 (34,8%) foram vacinadas e isso também não foi associado à alteração na citologia anal.

Houve diferença entre os grupos em relação a todas as variáveis gestacionais. A média de gestações foi maior no grupo de citologia anal alterada ( $2,57 \pm 2,63$ ) do que no grupo de citologia anal normal ( $1,66 \pm 1,44$ ) ( $p=0,01$ ). A média de partos vaginais também foi maior no grupo de citologia anal alterada ( $2,14 \pm 1,95$ ) em relação ao grupo sem alteração ( $0,98 \pm 1,24$ ) ( $p=0,05$ ), assim como a média de abortamentos espontâneos ( $0,41 \pm 0,78$  vs.  $0,18 \pm 0,49$ ) ( $p= 0,05$ ). Em contrapartida, a maior média de cesarianas foi associada a citologia anal normal ( $0,5 \pm 0,7$  vs.  $0.0$ ) ( $p<0,01$ ).

Figura 7 – Concordância entre resultados da citologia anal e anoscopia



Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

## DISCUSSÃO

Neste estudo transversal, ao todo, 10,1% das mulheres imunocompetentes, com história de câncer ou lesão intraepitelial de colo uterino de alto grau, apresentaram alterações na citologia anal, 4,34% apresentaram alteração na anoscopia de alta resolução e 1,5% apresentaram lesão intraepitelial anal de baixo grau confirmada por biópsia.

Muitos estudos avaliam a prevalência de lesão intraepitelial anal em subgrupos já conhecidos de risco, como homens que mantêm relações sexuais com homens, ou

portadores de HIV (JACYNTHO *et al.*, 2011). Porém, este estudo é um dos poucos estudos brasileiros que avaliaram a prevalência de lesões intraepiteliais anais, baseado em citologia, em mulheres imunocompetentes com história de lesão de colo do útero prévia pelo HPV.

A prevalência de alterações citológicas encontradas foi semelhante a outro estudo brasileiro que também avaliou a mesma população de mulheres, de 11,4% (HERÁCLIO *et al.*, 2018). Porém, também incluiu as portadoras de lesões intraepiteliais de colo uterino de baixo grau, diferente do presente estudo. Estudos prévios trazem taxas similares, entre 9 a 19% (JACYNTHO *et al.*, 2011; LAMMÉ *et al.*, 2014; PARK *et al.*, 2009; SANTOSO *et al.*, 2010; SCHOLEFIELD *et al.*, 1992). Em contrapartida, um estudo norte-americano recente encontrou uma prevalência de 30,3% de alterações citológicas na mesma população. Um motivo para a discrepância de prevalência pode ter sido que o percentual de mulheres com história de câncer de colo do útero foi maior que o nosso estudo (33,8% vs 5,8%). Porém, não houve diferença estatisticamente significativa de prevalência de lesão intraepitelial anal entre as mulheres com câncer ou lesão intraepitelial de colo do útero (WOHLMUTH *et al.*, 2020).

Foi perdido o seguimento de 13 (15,85%) pacientes por conta desse resultado insatisfatório na primeira coleta citológica. Sobre a proporção de amostras insatisfatórias, a literatura aponta que uma taxa entre 9 a 17% é aceitável (D`HAUWERS; TJALMA, 2012). A citologia anal é realizada às cegas sem o uso de anuscópio (MATHEWS; AGMAS; CACHAY, 2011) o que pode contribuir para esse achado.

Foram encontradas associações entre a média de gestações, partos vaginais e abortamentos e citologia anal alterada. No Brasil, mulheres com maior número de gestações geralmente pertencem a classes sociais mais vulneráveis, possuem menor escolaridade e renda, fatores por vezes associados ao maior risco de infecção pelo HPV (TEJADA *et al.*, 2017). Um estudo brasileiro semelhante também encontrou associação entre a paridade e a prevalência de HPV anal (CAPOBIANGO; SILVA FILHO; NUNES, 2009). Entretanto, esse é um achado incomum na literatura. Nobre *et al.* (2016) avaliaram a prevalência de lesões intraepiteliais anais em mulheres com história de HPV de colo uterino, porém não encontraram associação entre citologia anal alterada, gestações e abortamentos. A paridade também não foi associada a alterações citológicas anais em outro estudo brasileiro mais recente (HERÁCLIO *et*

*al.*, 2018). Ambos os estudos também não classificaram as gestações quanto ao número de parto vaginal ou cesariana (NOBRE *et al.*, 2016; HERÁCLIO *et al.*, 2018). Outros estudos semelhantes não chegaram a avaliar a variável paridade (WOHLMUTH *et al.*, 2020; DONAIRE *et al.*, 2017; CRONIN *et al.*, 2016).

Um estudo de 2013, que avaliou apenas questões de paridade e HPV, encontrou associação entre partos vaginais e lesões intraepiteliais de colo uterino além de efeito significativo na persistência de infecção pelo HPV (JENSEN *et al.*, 2013). Possíveis mecanismos seriam o dano tecidual local que ocorre durante o parto vaginal ou o estresse oxidativo celular, com maior probabilidade de danos aos DNA e integração do HPV (CASTLE, 2004; WILLIAMS *et al.*, 2011). Como a infecção pelo HPV também pode se espalhar da região genital para a região anal, (KRZOWSKA-FIRYCH *et al.*, 2019), esses mecanismos podem justificar a associação entre parto vaginal e citologia anal alterada encontrada no estudo. Porém, tal mecanismo ainda é controverso na literatura, uma vez que também é possível que a reação inflamatória secundária ao trauma local pelo parto vaginal possa induzir regressão das lesões causadas pelo HPV (HUNTER; MONK; TEWARI, 2008).

Em contrapartida, o número de cesarianas foi associado à citologia anal normal. A ocorrência do parto por cesariana é menor no Sistema Único de Saúde brasileiro, sendo mais prevalente no setor privado, apresentando direta correlação com melhor status sócio-econômico e, conseqüentemente, menor risco de infecção pelo HPV (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

A prática de sexo anal relatada pelas pacientes foi significativa (75,4%), prevalência maior que a relatada entre mulheres americanas entre 15 e 44 anos (33,2%) (HABEL *et al.*, 2018). Entretanto, não foi associada à alteração citológica no presente estudo. Esse achado é corroborado em outros estudos semelhantes (STIER *et al.*, 2015; HERÁCLIO *et al.*, 2018; WOHLMUTH *et al.*, 2020). Apesar da prática de sexo anal ser um fator de risco para lesões intraepiteliais anais (ROBERTS ET AL., 2017; DAVIS, ORANGIO, 2018), o achado deste estudo corrobora a ideia de que a infecção pelo HPV também se espalha de uma área para outra, podendo se originar nos órgãos genitais e se estender para outra região, como a região anal (KRZOWSKA-FIRYCH *et al.*, 2019).

Não foi encontrada associação entre lesões anais e outras variáveis, como tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, uso de condom, número de parceiros sexuais, presença de prurido ou sangramento anal. Isso ocorreu de modo semelhante

em outros estudos (VALARI *et al.*, 2011; NOBRE *et al.*, 2016; DONAIRE *et al.*, 2017). Um dos motivos que justifica o ocorrido é o fato da amostra deste estudo ser homogênea em relação a essas características.

De modo geral, a anoscopia de alta resolução não foi capaz de encontrar a lesão anal sugerida na citologia em 57,1% dos casos. A diminuição da concordância entre os exames pode ser explicada por alguns fatores. No canal anal, há uma extensa junção escamo-colunar associada a criptas profundas que possibilitam a citologia identificar lesões que permanecem imperceptíveis à anoscopia, levando a resultados falso-negativos (DAMAY *et al.*, 2010). Em contrapartida, a queratinização, processo comum do epitélio anal, pode causar descamação celular, com a possibilidade de subestimar a lesão ou obter falsos negativos à citologia (NATHAN *et al.*, 2010).

Neste estudo, a única lesão anal comprovada por biópsia, uma lesão de baixo grau, foi oriunda de uma citologia anal também de baixo grau, o que corrobora a tese de que a citologia anal é menos discriminante para detectar lesões de alto grau (MATHEWS; AGMAS; CACHAY, 2011). As duas únicas lesões anais comprovadas por biópsia num estudo de 2017 também foram oriundas de citologia com alteração menor, no caso, ASCUS (DONAIRE *et al.*, 2017).

Apesar de haver nenhum dado ainda para demonstrar que a identificação e tratamento de lesão intraepitelial escamosa anal de alto grau leva à redução do risco de câncer anal, uma revisão recente convocada por um grupo de especialistas da *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* e da *International Anal Neoplasia Society* sugeriu que mulheres com lesão do trato genital inferior podem ser consideradas para triagem com citologia anal (MOSCICKI *et al.*, 2015). No Brasil, essa recomendação já é sugerida pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia desde 2010 (FEBRASGO, 2010). No estudo, 84,14% das participantes concluíram o protocolo e se mostraram curiosas em entender mais sobre o assunto. Como elas já faziam ou, já tinham realizado um acompanhamento rigoroso, no mínimo semestral por 2 anos das lesões do colo uterino, o rastreamento oportunístico das lesões anais baseado na citologia anal se mostrou eficiente.

Uma das limitações do estudo foi que apenas pacientes com citologia anal alterada foram submetidas à anoscopia. A literatura aponta que a realização concomitante dos dois exames pode aumentar a probabilidade de detecção das lesões intraepiteliais anais (MACHALEK *et al.*, 2016). Outra limitação foi a falta de seguimento das pacientes. Naquelas com citologia alterada e primeira anoscopia com

resultado normal, o ideal seria a realização de pelo menos uma segunda anoscopia para confirmação diagnóstica. Além disso, as características do estudo não permitem emitir conclusões sobre qual lesão se desenvolveu primeiro (do colo uterino ou anal) ou por quanto tempo essas lesões coexistiram.

## **CONCLUSÃO**

A prevalência de lesão intraepitelial foi compatível com a literatura recente. A paridade, o número de partos vaginais e abortamentos foram associados à alteração na citologia anal. Número de cesarianas foi associado a citologia normal. Apesar de serem incomuns na literatura, estes achados estão associados, no Brasil, à iniquidade de renda e acesso aos serviços de saúde, refletindo um padrão já conhecido para as lesões intraepiteliais e câncer de colo uterino. Isso reforça a necessidade de um cuidado maior com essa população mais vulnerável aos efeitos do HPV.

O rastreamento oportunístico de lesões intraepiteliais anais em portadoras de lesão intraepitelial de colo uterino de alto grau deve ser considerado, especialmente em mulheres imunocompetentes.

O estudo mostrou que a citologia anal se mostrou um exame adequado para o rastreamento, principalmente pelo baixo custo e facilidade de ser reproduzido no serviço público de saúde. Apesar da concordância entre os métodos diagnósticos ter se mostrado fraca, a citologia anal ao menos permite a identificação de lesões induzidas pelo HPV, facilitando o encaminhamento para anoscopia e biópsia. Promove, também, a conscientização e educação da população para um problema antes ignorado.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo deste estudo foi analisar a prevalência das lesões intraepiteliais anais em uma população de risco até então pouco estudada, especialmente no Brasil em mulheres imunocompetentes portadoras de lesão intraepitelial de alto grau do colo do útero.

A prevalência de lesões intraepiteliais anais foi semelhante ao relatado na literatura, principalmente em estudos brasileiros. Tal resultado corrobora para a necessidade de um programa de rastreamento oportunístico para o câncer anal nesta população de risco.

A paridade, o número de partos vaginais e abortamentos foram associados à alteração na citologia anal. Número de cesarianas foi associado a citologia normal. Apesar de serem incomuns na literatura, estes achados estão associados, no Brasil, à iniquidade de renda e acesso aos serviços de saúde, refletindo um padrão já conhecido para as lesões intraepiteliais e câncer de colo uterino. Isso reforça a necessidade de um cuidado maior com essa população mais vulnerável aos efeitos do HPV.

O estudo mostrou que a citologia anal é um exame adequado para o rastreamento de lesões anais por ser passível de ser realizado por qualquer médico com pouco tempo de treinamento. É um exame rápido de ser realizado e de baixo custo, podendo ser reproduzido em diversos serviços públicos de saúde. Ainda, possui alta aceitação pelas mulheres portadoras de HPV de colo uterino, uma vez que já estão habituadas ao exame colpocitológico rotineiro. Apesar da concordância entre os métodos diagnósticos ter se mostrado fraca, a citologia anal ao menos permite a identificação de lesões induzidas pelo HPV, facilitando o encaminhamento para anoscopia e biópsia. Promove, também, a conscientização e educação da população para um problema antes ignorado. Entretanto, o método ideal de triagem para lesões intraepiteliais anais e câncer anal ainda tem de ser abordado em estudos futuros que comparem diretamente as diferentes modalidades de rastreamento e seus impactos.

Ainda há muita informação a ser compreendida sobre a história natural das doenças associadas ao HPV e sobre a patogênese viral, principalmente na região anal. O canal anal está entre os tecidos mais vulneráveis à ação persistente do vírus, fator essencial na patogênese do câncer associado ao HPV. Dessa forma, a

compreensão da progressão para câncer em sítios além do colo uterino, pode ser a chave para o desenvolvimento de intervenções para mitigar as outras doenças relacionadas ao HPV, que se tornam cada vez mais prevalentes, em especial, as lesões intraepiteliais anais e o câncer anal no Brasil.

## REFERÊNCIAS

- ABRAMOWITZ, L. et al. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. **International Journal of Cancer**, New York, v. 129, n. 2, p. 433–439, 2011.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Can anal cancer be found early?** 2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/anal-cancer/detection-diagnosis-staging/detection.html>. Acesso em: 25 out. 2019.
- ARAIN, S. et al. The anal pap smear: cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. **CytoJournal**, Mumbai, v. 2, n. 1, p. 1-7, 2005.
- ARBYN, M.; XU, L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. a cochrane review of randomized trials. **Expert Review of Vaccines**, Abingdon, v. 17, n. 12, p. 1085–1091, 2018.
- ASSI, R. et al. Anorectal human papillomavirus: current concepts. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, New Haven, v. 87, n. 4, p. 537–547, 2014.
- ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO. Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil): Resultados preliminares. Porto Alegre: **Associação Hospitalar Moinhos de Vento**, 2017. 120p.
- BAULON, E. et al. Imiquimod and immune response modifiers in gynaecology. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, Paris, v. 35, n. 2, p. 149–157, 2007.
- BEJARANO, P. A.; BOUTROS, M.; BERHO, M. Anal Squamous intraepithelial neoplasia. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 42, n. 4, p. 893–912, 2013.
- BERRY, J. M. et al. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. **International Journal of Cancer**, New York, v. 134, n. 5, p. 1147–1155, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada)**. Brasília, 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/14/Informe-T--cnico-HPV-MENINGITE.pdf>. Acesso em: 17 set. 2019.
- BURD, E. M. Human Papillomavirus laboratory testing: the changing paradigm. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 29, n. 2, p. 291–319, 2016.
- BUZARD, C. L.; RIZZOLO, D. An overview of anal intraepithelial neoplasia. **JAAPA: Official Journal of the American Academy of Physician Assistants**, Alexandria, v. 31, n. 7, p. 1–5, 2018.
- CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. **Nature**, London, v. 543, n. 7645, p. 378-384, 2017.

CAPOBIANGO, A.; SILVA FILHO, A.L.; NUNES, T.A. Diagnóstico de HPV Anal em Mulheres com NIC: Prevenção de Câncer do Ânus? **Rev Bras Coloproct**, Rio de Janeiro, v.29, n. 4, p. 443-450, 2009.

CASTLE, P.E. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. **J Low Genit Tract Dis**, Oklahomav. 8, n. 3, p. 224-230, 2004.

CASTLE, P. E. et al. A comparison of human papillomavirus genotype-specific DNA and E6/E7 mRNA detection to identify anal precancer among HIV-Infected men who have sex with men. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 42–49, 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **HPV Vaccination and Cancer Prevention. Human Papillomavirus**. 2011. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/>. Acesso em: 16 dez. 2019.

CLARKE, M. A.; WENTZENSEN, N. Strategies for screening and early detection of anal cancers: a narrative and systematic review and meta-analysis of cytology, HPV testing, and other biomarkers. **Cancer Cytopathology**, Hoboken, v. 126, n. 7, p. 447–460, 2018.

CRANSTON, R. D. et al. The prevalence, and predictive value, of abnormal anal cytology to diagnose anal dysplasia in a population of HIV-positive men who have sex with men. **International Journal of STD & AIDS**, London, v. 18, n. 2, p. 77–80, 2007.

CRANSTON, R. D. et al. Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men. **Sexually Transmitted Diseases**, Philadelphia, v. 41, n. 7, p. 420–426, 2014.

CRAWSHAW, B. P. et al. High-resolution anoscopy or expectant management for anal intraepithelial neoplasia for the prevention of anal cancer: is there really a difference? **Diseases of the Colon and Rectum**, Philadelphia, v. 58, n. 1, p. 53–59, 2015.

CRONIN, B. et al. Evaluation of anal cytology and dysplasia in women with a history of lower genital tract dysplasia and malignancy. **Gynecol Oncol**, v. 141, n. 3, p. 492-496, 2016.

DAMAY, A. et al. Human papillomavirus (HPV) prevalence and type distribution, and HPV-associated cytological abnormalities in anal specimens from men infected with HIV who have sex with men. **J Med Virol**, New York, v. 82, p. 592–596, 2010.

DARRAGH, T. M. et al. The Lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Northfield, v. 136, n. 10, p. 1266–1297, 2012.

DAVIS, K. G.; ORANGIO, G. R. Basic science, epidemiology, and screening for anal intraepithelial neoplasia and its relationship to anal squamous cell cancer. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, New York, v. 31, n. 6, p. 368–378, 2018.

D'Hauwers, K.; Tjalma, W. Letter to the editor referring to the manuscript entitled: "Human papillomavirus DNA and mRNA positivity of the anal canal in women with lower genital tract HPV lesions: predictors and clinical implications." reported by Valari O, et al., (Gynecol Oncol 2011; 122(3): 505-8). **Gynecol Oncol**, New York, v. 126, n. 1, p. 499-500, 2012.

DE VUYST, H. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. **International Journal of Cancer**, New York, v. 124, n. 7, p. 1626–1636, 2009.

DE VILLIERS, E.M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. **Virology**, New York, v. 445, n. 1, p. 2-10, 2013.

DE WITTE, C.J. et al. Imiquimod in cervical, vaginal, and vulvar intraepithelial neoplasia: a review. **Gynecol Oncol**, New York, v. 139, n. 2, p. 377-384, 2015.

DI PIETRO, M. et al. HPV/Chlamydia trachomatis co-infection: metagenomic analysis of cervical microbiota in asymptomatic women. **New Microbiol**, Bologna, v. 41, n. 1, p. 34-41, 2018.

DOMGUE, J. F. et al. Prevalence of high-grade anal dysplasia among women with high-grade lower genital tract dysplasia or cancer: results of a pilot study. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 153, n. 2, p. 266–270, 2019.

DONÀ, M.G. et al. Anal cytological abnormalities and epidemiological correlates among men who have sex with men at risk for HIV-1 infection. **BMC Cancer**, London, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2012.

DONAIRE, C. et al. Anal study in immunocompetent women with human papillomavirus related lower genital tract pathology. **European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology**, Limerick, v. 211, n. 1, p. 15–20, 2017.

DOORBAR, J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. **Clin Sci**. London, v. 110, n. 5, p. 525-541, 2006.

EGAWA, N. et al. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. **Viruses**, Basel, v. 7, n. 7, p. 3863–3890, 2015.

EGAWA N, DOORBAR J. The low-risk papillomaviruses. **Virus Res**, Amsterdam, v. 231, n. 1, p. 119-127, 2017.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Manual de orientação em trato genital inferior e colposcopia. São Paulo: **Febrasgo**, 2010. 30p.

FERREIRA, A.R. et al. The Interplay between Antiviral Signalling and Carcinogenesis in Human Papillomavirus Infections. **Cancers** (Basel), v. 12, n. 3, p. 1-18, 2020.

FOX, P. A. et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anoscopy clinic. **Sexually Transmitted Infections**, London, v. 81, n. 2, p. 142–146, 2005.

Gilbert, D.C. et al. Increased risk of second cancers at sites associated with HPV after a prior HPV-associated malignancy, a systematic review and meta-analysis. **Br J Cancer**, Basingstoke, v. 120, n. 1, p. 256-268, 2019.

GIRALDO, P. et al. Prevalence of anal squamous intra-epithelial lesion in women presenting genital squamous intra-epithelial lesion. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, Limerick, v. 142, n. 1, p. 73–75, 2009.

GKEGKES, I.; IAVAZZO, C.; STAMATIADIS, A. Intra-anal use of imiquimod: what is the clinical evidence? **Int J STD AIDS**, London, v. 30, n. 10, p. 1018-1024, 2019.

GOLDSTONE, S. E.; JOHNSTONE, A. A.; MOSHIER, E. L. Long-term outcome of ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: recurrence and incidence of cancer. **Diseases of the Colon and Rectum**, Philadelphia, v. 57, n. 3, p. 316–323, 2014.

GONZÁLEZ, P. et al. Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, Philadelphia, v. 19, n. 12, p. 3044-3054, 2010.

GOODMAN, M. T. et al. Acquisition of anal human papillomavirus (HPV) infection in women: the Hawaii HPV cohort study. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 197, n. 7, p. 957–966, 2008.

GUIDRY, J.T, SCOTT, R.S. The interaction between human papillomavirus and other viruses. **Virus Research**, Amsterdam, v. 231, n. 1, p. 139-147, 2016.

GRAHAM, S.V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: A comprehensive review. **Clin Sci**, Oxford, v. 131, n. 1, p. 2201-2221, 2017.

HABEL, M.A. et al. Heterosexual anal and oral sex in adolescents and adults in the United States, 2011-2015. **Sex Transm Dis**, Philadelphia, v. 45, n. 1, p. 775-782, 2018.

HARDEN, M.E.; MUNGER, K. Human papillomavirus molecular biology. **Mutat Res**, Amsterdam, v. 772, n. 1, p. 3-12, 2017.

HERÁCLIO, S. A. et al. Cross-sectional study of anal intraepithelial lesions in women with cervical neoplasia without HIV. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, Malden, v. 140, n. 2, p. 233–240, 2018.

HOFF, P. M.; COUDRY, R.; MONIZ, C. M. V. Pathology of anal cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 26, n. 1, p. 57–71, 2017.

HOPPE-SEYLER, K. et al. The HPV E6/E7 oncogenes: Key factors for viral carcinogenesis and therapeutic targets. **Trends Microbiol**, Cambridge, v. 26, n. 1, p. 158-168, 2018.

HOSSEINI, M. S. et al. Evaluation of anal cytology in women with history of abnormal pap smear, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer and high risk HPV for anogenital dysplasia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, Bangkok, v. 19, n. 11, p. 3071–3075, 2018.

HUNTER, M.I.; MONK, B.J.; TEWARI, K.S. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening e management of preinvasive disease. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 199, n. 1, p. 3-9, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Tipos de câncer. Câncer anal**. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-anal>. Acesso em: 23 nov. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Globocan. Population Fact Sheets: World**. 2018. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2019.

JACYNTHO, C. M. A. et al. Association between genital intraepithelial lesions and anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative women. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 205, n. 2, p. 115.e (1–5), 2011.

JENSEN, KE. et al. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. **Br J Cancer**, Basingstoke, v. 108, n. 1, p. 234-239, 2013.

JOURA, E. A. et al. A 9-Valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 372, n. 8, p. 711–723, 2015.

KOST, B. P. et al. Prevalence of human papillomavirus infection of the anal canal in women: a prospective analysis of high-risk populations. **Oncology Letters**, Athens, v. 13, n. 4, p. 2495–2501, 2017.

KRZOWSKA-FIRYCH, J. et al. An overview of human papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. **Journal of Infection and Public Health**, Oxford, v. 12, n. 1, p. 1–6, 2019.

LACEY, C.J.N. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. **J Clin Virol**, Amsterdam, v. 32, n. 1, p. 82-90, 2005.

LAMMÉ, J. et al. Concurrent anal human papillomavirus and abnormal anal cytology in women with known cervical dysplasia. **Obstetrics and Gynecology**, Hagerstown, v. 124, n. 2, p. 242–248, 2014.

LEEDS, I.L.; FANG, S. H. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: a review. **World Journal of Gastrointestinal Surgery**, Pleasanton, v. 8, n. 1, p. 41, 2016.

- MACHALEK, D.A, et al. A composite cytology-histology endpoint allows a more accurate estimate of anal high grade squamous intraepithelial lesion prevalence. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, Philadelphia, v. 25, n. 7, p. 1134-1143, 2016.
- MACHALEK, D. A. et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Oncology**, London, v. 13, n. 5, p. 487–500, 2012.
- MATHEWS, W. C.; AGMAS, W.; CACHAY, E. comparative accuracy of anal and cervical cytology in screening for moderate to severe dysplasia by magnification guided punch biopsy: a meta-analysis. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 6, n. 9, p. 1-9, 2011.
- MCCREDIE, M. R. E. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. **The Lancet. Oncology**, London, v. 9, n. 5, p. 425–434, 2008.
- MESSICK, C. A.; RODRIGUEZ-BIGAS, M. A. Anal dysplasia. **Surgical Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 26, n. 1, p. 33–43, 2017.
- MIRANDA, W. et al. Atualização da nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos do colo uterino e áreas ano-genitais. E-book. Rio de Janeiro: **Sociedade Brasileira de Citopatologia**. 2020. 35p.
- MOODY, C. A, LAIMINS, L. A. Human papillomavirus oncoproteins: Pathways to transformation. **Nat Rev Cancer**, London, v. 10, n.1, p. 550-560, 2010.
- MOSCICKI, A. B. et al. Screening for anal cancer in women. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, Hagerstown, v. 19, n. 3, p. 27-42, 2015. Suppl 1.
- NATHAN, M. et al. Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. **AIDS**, London, v. 24, n. 3, p. 373–379, 2010.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer of the anus, anal canal, and anorectum: cancer stat facts**. 2018. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>. Acesso em: 16 dez. 2019.
- NAZLI, A. et al. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. **PLoS Pathog**, San Francisco, v. 6, n. 4, p. 1-20, 2010.
- NOBRE, M.S. et al. Abnormal anal cytology risk in women with known genital Squamous intraepithelial lesion. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 20, n. 3, p. 294-297, 2016.
- OLIVEIRA, R.R. et al. Factors associated to caesarean delivery in public and private health care systems. **Rev Esc Enferm USP**, v. 50, n. 5, p. 733-740, 2016.
- PALEFSKY, J. M. Human papillomavirus and anal neoplasia. **Current HIV/AIDS Reports**, Philadelphia, v. 5, n. 2, p. 78–85, 2008.

PALEFSKY, J. M. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. **Curr Opin HIV AIDS**, London, v. 4, n.1, p. 52-56, 2009.

PALEFSKY, J. M.; RUBIN, M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 36, n. 1, p. 187–200, 2009.

PALEFSKY, J. M. et al. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, New York, v. 14, n. 5, p. 415–422, 1997.

PALEFSKY, J. M. et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. **AIDS**, London, v. 19, n. 13, p. 1407–1414, 2005.

PALEFSKY, J. M. et al. HPV vaccine against Anal HPV infection and anal Intraepithelial Neoplasia. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 365, n. 17, p. 1576–1585, 2011.

PARK, I. U. et al. Anal Human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 114, n. 3, p. 399–403, 2009.

PARK, I. U.; PALEFSKY, J. M. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. **Current Infectious Disease Reports**, Philadelphia, v. 12, n. 2, p. 126–133, 2010.

PIKETTY, C. et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 138, n. 6, p. 453–459, 2003.

PYEON D., et al. Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. **PLoS Pathog**, San Francisco, v. 5, n. 2, p. 1-9, 2009.

REUSSER, N.M. et al. HPV Carcinomas in immunocompromised patients. **J Clin Med**, Basel, v. 4, n. 2, p. 260-281, 2015.

RICHEL, O. et al. 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. **The Lancet. Oncology**, London, v. 14, n. 4, p. 346–353, 2013a.

RICHEL, O. et al. High-resolution anoscopy: clinical features of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. **Diseases of the Colon and Rectum**, Philadelphia, v. 56, n. 11, p. 1237–1242, 2013b.

RICHEL O, PRINS JM, DE VRIES HJC. Screening for anal cancer precursors: what is the learning curve for high-resolution anoscopy? **AIDS**, London, v. 28, n. 1, p. 1376-1377, 2014.

- RIDER, P.; HUNTER, J.; GRIMM, L. The diagnostic and therapeutic challenge of anal intraepithelial neoplasia. **Current Gastroenterology Reports**, Philadelphia, v. 20, n. 8, p. 1-7, 2018.
- ROBERTS, J. R.; SIEKAS, L. L.; KAZ, A. M. Anal intraepithelial neoplasia: a review of diagnosis and management. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, Pleasanton, v. 9, n. 2, p. 50–61, 2017.
- RODRIGUEZ, A.C, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. **J. Nat Cancer Inst**, v. 100, n. 7, p. 513-517, 2008.
- RYAN, D. P.; COMPTON, C. C.; MAYER, R. J. Carcinoma of the anal canal. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 342, n. 11, p. 792–800, 2000.
- SALIT, I. E. et al. The role of cytology (Pap Tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. **AIDS**, London, v. 24, n. 9, p. 1307–1313, 2010.
- SANJOSÉ, S.; BROTONS, M.; PAVÓN, M. A. The natural history of human papillomavirus infection. Best Practice & Research. **Clinical Obstetrics & Gynaecology**, Amsterdam, v. 47, n. 1, p. 2–13, 2018.
- SANTOSO, J. T. et al. Anal Intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. **Obstetrics and Gynecology**, Hagerstown, v. 116, n. 3, p. 578–582, 2010.
- SCHIFFMAN, M. et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. Nature Reviews. **Disease Primers**, London, v. 2, n. 1, p. 1-20, 2016.
- SCHOLEFIELD, J. H.; CASTLE, M. T.; WATSON, N. F. S. Malignant Transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. **The British Journal of Surgery**, Chichester, v. 92, n. 9, p. 1133–1136, 2005.
- SCHOLEFIELD, J. H. et al. Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel. **The Lancet**, Amsterdam, v. 334, n. 8666, p. 765–769, 1989.
- SCHOLEFIELD, J. H. et al. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. **Lancet**, London, v. 340, n. 8830, p. 1271–1273, 1992.
- SCHWARTZ, M. Cancer markers. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosemberg SA, editors. Cancer: principles and practices of oncology. Philadelphia: **LippincottRaven**. 2009. 2374p.
- SENDAGORTA, E. 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. **Diseases of the Colon and Rectum**, Philadelphia, v. 57, n. 4, p. 475–481, 2014.
- SENKOMAGO, V. et al. Human Papillomavirus-attributable cancers - United States, 2012-2016. MMWR. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 68, n. 33, p. 724–728, 2019.

SHRIDHAR, R. et al. Anal cancer: current standards in care and recent changes in practice. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 65, n. 2, p. 139–162, 2015.

SILVA, E.R, et al., Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 43, n.4, p. 181-184, 2015.

SMITH J.S. et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. **J Adolesc Health**, New York, v. 43, supp. 4, p. 5-25, 2008.

SOLOMON, D. The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. **JAMA**, Chicago, v. 287, n. 16, p. 2114–2119, 2002.

SOLOMON, D. Foreword. In: NAYAR, R.; WILBUR, D. (Org.). The Bethesda system for reporting cervical cytology. 3. ed. Dordrecht: **Springer**, 2015. 24p.

SOWAH, L. A. et al. Anal cancer screening in an urban HIV clinic: provider perceptions and practice. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*, Thousand Oaks, v. 14, n. 6, p. 497–504, 2015.

STEELE, S. R. et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. **Diseases of the Colon and Rectum**, Philadelphia, v. 55, n. 7, p. 735–749, 2012.

STIER EA, SEBRING MC, MENDEZ AE, BA FS, TRIMBLE DD, CHIAO EY. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 2013, n. 1, p. 278-309, 2015.

SWEDISH, K. A.; FACTOR, S. H.; GOLDSTONE, S. E. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 54, n. 7, p. 891–898, 2012.

TEJADA, C.A.O. et al. The sociodemographic, behavioral, reproductive, and health factors associated with fertility in Brazil. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 12, n. 2, p. 1-10, 2017.

VALARI, O. et al. Human papillomavirus DNA and mRNA positivity of the anal canal in women with lower genital tract HPV lesions: predictors and clinical implications. **Gynecol Oncol**, New York, v. 122, n. 3, p. 505–508, 2011.

VAN DER ZEE, R. P. et al. The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups? **The Netherlands Journal of Medicine**, Alphen aan de Rijn, v. 71, n. 8, p. 401–411, 2013.

WATSON, A. J. M. et al. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. **ANZ Journal of Surgery**, Melbourne, v. 76, n. 8, p. 715–717, 2006.

WARREN C. J. et al. APOBEC3A functions as a restriction factor of human papillomavirus. **J Virol**, Washington, v. 89, n. 1, p. 688-702, 2015.

WEIS, S. E. Current treatment options for management of anal intraepithelial neoplasia. **OncoTargets and Therapy**, [s.l.], v. 6, n.1, p. 651–665, 2013.

WILLIAMS V.M. et al. DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. **Future Virol**, London, v. 6, n. 1, p. 45-57, 2011.

WINER, R. L. et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 157, n.3, p. 218–226, 2003.

WISE DRAPER, T.M; WELLS, S.I. Papillomavirus E6 and E7 proteins and their cellular targets. **Front Biosci**, Tampa, v. 13, n. 1, p. 1003-1017, 2008.

WORKOWSKI, K. A.; BERMAN, S. Sexually Transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 59, n. RR-12, p. 1–110, 2010.

WOHLMUTH C. et al. Cytology-based screening for anal intraepithelial neoplasia in women with a history of cervical intraepithelial neoplasia or cancer. **Cancer Cytopathol**, Hoboken, Month 00, 2020.

YU, C.T et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and associated risky behaviors in men infected with human immunodeficiency virus in Taiwan. **AIDS and Behavior**, New York, v. 17, n. 3, p. 1211–1218, 2013.

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

	<p style="text-align: center;"><b>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA</b> Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF</p>	
---	--	---

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A senhora está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa **“Rastreamento de lesões intraepiteliais anais em mulheres imunocompetentes portadoras de lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo uterino”**. Neste estudo pretendemos avaliar uma forma de diagnóstico precoce de lesões anais e câncer anal que permita um diagnóstico na fase inicial da doença e sua cura. O motivo que nos leva a estudar tal assunto é porque quanto mais cedo for feito o diagnóstico da doença, maior sua chance de cura e menos problemas a doença causará para você.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: A senhora, durante o exame vaginal normal, será submetida a uma coleta de células de sua região anal e, também, responderá a um questionário sobre suas características sociodemográficas, história sexual e reprodutiva e hábitos de vida. Se sua coleta de células da região anal vier alterada, um exame mais detalhado (anuscopia) será realizado. Em caso de não entender algum procedimento ou se sentir desconfortável, um dos pesquisadores estará disponível para tirar suas dúvidas e te confortar. Os riscos da participação na pesquisa são raros, porém incluem a possibilidade de procedimentos desnecessários. A pesquisa contribuirá para saber se o rastreamento para lesão anal é válido e pode ser aplicado em outras mulheres.

Para participar deste estudo, a senhora não terá nenhum custo nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, a senhora tem assegurado o direito a indenização. A senhora será esclarecida sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que a senhora é atendida pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. A senhora não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, no serviço de Ginecologia, e a outra será fornecida a Sra.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Rastreamento de lesões intraepiteliais anais em mulheres imunocompetentes portadoras de lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo uterino” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 .

_____ Nome e assinatura do(a) participante	_____ Data
_____ Nome e assinatura do(a) pesquisador	_____ Data
_____ Nome e assinatura da testemunha	_____ Data

Pesquisador Responsável: Vivian de Oliveira Rodrigues Brum  
 Endereço: Avenida Presidente Itamar Franco, 832/502  
 CEP: 36010-021 Juiz de Fora – MG Telefone: 32 99987-9447  
 E-mail: [vivian.ordrigues@outlook.com](mailto:vivian.ordrigues@outlook.com)

<p>Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:          CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJF          Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina          CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG          Telefone: 4009-5217          E-mail: <a href="mailto:cep.hu@ufjf.edu.br">cep.hu@ufjf.edu.br</a></p>
--

## APÊNDICE B – Questionário aplicado às participantes da pesquisa

### 1. Dados pessoais

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Cor:

1. Branca      2. Preta      3. Amarela      4. Parda      5. Indígena

### 2. História sexual e reprodutiva

Sexarca (idade): \_\_\_\_\_

Número total de parceiros: \_\_\_\_\_

Número atual de parceiros: \_\_\_\_\_

Está em um relacionamento estável atualmente?      1. Sim      2. Não

Tempo de relacionamento atual: \_\_\_\_\_

G\_\_P\_\_A\_\_

Método contraceptivo:

1. ACO      2. Injetáveis      3. Anel vaginal      4. Implante      5. DIU      6. Nenhum

Faz uso regular de condom?      1. Sim      2. Não

Já apresentou condiloma genital?      1. Sim      2. Não

Já apresentou IST prévia?      1. Sim      2. Não

Pratica ou já praticou sexo anal receptivo?      1. Sim      2. Não

Apresenta ou já apresentou prurido anal?      1. Sim      2. Não

Apresenta ou já apresentou sangramento anal?      1. Sim      2. Não

Resultados das sorologias (Hepatites B e C, HIV e Sífilis) \_\_\_\_\_

Data das sorologias: \_\_\_\_\_

Vacinação prévia para HPV:

1. Sim, bivalente      2. Sim, quadrivalente      3. Sim nonavalente      4. Não

Tipo de lesão de colo uterino por HPV:

1. NIC II 2. NIC III 3. CCE escamoso 4. Adenocarcinoma *in situ* 5. Adenocarcinoma invasor

Método de diagnóstico da lesão de colo uterino:

1. Biópsia incisional 2. CAF 3. Conização

Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tratamento da lesão por HPV:

1. CAF 2. Conização por eletrodo reto 3. Conização clássica 4. Cirurgia \_\_\_\_\_

Data do tratamento: \_\_\_\_\_

Citologia anal:

1. ASCUS 2. ASC-H 3. Baixo grau 4. Alto grau 5. Carcinoma

Data da citologia anal: \_\_\_\_\_

Anuscopia

1. Achados normais 2. Achados anormais (grau 1 ou 2)

Data da anuscopia: \_\_\_\_\_

Foi realizada biópsia 1. Sim 2. Não

Resultado da biópsia \_\_\_\_\_

### 3. Hábitos de vida

Tabagismo	1. Sim	_____ anos/maço	2. Não
Etilismo	1. Sim		2. Não
Drogas ilícitas	1. Sim		2. Não
Pratica atividade física regularmente?	1. Sim	_____ x/semana	2. Não

### 4- Dados sociodemográficos

Escolaridade:

1. Fundamental incompleto
2. Fundamental completo
3. Ensino médio incompleto
4. Ensino médio completo
5. Superior incompleto
6. Superior completo

Renda familiar mensal \_\_\_\_\_

Reside em área rural ou urbana?      1 Rural    2 Urbana

Possui condições básicas de saneamento? 1 Sim    2 Não

### APÊNDICE C – Resultados Complementares da Pesquisa

Tabela 2 – Características sociodemográficas das pacientes, de acordo com resultado da citologia anal, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020, do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU – UFJF

continua

<b>Características</b>	Citologia anal normal	Citologia anal alterada	p
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Cor</b>			
Branca	25 (40,3)	3 (42,9)	
Preta	20 (32,3)	1 (14,3)	0,476
Amarela	2 (3,2)	1 (14,3)	
Parda	15 (24,2)	2 (28,6)	
<b>Escolaridade</b>			
Ensino Fundamental	22 (35,5)	2 (28,6)	
Ensino Médio	23 (37,1)	3 (42,9)	0,930
Ensino Superior	17 (27,4)	2 (28,6)	
<b>Renda Familiar*</b>			
A	1 (1,6)	0 (0)	
B	2 (3,2)	0 (0)	
C	56 (90,3)	6 (85,7)	0,724
D/E	3 (4,8)	1 (14,3)	
<b>Residência</b>			
Área Rural	5 (8,1)	0 (0)	0,590
Área Urbana	57 (91,9)	7 (100)	

Tabela 2 – Características sociodemográficas das pacientes, de acordo com resultado da citologia anal, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020, do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU –UFJF

			conclusão
<b>Saneamento básico</b>			
Sim	62 (100)	7 (100)	
<b>Tabagismo</b>			
Sim	10 (16,1)	1 (14,3)	
Não	49 (79)	4 (57,1)	0,071
Ex tabagistas	3 (4,8)	2 (28,6)	
<b>Etilistas</b>			
Sim	34 (54,8)	6 (85,7)	0,120
<b>Usuárias de drogas ilícitas</b>			
Sim	2 (3,2)	0 (0)	0,806
<b>Praticam atividade física</b>			
Sim	25 (40,3)	3 (42,9)	0,600
	<b>μ ± (DP)</b>	<b>μ ± (DP)</b>	
<b>Renda mensal (em reais)</b>	2512,50 (2095,827)	1857,14 (756,873)	0,294

\* Renda (mensal em reais): A: >12.000; B: entre 5601 a 12.000; C: entre 801 a 5.600; D: ≤800

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

Tabela 3 – Características de história sexual e reprodutiva das pacientes, de acordo com resultado da citologia anal, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020, do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU – UFJF

continua

<b>Características</b>	Citologia anal normal	Citologia anal alterada	p
<b>Relacionamento estável atual</b>			
Sim	50 (80,6)	5 (71,4)	0,436
<b>IST prévia</b>			
Sim	6 (9,7)	0 (0)	0,513
<b>Prática de sexo anal</b>			
Sim	46 (74,2)	6 (85,7)	0,445
<b>Prurido anal prévio ou atual</b>			
Sim	18 (29)	1 (14,3)	0,372
<b>Condiloma anal</b>			
Sim	9 (14,5)	0 (0)	0,358
<b>Uso de condom</b>			
Sim	16 (25,8)	2 (28,6)	0,592
<b>Sorologia para sífilis</b>			
Reagente	2 (3,6)	0 (0)	0,789
Não reagente	54 (96,4)	7 (100)	

Tabela 3 – Características de história sexual e reprodutiva das pacientes, de acordo com resultado da citologia anal, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020, do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU – UFJF  
continuação

<b>Vacinação para HPV</b>			
Sim, bivalente	1 (1,6)	0 (0)	
Sim, quadrivalente	20 (32,3)	3 (42,9)	0,818
Não	41 (66,1)	4 (57,1)	
<b>Tipo da lesão de colo uterino pelo HPV</b>			
NIC II	14 (22,6)	2 (28,6)	
NIC III	45 (72,6)	4 (57,1)	0,534
CCE	2 (3,2)	1 (14,3)	
Adenocarcinoma invasor	1 (1,6)	0 (0)	
<b>Método de diagnóstico da lesão de colo uterino</b>			
Biópsia incisional	45 (72,6)	5 (71,4)	
CAF	14 (22,6)	2 (28,6)	
Conização	1 (1,6)	0 (0)	0,979
HTA	1 (1,6)	0 (0)	
Polipectomia	1 (1,6)	0 (0)	

Tabela 3 – Características de história sexual e reprodutiva das pacientes, de acordo com resultado da citologia anal, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020, do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU – UFJF

continuação

<b>Tratamento da lesão de colo uterino</b>			
CAF	45 (80,4)	5 (71,4)	
Conização com eletrodo reto	2 (3,6)	1 (14,3)	0,763
Conização clássica	4 (7,1)	1 (14,3)	
HTA	3 (5,4)	0 (0)	
RT/QT	1 (1,8)	0 (0)	
Polipectomia	1 (1,8)	0 (0)	
	<b><math>\mu \pm (DP)</math></b>	<b><math>\mu \pm (DP)</math></b>	
<b>Idade</b>	37,85 (10,329)	38 (9,129)	0,837
<b>Idade da sexarca</b>	16,68 (2,441)	16,14 (1,215)	0,122
<b>Número total de parceiros</b>	8,72 (10,418)	11,14 (17,325)	0,168
<b>Tempo de relacionamento atual</b>	6,01 (8,027)	2,43 (3,867)	0,113
<b>Gestações</b>	1,66 (1,448)	2,57 (2,637)	0,010
<b>Partos vaginais</b>	0,98 (1,248)	2,14 (1,952)	0,053

Tabela 3 – Características de história sexual e reprodutiva das pacientes, de acordo com resultado da citologia anal, entre janeiro de 2016 a setembro de 2020, do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU – UFJF

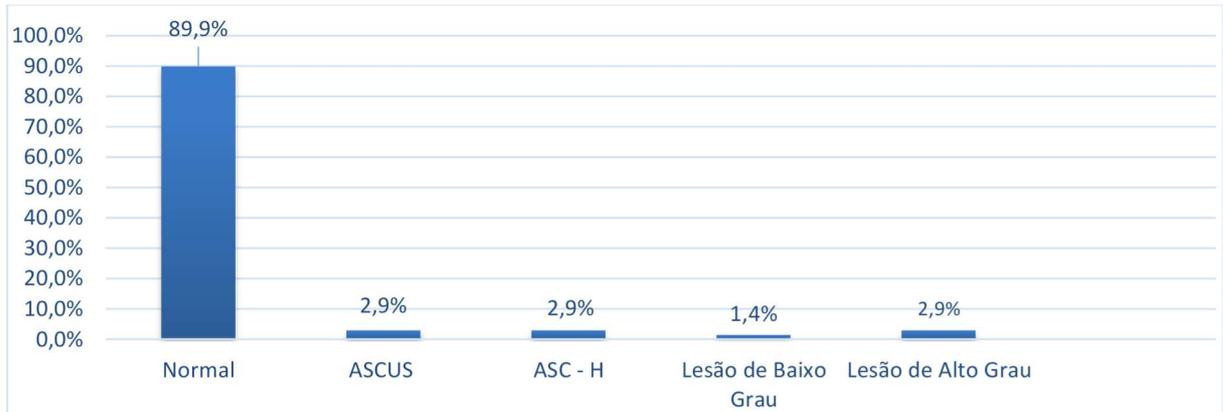
	conclusão		
<b>Cesarianas</b>	0,50 (0,719)	0,00 (0,000)	0,000
<b>Abortos</b>	0,18 (0,497)	0,41 (0,787)	0,054

---

\* Legenda: IST: infecção sexualmente transmissível  
 NIC: neoplasia intraepitelial cervical  
 CCE: carcinoma de células escamosas  
 CAF: cirurgia de alta frequência  
 HTA: histerectomia abdominal total  
 RT/QT: radioterapia/quimioterapia

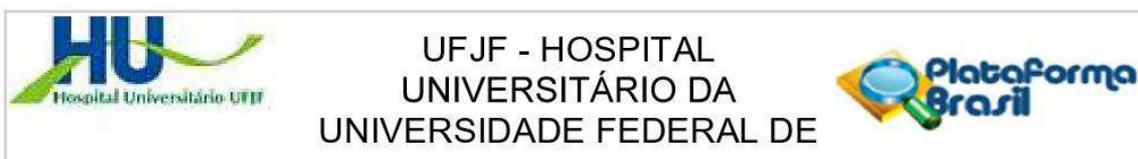
Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

Figura 8- Gráfico da porcentagem dos resultados das citologias anais das pacientes do ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HU – UFJF.



Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

## Anexo A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Rastreamento de lesões intraepiteliais anais em mulheres imunocompetentes portadoras de lesão cervical de alto grau

**Pesquisador:** VIVIAN DE OLIVEIRA RODRIGUES

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 13450619.3.0000.5133

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.371.560

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal, que será realizado em pacientes do ambulatório de Patologias do Trato Genital Inferior e Colposcopia, do serviço de Ginecologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF). O estudo irá avaliar a associação entre lesões intraepiteliais anais e lesões cervicais de alto grau em pacientes imunocompetentes, uma vez que a infecção por HPV do trato genital inferior ocorre de maneira semelhante no canal anal. As pacientes portadoras de displasia cervical de alto grau serão submetidas à citologia anal. Pacientes com citologia anal alterada serão submetidas à anoscopia de magnificação para identificação e biópsia das lesões.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a prevalência de lesões intraepiteliais anais e câncer mulheres imunocompetentes portadoras de displasia cervical de alto grau.

Objetivo Secundário:

- Identificar a concordância entre os resultados da citologia anal, anoscopia e biópsia. - Identificar possíveis associações entre as características sociodemográficas, tabagismo, lesão cervical, presença de outras doenças sexualmente

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n

**Bairro:** Santa Catarina

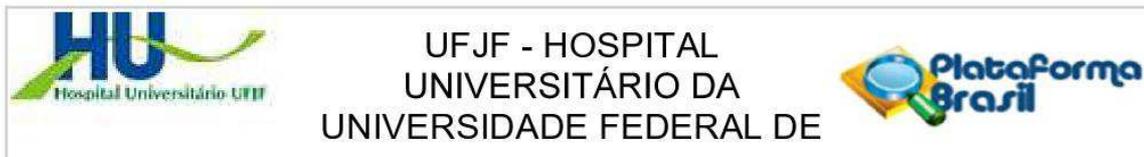
**UF:** MG

**Telefone:** (32)4009-5217

**Município:** JUIZ DE FORA

**CEP:** 36.036-110

**E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 3.371.560

transmissíveis e história sexual e reprodutiva com as lesões anais.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Risco pequeno de digitar de forma errônea os dados do estudo em questão. No entanto, o risco será minimizado pela pesquisadora responsável, que revisará todos os dados duas vezes.

Benefícios:

Identificar lesões intraepiteliais anais nas pacientes, proporcionando um seguimento ambulatorial rigoroso e permitindo o diagnóstico precoce de câncer anal.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O presente projeto visa encontrar uma associação estatisticamente significativa entre lesão intraepitelial anal e displasia cervical de alto grau.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, ressarcimento com as despesas, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a, b, d, e, f, g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPEs. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n

**Bairro:** Santa Catarina

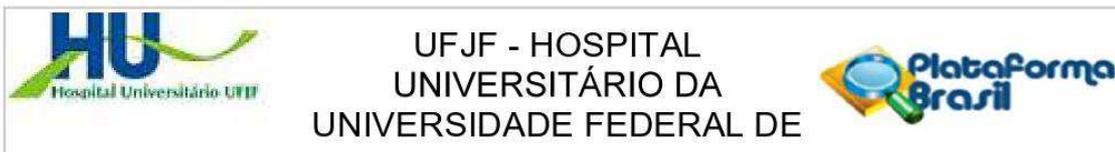
**CEP:** 36.036-110

**UF:** MG

**Município:** JUIZ DE FORA

**Telefone:** (32)4009-5217

**E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 3.371.560

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS, segundo este relator, aguardando a análise do Colegiado. Data prevista para o término da pesquisa: / /

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1311717.pdf	05/06/2019 08:57:38		Aceito
Outros	cadastro_pesquisadora.pdf	10/05/2019 11:35:22	VIVIAN DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	vivian.pdf	29/04/2019 20:08:22	VIVIAN DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	denise.pdf	29/04/2019 20:08:06	VIVIAN DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	isabel.pdf	29/04/2019 20:07:07	VIVIAN DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	29/04/2019 20:03:47	VIVIAN DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	termo_confidencialidade.pdf	29/04/2019 20:03:15	VIVIAN DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	patologia.pdf	29/04/2019 20:02:21	VIVIAN DE OLIVEIRA RODRIGUES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ginecologia.pdf	29/04/2019 20:02:12	VIVIAN DE OLIVEIRA RODRIGUES	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	29/04/2019 20:01:21	VIVIAN DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	29/04/2019 20:00:15	VIVIAN DE OLIVEIRA RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	29/04/2019 20:00:08	VIVIAN DE OLIVEIRA RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	projeto_pesquisa.pdf	29/04/2019 19:58:28	VIVIAN DE OLIVEIRA	Aceito

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n

**Bairro:** Santa Catarina

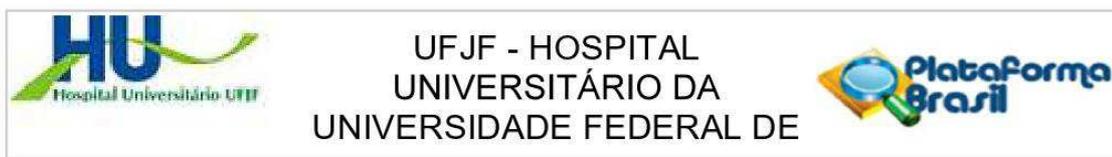
**CEP:** 36.036-110

**UF:** MG

**Município:** JUIZ DE FORA

**Telefone:** (32)4009-5217

**E-mail:** cep.hu@ufff.edu.br



Continuação do Parecer: 3.371.560

Investigador	projeto_pesquisa.pdf	29/04/2019 19:58:28	VIVIAN DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa.docx	29/04/2019 19:58:18	VIVIAN DE OLIVEIRA RODRIGUES	Aceito
Outros	carta_encaminhamento.pdf	29/04/2019 19:55:12	VIVIAN DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	comprovante_cadastro.pdf	29/04/2019 19:53:51	VIVIAN DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	declaracao_orcamento.pdf	29/04/2019 19:53:10	VIVIAN DE OLIVEIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

JUIZ DE FORA, 05 de Junho de 2019

---

**Assinado por:**  
**Leticia Coutinho Lopes Moura**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n

**Bairro:** Santa Catarina

**CEP:** 36.036-110

**UF:** MG

**Município:** JUIZ DE FORA

**Telefone:** (32)4009-5217

**E-mail:** cep.hu@uff.edu.br