



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS MÉDICO-  
CIRÚRGICAS**

**CAROLINA VANNUCCI VASCONCELLOS**

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO CÂNCER DE ÂNUS EM PESSOAS  
VIVENDO COM HIV EM UMA CIDADE DO NORDESTE DO BRASIL**

**FORTALEZA**

**2022**

CAROLINA VANNUCCI VASCONCELLOS

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO CÂNCER DE ÂNUS EM PESSOAS VIVENDO  
COM HIV EM UMA CIDADE DO NORDESTE DO BRASIL

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro  
Co-orientador: Prof. Dr. Rodrigo Dornfeld Escalante.

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

V446f Vasconcellos, Carolina Vannucci.

Fatores de risco associados ao câncer de ânus em pessoas vivendo com hiv em uma cidade do nordeste do brasil / Carolina Vasconcellos. – 2022. 131 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-cirúrgicas, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro.

Coorientação: Prof. Dr. Rodrigo Dornfeld Escalante.

1. Neoplasias do Ânus. 2. Infecção por Papilomavírus. 3. Soropositividade para HIV. I. Título.

CDD 617

---

CAROLINA VANNUCCI VASCONCELLOS

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO CÂNCER DE ÂNUS EM PESSOAS VIVENDO  
COM HIV EM UMA CIDADE DO NORDESTE DO BRASIL

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro  
Orientador

---

Prof. Dr. Sidney Roberto Nadal  
Membro da Banca

---

Prof. Dr. Rodrigo Dornfeld Escalante  
Membro da Banca

---

Profa. Dra. Doryane Maria dos Reis Lima

Membro da Banca

---

Profa. Dra. Lara Burlamaqui Veras

Membro da Banca

*Dedico essa tese:*

*A Deus, pela presença viva e pelas incontáveis lições de fé e entrega para que possamos aprender a aceitar o que não podemos mudar, ter coragem para mudar o que podemos e sabedoria para entendermos a diferença.*

Dedico também essa tese:

Aos meus pais, Laércio e Neice, pelo apoio incondicional e por sempre me estimularem a dar o melhor de mim.

À minha irmã, Mariana, por ser uma amiga e companheira para todas as horas.

Aos meus filhos, Augusto e Vitor, pelo carinho de todas as horas.

Ao meu saudoso mentor, orientador e “pai científico”, Professor Dr. Lusmar Veras Rodrigues, orientador do meu mestrado, orientador original desta tese de doutorado, parceiro profissional e amigo cujas grandeza, generosidade e brilhantismo moldaram não só a mim, mas a todos os proctologistas que tiveram o privilégio de serem seus alunos.

Aos pesquisadores que motivam e acreditam no potencial daqueles que estão iniciando a prática científica.

Aos pacientes que aceitam voluntariar-se em pesquisas, que tanto contribuem para o engrandecimento da Ciência. Sem vocês, este trabalho não teria sido possível.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor José Alberto Dias Leite, Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFC e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da mesma instituição, pela competência e disponibilidade durante minha estadia no programa

Ao Professor Luiz Gonzaga Porto Pinheiro, Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) e Coordenador do Laboratório de Cirurgia Experimental Dr. Saul Goldenberg, pelo apoio e pela dedicação em partilhar seus conhecimentos sobre o Papilomavírus Humano e sua paixão pela Ciência.

Ao Professor Rodrigo Dornfeld Escalante, Associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFC e Adjunto do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Fortaleza (Unifor), pelo imprescindível apoio e por sua disponibilidade, competência, paciência e dedicação durante a orientação deste trabalho.

À Professora Cristiane Cunha Frota, Professora Titular do Departamento de Patologia da UFC, pela sua disponibilidade e dedicação durante o projeto de pesquisa.

À Professora Denise Nunes Oliveira, Associada do Curso de Medicina da Unifor, pela ajuda inestimável durante os procedimentos e pela paciência de nos acompanhar e ensinar durante nosso aprendizado.

Às Sras. Maria Luciene Vieira de Oliveira e Magda Maria Gomes Fontenele, secretárias da Pós-Graduação *Strictu Sensu* do Departamento de Cirurgia da UFC, pela inesgotável disposição em ajudar.

E, por fim, ao Sr. Ronaldo Farias, técnico em enfermagem do Ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis da UFC, pela ajuda inestimável na captação de voluntários para este projeto de pesquisa.



“Science is not truth. Science is finding the truth. When science changes its opinion, it didn’t lie to you. It learned more” (Mohamad Safa).

## RESUMO

O câncer de ânus é uma enfermidade de alto potencial de morbidade e mortalidade nas pessoas afetadas. Sua incidência está relacionada aos mesmos fatores de risco de infecção por papiloma vírus humano (HPV), devido à indução de lesões pré-malignas possíveis de rastreamento chamadas de lesões intraepiteliais anais. O risco é ainda maior nos pacientes infectados pelo vírus HIV. A oferta de serviços especializados de rastreamento, diagnóstico e tratamento dessas lesões é escassa no SUS no Brasil e inexistente em Fortaleza. Este experimento objetiva conhecer a prevalência de fatores de risco para neoplasia de canal anal em uma amostra de pacientes atendidos em centros de atenção especializada em IST/AIDS na rede pública do Estado do Ceará. Trata-se de um estudo transversal realizado em duas instituições de saúde de Fortaleza onde 223 voluntários vivendo com HIV foram submetidos a um questionário padronizado, exame proctológico e coleta de material em canal anal para tipagem genética de onze tipos de HPV, análise de expressão de oncoproteínas E6 e E7 e citologia oncótica em meio líquido para rastreamento de lesões intraepiteliais anais. Pacientes com alterações em citologias foram submetidos à anuscopia de magnificação. Dos 223 voluntários, 51 são oriundos do Hospital Universitário Walter Cantídio e 172 são oriundos da Unifor, A média de idade é de 37 anos e a de parceiros durante a vida é de 20. Do total, 82,95% se identificam como homens cisgênero, 60,09% como homossexuais, 38,12% têm ensino médio completo e 31,84% são universitários. A amostra mostrou 94,6% de positividade de HPV em canal anal, onde 75,97% são positivos para HPV de alto risco. 61,29% possuem mais de um tipo de HPV. O subtipo de alto risco mais comum é o 16 (22,92%). 94 voluntários (48,95%) apresentam expressão de oncoproteínas E6 e E7, mas apenas 16 (7,17%) apresentaram alterações citológicas. A amostra apresenta significância estatística para representar as pessoas que convive com HIV no estado do Ceará e reflete a alta prevalência de infecção por HPV de alto risco na população estudada.

**Palavras-chave:** neoplasias do ânus; infecção por papilomavírus; soropositividade para HIV.

## ABSTRACT

Anal cancer has a high potential for morbidity and mortality in affected people. This incidence is related to the same risk factors for human papillomavirus (HPV) infection due to the induction of pre-malignant intraepithelial lesions. The risk is even greater in HIV-infected patients. Specialized services for tracking, diagnosing, and treating these lesions are scarce in the public healthcare system in Brazil and non-existent in Fortaleza. This research aims to assess the prevalence of risk factors related to anal canal neoplasia in a significant sample of volunteers at two specialized STI/AIDS care centers in Ceará. This is a cross-sectional study carried out in two healthcare institutions in Fortaleza, Ceará; where 223 volunteers living with HIV were submitted to a standardized questionnaire, proctological examination, and collection of material in the anal canal. This material is later analyzed for genetic typing of eleven HPV subtypes, analysis of E6 and E7 oncoprotein expression, and anal cytology. Patients with any alterations suggesting intraepithelial lesions underwent high-resolution anoscopy. Of the 223 volunteers, 51 are from the Walter Cantídio University Hospital, and 172 are from NAMI/Unifor. The average age is 37 years, and that of lifetime sexual partners is 20. 82.95% identify as homosexual cisgender men, and 31.84% have higher education. The sample showed 94.6% positivity for HPV in the anal canal, where 72.91% are positive for high-risk HPV subtypes and 61.29% have multiple HPV infections. The most common high-risk subtype is 16 (22.92%). 94 volunteers (42.15%) showed E6 and E7 oncoprotein expression, but only 16 (7.17%) of all volunteers had any abnormal findings in cytology. The sample has statistical significance in representing people living with HIV in Ceará, reflecting the high prevalence of high-risk HPV infection in this population.

**Keywords:** anus neoplasms; papillomavirus infection; HIV seropositivity.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Ciclo de vida do papilomavírus humano.....	25
Figura 2 — Representação esquemática das fases da infecção por HPV na cérvix uterina.....	25
Figura 3 — Organização do DNA circular no HPV e sua integração com o DNA da célula hospedeira.....	27
Figura 4 — Funções e interações das oncoproteínas E6 e E7 .....	29
Figura 5 — Progressão de lesões intraepiteliais em infecções por HPV.....	31
Figura 6 — Citocentrífuga Kolplast para solução preservante Cellpreserv® .....	43
Figura 7 — Vídeo-colposcópio KLP 300 da marca Kolplast.....	44
Figura 8 — Delineamento das fases do estudo.....	45

## LISTA DE GRÁFICOS E QUADROS

Gráfico 1— Uso de drogas ilícitas e tipo de drogas utilizadas.....	51
Gráfico 2 — Histórico de doenças dos pacientes .....	55
Gráfico 3 — Incidência de alterações citológicas .....	56
Gráfico 4 — HPV e tipagem PCR.....	58
Gráfico 5 — Expressão das proteínas E6/E7.....	59
Quadro 1 — Características significantes dos grupos HUWC e UNIFOR .....	89

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Tipos de papilomavírus em lesões genitais .....	26
Tabela 2 — Unificação dos termos relacionados com a neoplasia intraepitelial anal. ....	32
Tabela 3 — Distribuição de frequências do tipo de serviço.....	47
Tabela 4 — Distribuição de frequências das variáveis sociodemográficas, Identidade de gênero, Orientação sexual, Raça e Escolaridade .....	48
Tabela 5 — Medidas descritivas da idade e do número de parceiros durante a vida .....	49
Tabela 6 — Distribuição de frequências das variáveis Situação Marital, Número de parceiros na vida, Prática de sexo anal receptivo e Tempo de HIV .....	49
Tabela 7 — Distribuição de frequências das variáveis Tabagismo e Drogas ilícitas.....	50
Tabela 8 — Distribuição de frequências das variáveis clínicas .....	52
Tabela 9 — Achados do exame proctológico.....	53
Tabela 10 — Distribuição de frequências do histórico de IST do paciente .....	54
Tabela 11 — Distribuição de frequências de alterações citológicas .....	56
Tabela 12 — Distribuição de frequência do HPV e da tipagem por PCR.....	57
Tabela 13 — Distribuição de frequências das proteínas E6//E7 .....	59
Tabela 14 - Idade dos pacientes por presença de HPV.....	59
Tabela 15 — Variáveis sociodemográficas vs presença de HPV.....	60
Tabela 16 — Presença de HPV vs. tabagismo e uso de drogas ilícitas.....	61
Tabela 17 — Prática sexual vs positividade para HPV .....	62
Tabela 18 — Variáveis clínicas referentes ao tratamento do HIV vs. presença de HPV .....	63
Tabela 19 — Histórico de IST vs. presença de HPV. ....	64
Tabela 20 — Positividade para HPV versus alterações em citologia oncótica .....	65
Tabela 21 — Positividade de HPV vs. Serviço.....	65
Tabela 22 — HPV de alto e baixo risco de acordo com local de serviço .....	66
Tabela 23 — HPV de alto e baixo risco de acordo com idade dos pacientes .....	66
Tabela 24 — HPV de alto e baixo risco de acordo com as variáveis Identidade de gênero, Orientação sexual, Raça e Escolaridade .....	67
Tabela 25 — HPV de alto e baixo risco de acordo com tabagismo e uso de drogas ilícitas....	68
Tabela 26 — HPV de alto e baixo risco de acordo com situação marital e práticas sexuais ...	69
Tabela 27 — HPV de alto e baixo risco de acordo com tempo de uso de TARV, Timidina, CD4, CD4 mais baixo, e carga viral .....	70
Tabela 28 — HPV de alto risco ou baixo risco de acordo com histórico de doenças.....	71

Tabela 29 — Expressão de HPV de alto e baixo risco de acordo com E6/E7 .....	72
Tabela 30 — Citologias alteradas de acordo com HPV.de alto risco/baixo risco.....	72
Tabela 31 — Proteínas E6/E7 versus Tipo de HPV .....	73
Tabela 32 — Índice total de multi-infecção de HPV .....	73
Tabela 33 — Média de idades entre pacientes com infecção por tipo único ou múltiplo de HPV .....	74
Tabela 34 - Relação de associação entre multi-infecções por HPV em canal anal.....	75
Tabela 35 — Presença de infecção única ou múltipla por HPV vs. tempo de infecção por HIV, tempo de TARV e VDRL.....	76
Tabela 36 — Perfil sociodemográfico por multi-infecção por HPV.....	77
Tabela 37 — Expressão de oncoproteína E6 e E7 vs. infecção por subtipo único ou múltiplo de HPV .....	78
Tabela 38 — Serviço versus frequência de alterações citológicas.....	78
Tabela 39 — Situação Marital, Número de parceiros durante a vida, Prática de sexo anal receptivo e Tempo de HIV versus alterações citológicas.....	79
Tabela 40 — Variáveis clínicas relacionadas ao HIV vs. Alterações citológicas.....	80
Tabela 41 — Histórico de doenças versus alterações citológicas .....	81
Tabela 42 — Alterações citológicas versus infecção por múltiplos tipos de HPV .....	82
Tabela 43 — Serviço por idade dos pacientes.....	83
Tabela 44 — Serviço de acordo com as variáveis Identidade de gênero, Orientação sexual, Raça e Escolaridade.....	83
Tabela 45 — Serviço de acordo com tabagismo e uso de drogas ilícitas.....	84
Tabela 46 — Serviço de acordo com situação marital e práticas sexuais .....	85
Tabela 47 — Serviço de acordo com TARV, tempo TARV, Timidina, CD4, CD4 mais baixo, e carga viral .....	86
Tabela 48 — Serviço de acordo com histórico de infecções sexualmente transmissíveis .....	87
Tabela 49 — Serviço vs tipagem HPV .....	88
Tabela 50 — Serviço de acordo com E6/E7.....	89

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ASC-H	Células Escamosas Atípicas de significância Indeterminada que não permitem excluir lesão de alto grau (HSIL)
ASC-US	Células Escamosas Atípicas de significância Indeterminada
CD4	Linfócitos CD4
COOPEGO	Cooperativa de Ginecologistas e Obstetras do Ceará
Hep.	Hepatite
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida Humana
HPV	Papilomavírus humano
LR-HPV	Papilomavírus humano de baixo risco
HR-HPV	Papilomavírus humano de alto risco
HRA	Anuscopia de alta resolução
HSH	Homens que fazem sexo com homens
HSIL	Lesão intraepitelial de alto grau
IST	Infecção sexualmente transmissível
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa análogos ao Nucleosídeo
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa não-análogos ao Nucleosídeo
JEC	Junção Escamo-colunar em cérvix uterina
LSIL	Lesão intraepitelial de baixo grau
mRNA	RNA mensageiro, associado a oncoproteína E6 e E7
NAME	Núcleo de Atenção Médica Integrada
NIA	Neoplasia Intraepitelial Anal
OMS	Organização Mundial de Saúde
RR	Risco Relativo
RT-PCR	Reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia de polimerase
PVHIV	Pessoa vivendo com o vírus da imunodeficiência humana
SIL	Lesão intraepitelial
Sinan	Sistemas de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
trad.	Tradutor



TRIS/EDTA Solução tampão contendo uma mistura de base T (Tris), ácido Bórico e EDTA, utilizada na preservação de amostras de DNA.

UFC Universidade Federal do Ceará

UNIFOR Universidade de Fortaleza

VDRL Venereal Disease Research Laboratory, exame para diagnóstico de sífilis

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>20</b>
1.1. Aspectos Gerais sobre o Câncer de Canal Anal.....	20
1.2. O Papilomavírus Humano (HPV) .....	23
1.3. Neoplasia Intraepitelial Anal.....	31
1.4 Associação da infecção por HPV com infecção por HIV e seu papel no câncer de canal anal.....	33
1.5 Diagnóstico e rastreamento das lesões intraepiteliais e seu impacto na prevenção da neoplasia de canal anal.....	35
1.6 Epidemiologia de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) no Estado do Ceará.....	38
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>40</b>
2.1. Objetivos gerais.....	40
2.2 Objetivos Específicos.....	40
<b>3. MÉTODO</b> .....	<b>41</b>
3.1 Critérios de inclusão dos voluntários.....	41
3.2 Critérios de exclusão dos voluntários .....	41
3.3 Fase de Coleta de Dados.....	41
3.4 Análise de Dados .....	42
3.5 Fase de Análise Estatística .....	46
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>47</b>
4.1 Análise univariada da amostra total.....	47
4.2 Comparação entre os grupos de voluntários com positividade para HPV e sem positividade para HPV em canal anal: .....	59
4.3 Análise do grupo positivo para HPV em canal anal: .....	66
4.3.1 Análise bivariada de fatores para infecção por subtipos de alto e baixo risco: .....	66
4.3.2 Análise de multi-infecção por HPV na amostra estudada: .....	73
4.4 Análise bivariada para fatores de risco associados a alterações citológicas: .....	78
4.5 Cruzamentos das variáveis entre os serviços onde o estudo foi conduzido .....	82
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>90</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	<b>99</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>100</b>
<b>APÊNDICE A — PROTOCOLO DE LIBERAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA</b> .....	<b>113</b>

<b>APÊNDICE B - EDITAL DO PROGRAMA DE PESQUISA PARA O SUS E INSTITUIÇÃO DE FOMENTO .....</b>	<b>114</b>
<b>APÊNDICE C — TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>115</b>
<b>APÊNDICE D — QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO UTILIZADO PARA COLETA DAS INFORMAÇÕES CLÍNICAS VIA GOOGLE FORMS.....</b>	<b>122</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1. Aspectos Gerais sobre o Câncer de Canal Anal

O câncer de canal anal é uma neoplasia relativamente incomum: no mundo todo. Em 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, em sua incidência, de 0,53/100.000 habitantes, o câncer de canal anal causa quase 20.000 mortes por ano (IAFR, 2020). Na América Latina, segundo Donadio e Riechelmann (2020), reporta-se um índice de 0,92%, com possível subnotificação desses dados. A incidência da neoplasia de canal anal vem aumentando em grupos de risco (NELSON; BENSON 2017). Dados do Centro de Estatísticas de Câncer dos Estados Unidos da América coletados entre 2001 e 2015 mostram que as taxas de incidência desta neoplasia aumentaram 2,7% ao ano, principalmente entre homens jovens de raça negra e mulheres entre 60 e 69 anos. Os mesmos dados também mostram que o diagnóstico de tumores com doença a distância triplicou, e tumores com invasão linfonodal no momento do diagnóstico dobraram (DESHMUKH *et al.*, 2020).

As neoplasias da região anal podem se originar do canal ou da margem localizadas naquela abertura externa do reto. Muitas lesões de pele perianal, porém, são erroneamente consideradas como lesões de canal anal (RYAN *et al.*, 2000). A diferenciação das lesões pela sua localização é importante para a predição da gravidade da doença, uma vez que lesões intra-anais e perianais tem comportamento biológico mais agressivo e muitas vezes necessitam de tratamento neoadjuvante com radioterapia e quimioterapia, enquanto lesões de pele podem ser tratadas satisfatoriamente com excisão local (URONIS; BENDEL, 2007). Considerando-se as lesões intra-anais, o conceito de ‘zona de transição’ explica a presença de carcinomas epidermóides na região do reto baixo e até médio. Essa zona é uma área de até 12 mm que se inicia na linha pectínea; recoberta por um epitélio transicional semelhante ao urotélio, ao invés do endotélio colunar usual do reto, e é semelhante em estrutura ao epitélio transicional da cérvix uterina. Nesta região, assim como também ocorre no colo do útero, pode existir a substituição do epitélio normal por metaplasia escamosa, que pode se estender reto acima (DIOGENES, 2014).

Os principais tumores primários do canal anal são o carcinoma epidermoide e mucoepidermoide, o adenocarcinoma, o carcinoma transicional-cloacogênico e o melanoma maligno. O carcinoma do tipo epidermoide representa 85% dos casos, enquanto o adenocarcinoma representa 10% e os demais tipos, 5% (NELSON *et al.*, 2013).

Com exceção do melanoma, o comportamento clínico das neoplasias no epitélio transicional do canal anal parece ser relativamente independente do subtipo morfológico quando comparado a cada estágio, assim como a cada grau. Já os tumores de margem anal e pele perianal incluem o carcinoma de células escamosas, doença de Bowen, doença de Paget e carcinoma basocelular. (SAHAI; KARSHNER, 2006). Os sintomas mais comuns são sangramento, dor, sensação de massa, prurido, corrimento mucoso, tenesmo ou mudança de hábito intestinal. Sangramento retal ocorre em mais da metade dos pacientes, e a duração dos sintomas tem pouco significado prognóstico. Queixas como corrimento anal, incontinência fecal, dor pélvica ou saída de gás pela vagina sugere quadro avançado, e tenesmo sugere invasão esfinteriana (DIOGENES, 2014).

Desde os anos 50, houve mudanças dramáticas nos fatores de risco para neoplasias de canal anal; mudanças de comportamento sexual normalizaram o intercuro anal receptivo e o aumento de número de parceiros sexuais, bem como a emergência da epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV) teve impacto especialmente em homens que fazem sexo com homens (HSH) (FINER, 2007 apud DESCHMUKH *et al.*, 2020).

Quase 90% dos tumores em canal anal têm correlação com infecção concomitante por HPV, principalmente pelo tipo 16. O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais diagnosticada nos Estados Unidos da América (FRISCH *et al.*, 1997). Muitas vezes também há coinfeção do tipo 16 com outros tipos de HPV (DONADIO; RIECHELMANN, 2020). A forte correlação do tumor de canal anal com HPV também explica o fato de a maioria dos tumores serem do tipo epidermoide (JOHNSON *et al.*, 2004).

Além da correlação com HPV, certas populações parecem ter um risco maior do que a média populacional para neoplasias de canal anal (DONADIO; RIECHELMANN, 2020). Fumantes tem risco relativo de neoplasia de canal anal de 9,4 quando comparado a não-fumantes (NELSON; BENSON, 2017). Dados do Instituto do Câncer mostram que, entre os anos de 1989 e 2013, a porcentagem de fumantes adultos no Brasil caiu significativamente após políticas de saúde oficiais adotadas para o controle do consumo de tabaco. Em 1989, 34,8% das pessoas acima de 18 anos eram fumantes, número que caiu para 10,1% em 2018 (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2018 apud DONADIO; RIECHELMANN, 2020).

Daling *et al.* (2004) mostraram em um estudo populacional de caso-controle de 1987 que, ao comparar as amostras sanguíneas de 148 pacientes com neoplasia de canal anal com grupo controle de 166 pacientes com neoplasia de cólon durante o período de 1978 a 1985, o tabagismo estava associado a um risco relativo tanto em mulheres (7.7) como em homens (9.4), dentro do mesmo intervalo de confiança. O mesmo estudo, porém, mostrou uma forte

correlação do intercurso anal receptivo para neoplasia de canal anal em homens: Homens com histórico para esse comportamento sexual apresentavam um risco relativo de 33.1 para a doença, enquanto em mulheres o risco relativo foi de 1.8 dentro do mesmo intervalo de confiança. O estudo também mostrou, porém, que mulheres com história de verrugas anais tinham risco relativo de 32.5 para neoplasia de canal anal, bem como mulheres tinham também risco relativo de 4.1 quando apresentavam história de herpes genital e de 2.3 quando apresentavam história de infecção prévia por *chlamydia trachomatis*. Um segundo estudo caso controle de 1997 mostrou que, em 417 indivíduos heterossexuais com diagnóstico de neoplasia de canal anal comparados com um grupo controle de 554 pacientes com neoplasia de reto, a análise multivariada mostrou consistentes associações com significância estatística entre alto número de parceiros, histórico de infecções sexualmente transmissíveis e neoplasia de canal anal. Esse estudo mostrou também que, em mulheres heterossexuais, os principais fatores foram 10 ou mais parceiros sexuais ao longo da vida, história de verrugas genitais, gonorreia e displasia cervical; e em homens heterossexuais os fatores associados a maior risco foram 10 ou mais parceiros, histórico de verrugas anais, histórico de sífilis e de hepatite (FRISCH *et al.*, 1997).

Daling *et al.* (2004) observaram que até 88% dos tumores de canal anal apresentam achados compatíveis com infecção com HPV em suas análises histológicas (DALING *et al.*, 2004 apud DONADIO; RIECHELMANN, 2020). A infecção por HPV em canal anal pode se manifestar clinicamente como lesões verrucosas anais conhecidas como condilomas acuminados, ou desencadear o aparecimento de lesões clinicamente silenciosas, mas que guardam potencial para displasia e malignização (DIOGENES, 2014). Essas lesões, conhecidas como lesões intraepiteliais anais, estão relacionadas a fatores como infecção por subtipos de HPV de alto risco, co-infecção por HIV e histórico de sexo anal receptivo (PALEFSKY *et al.*, 1998).

O comportamento sexual de risco engloba homens que fazem sexo com homens (HSH), e estudos mostram que esse grupo apresenta prevalência maior de lesões intraepiteliais anais do que o restante da população (CHING-HONG *et al.*, 2005; MACHALEK *et al.*, 2012; SCHOFIELD *et al.*, 2016). Em mulheres, sexo anal receptivo e infecção cervical por HPV parecem ser fatores de risco importantes (HOLLY *et al.*, 2001). Porém, dentre esses fatores, dois se destacam: a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e o efeito parece se potencializar quando as duas infecções coexistem (PALEFSKY *et al.*, 1990). Dados epidemiológicos mostram que, nos Estados Unidos, a incidência de neoplasia de canal anal entre 1980 e 2005, em homens, foi influenciada

pela epidemia de HIV, mas o mesmo não ocorreu no gênero feminino, cuja infecção por HIV não afetou a incidência deste tipo de neoplasia (SHIELS *et al.*, 2012). Outros estudos parecem confirmar que a incidência de lesões intraepiteliais e neoplasia de canal anal é particularmente mais alta em HSH infectados por HIV (SILVERBERG *et al.*, 2012; MACHALEK *et al.*, 2012; PALEFSKY *et al.*, 1990; PALEFSKY *et al.*, 1998).

A imunossupressão por outras causas também tem relação de risco para desenvolvimento de neoplasias de canal anal. Clifford *et al* demonstraram em uma metanálise de 2021 que receptores de órgãos sólidos estão associados a maior risco de neoplasia de canal anal, especialmente mulheres. Em transplantados renais, o risco de neoplasia anogenital pode aumentar em até 100 vezes, especialmente quando associada também à infecção persistente por HPV. (PENN, 1987; ARENDS *et al.*, 1997).

## **1.2. O Papilomavírus Humano (HPV)**

Os papilomavírus são DNA-vírus pequenos (55 nanômetros de diâmetro), não-envelopados e de formato icosaédrico. Encontrados entre mamíferos e aves, dos quais mais de 100 tipos são capazes de colonizar humanos, apresentam tropismo por epitélios escamosos estratificados e especialmente por zonas de transição entre epitélios estratificados e colunares como o epitélio da boca, cérvix uterina e canal anal (ZUR HAUSEN *et al.*, 2002).

Os papilomavírus humanos são uma das maiores causas de infecções sexualmente transmissíveis em todo o mundo. Nos Estados Unidos, o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América estima-se que ocorram cerca de 6,2 milhões de novas infecções por ano. O órgão americano estima também que pelo menos metade dos indivíduos tenham contato com o vírus no decorrer de suas vidas, e que 80% das mulheres se infectarão até os 50 anos (LEWIS *et al.*, 2021). No Brasil, Donadio e Richelmann demonstraram que, de uma amostra de 5.812 mulheres e 1.774 homens, a incidência para HPV era de 54,6%, e a específica para HPV de alto risco, 38,4%.

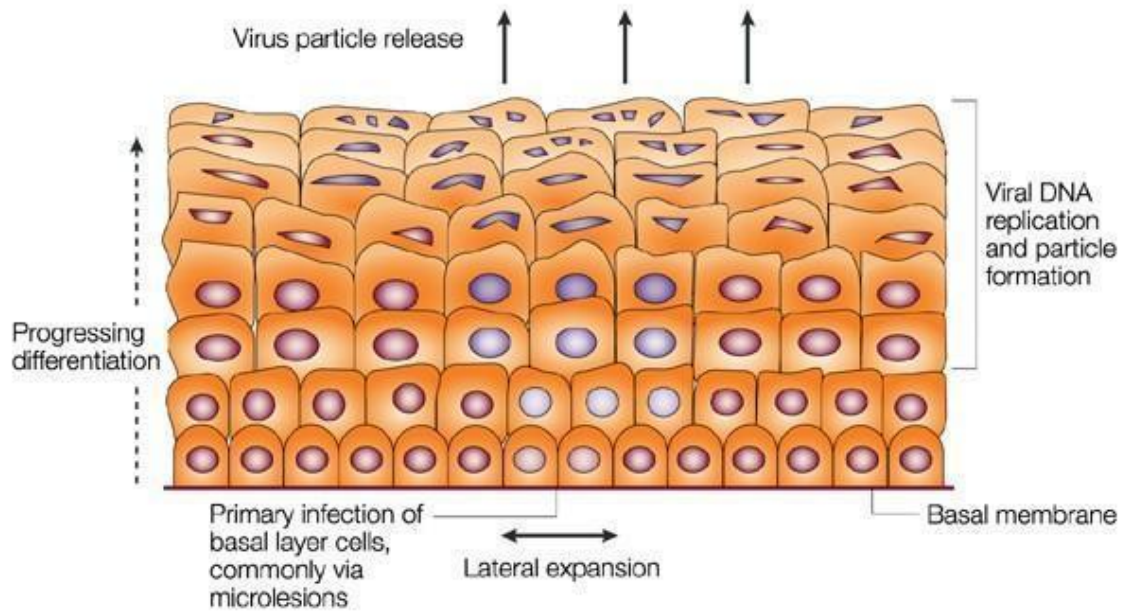
O HPV pode provocar o aparecimento de lesões cutâneo-mucosas diversas devido ao seu processo de replicação, indo desde verrugas conhecidas, como condiloma acuminado, até lesões intraepiteliais com potencial para degeneração maligna (AULT *et al.*, 2006). Hoje está bem estabelecido que o HPV tem relação causal com neoplasias de cérvix uterina, que representam, junto com outras neoplasias do trato genital feminino, quase que 12% de todas as neoplasias em mulheres e a segunda causa de neoplasia ginecológica. Mesmo em neoplasias orais, até 25% dos casos apresentam positividade para amostras de HPV em esfregaços (ZUR HAUSEN *et al.*, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Até meados da década de 70, porém, não estava clara a associação de neoplasias do trato genital e anal com a infecção pelo HPV. Meisel e Fourtin (1976) publicaram um estudo reportando o aparecimento de “coilocitos” em esfregaços de células do colo do útero, indicando uma provável infecção concomitante por HPV na região além da clássica manifestação verrucosa do vírus na pele. A ideia ganhou força com a identificação posterior de partículas virais em esfregaços de lesões displásicas em cérvix uterina (ZUR HAUSEN *et al.*, 2002).

O HPV infecta as camadas basais do epitélio colunar da zona de transição através de microabrasões onde o genoma viral é mantido extra-cromossomo a uma taxa de 50-100 cópias por célula e nenhuma proteína é produzida; sendo essa a fase da infecção conhecida por latente ou não-produtiva (KLINGELHUTZ *et al.*, 2012). Com a replicação celular ainda acontecendo, também temos a fase de expansão lateral da área celular acometida. A baixa taxa de replicação celular e do genoma se deve, pelo menos em parte, à expressão de proteínas por células indiferenciadas que atuam regulando a expressão das células infectadas de forma negativa. Quando a infecção entra em sua fase produtiva, ocorre nas camadas superiores do epitélio a integração do genoma viral pelas células hospedeiras, bem diferenciadas, que deveriam estar no fim de seu ciclo de vida celular, mas que agora passam a replicar o DNA viral a ponto de liberar partículas virais potencialmente infectantes (figuras 1 e 2). As alterações morfológicas provocadas nas células hospedeiras podem se traduzir em lesões condilomatosas no epitélio escamoso ou nas modificações displásicas estratificadas no epitélio infectado das zonas de transição, conhecidas como coilocitose, caracterizando a fase transformativa da infecção (figuras 1 e 2).



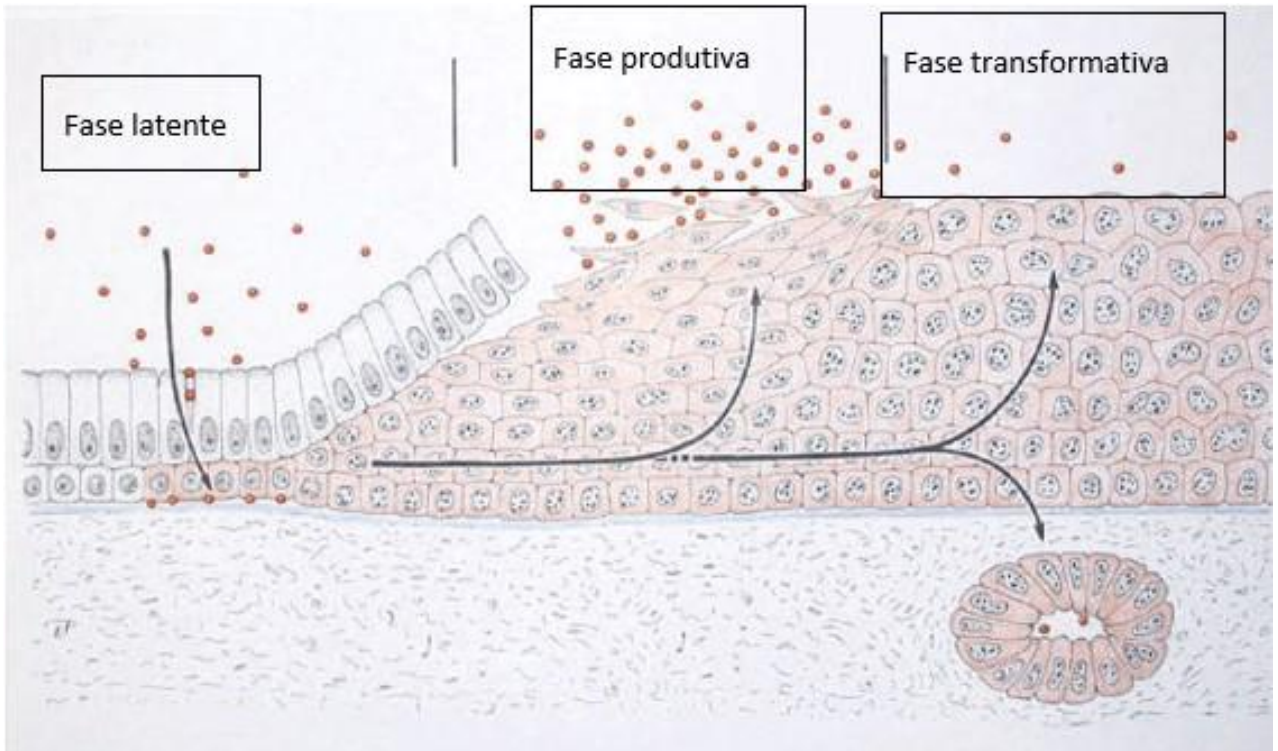
Figura 1 — Ciclo de vida do papilomavírus humano



Nature Reviews | Cancer

Fonte : Zur Hausen *et al.* (2002).

Figura 2 — Representação esquemática das fases da infecção por HPV na cérvix uterina



Fonte: Burghardt (2017).

A infecção e a proliferação de células infectadas pelo HPV pressupõem que haja um desbalanceamento da proliferação normal de células, evidenciando o potencial oncogênico da infecção pelo vírus. E, de fato, observa-se a presença de DNA do vírus em espécimes de tecidos neoplásicos (ZUR HAUSEN *et al.*, 2000), bem como a presença de vários estágios de desorganização celular (displasia) nas áreas de transformação epitelial pelo vírus, o que explicaria que, nessa fase da infecção, as transformações morfológicas promovidas pelo HPV continuam a progredir até a malignização da área infectada.

Porém, estudos conduzidos a partir da década de 80 mostraram que apenas alguns tipos de HPV são oncogênicos (KLINGELHUTZ *et al.*, 2012). Em 1980, a tecnologia da captura híbrida possibilitou a pesquisa de presença de DNA de vários subtipos de HPV, alguns de lesões benignas e outros de lesões cervicais malignas. A análise epidemiológica desses dados agrupou os genomas identificados como de alto-risco para transformação neoplásica (HPV 16, 18, 31, 33, 45) e de baixo risco (HPV 6 e 11), conforme mostrado na tabela 1 (DÜRST *et al.*, 1983; BOSCHART *et al.*, 1984). O HPV 16, sozinho, está relacionado com mais de 50% das neoplasias cervicais uterinas (STONE *et al.*, 2002). Nas neoplasias de canal anal, a relação com o HPV 16 é ainda mais forte, em torno de 85% (MARTEL *et al.*, 2017), embora o entendimento dos processos citopatológicos que relacionam o HPV às neoplasias de canal anal esteja menos claro do que nas neoplasias cervicais.

Tabela 1 — Tipos de papilomavírus em lesões genitais

Tipo de lesão genital	Tipo de HPV	Tipo de HPV
	Menos prevalente	Mais prevalente
Condiloma Acuminado	42, 44, 51, 53, 83	6, 11
Neoplasias intraepiteliais	6, 11, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 45, 51, 55, 46, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 79, 81, 82, 83, 84	16
Neoplasia ano-genitais	6, 11, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 69	16

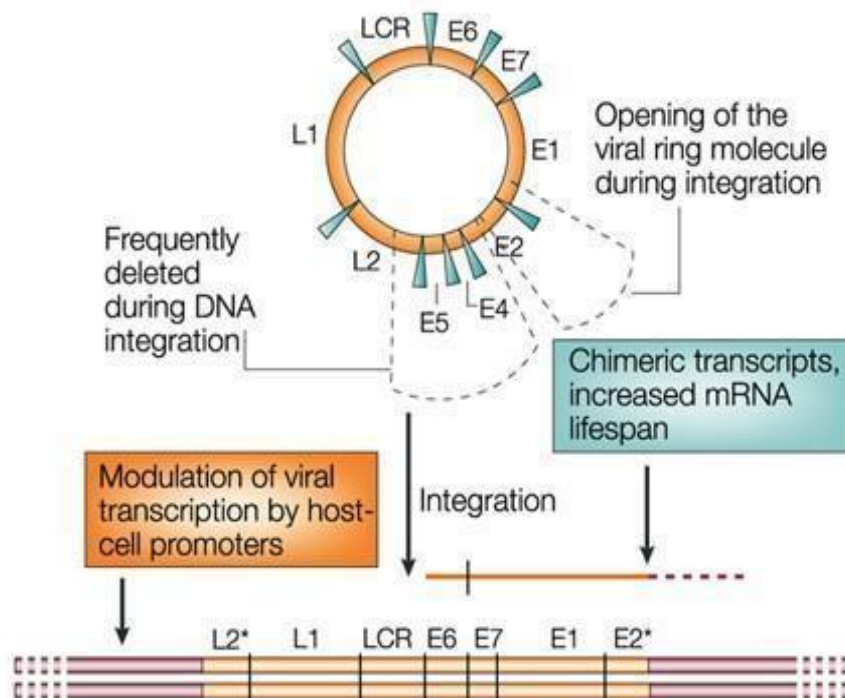
Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

Hoje, existem várias evidências sobre produtos da expressão de genes de Papilomavírus humanos, especialmente as oncoproteínas E5, E6 e E7 em HPV de alto risco, como o tipo 16. Conforme mostra a figura 3, o genoma do HPV contém de 6000 a 8000 pares

de bases e é dividida em oito *frames* de leitura — E6, E7, E1, E2, E4, E5, L2 e L1 — cujos ‘E’ e ‘L’ representam, respectivamente, “inicial” e “tardia” em referência às funções de cada um desses códigos na expressão da integração do genoma viral pela célula hospedeira.

As oncoproteínas E5, E6 e E7 estimulam o crescimento celular pela interação com fatores de crescimento epidermais e fatores estimulantes da formação de colônias. A oncoproteína E5 é expressa na fase produtiva da infecção e exerce função na replicação inicial de clones celulares infectados, através de envolvimento na supressão da apoptose em células com DNA defeituoso. Porém, à medida que a infecção celular pelo HPV progride para uma lesão neoplásica, o DNA episossomal do vírus se integra com a célula hospedeira; e uma parte significativa do genoma viral, onde comumente está incluído o código para o gene para a expressão de E5, acaba sendo deletada. Por isso, a expressão do E5 acaba não sendo obrigatória nas fases finais dos eventos carcinogênicos mediados pelo HPV (ZUR HAUSEN *et al.*, 2002).

Figura 3 — Organização do DNA circular no HPV e sua integração com o DNA da célula hospedeira



Nature Reviews | Cancer

Fonte: Zur Hausen *et al.* (2002).

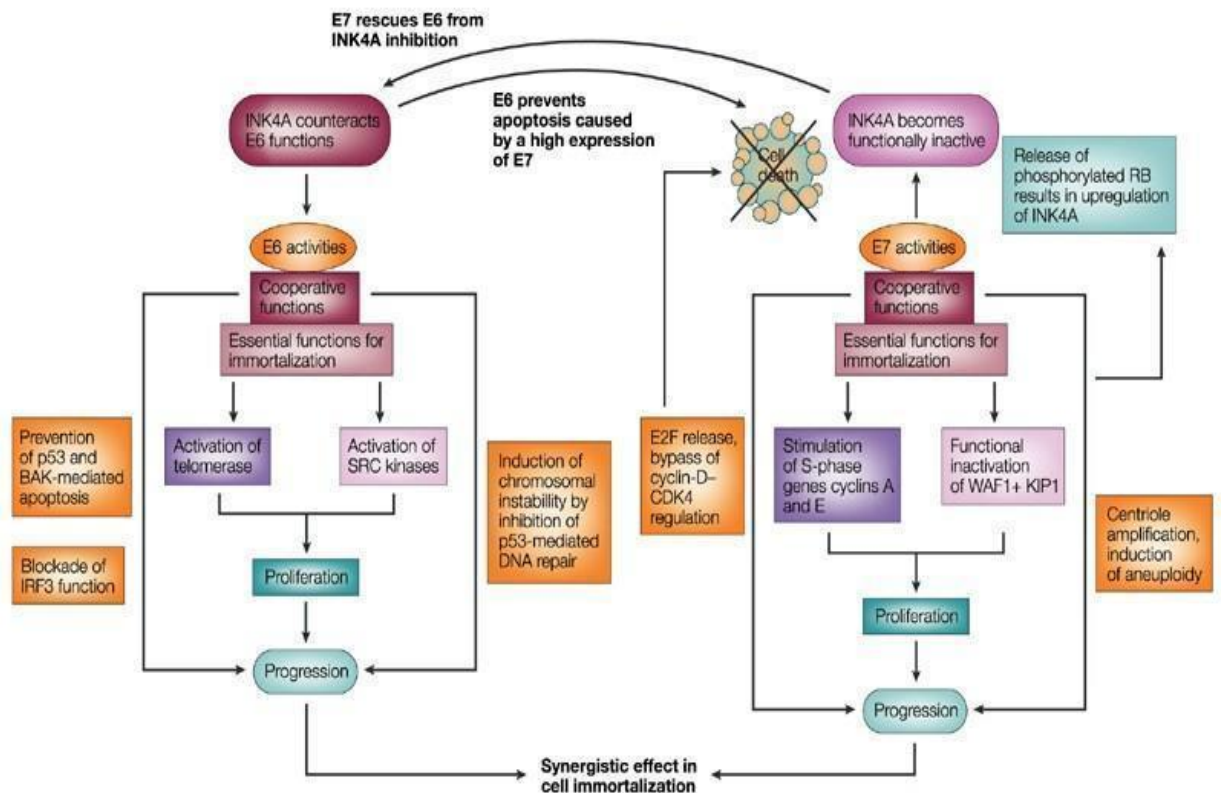
Os genes que expressam as oncoproteínas E6 e E7, por sua vez, estão constantemente presentes em tecidos malignizados em neoplasias genitais. Ambas as oncoproteínas iniciam processos capazes de imortalizar vários tipos de células humanas em culturas de tecidos e, em conjunto, exercem essa função de forma sinérgica (BARBOSA *et al.*, 1989; HAWLEY-NELSON *et al.*, 1989; SEDMAN *et al.*, 1991). Jeon *et al.* (1995) mostraram que a integração do genoma do HPV ao genoma humano aumenta sua atividade, alterando a expressão das oncoproteínas E6 e E7 em pacientes com neoplasias cervicais. Na mesma época, surgiram evidências de que os HPV de alto risco oncogênico podiam transformar de forma perene o genoma de células epidermais e cervicais de roedores, cooperando com o *ras* ativado para transformar também a expressão dessas células no organismo das cobaias (BEDELL *et al.*, 1987; VOUSDEN *et al.*, 1988). Documentou-se também que E6 e E7 eram críticas para essa transformação, com maior ênfase à atividade do E7 (VOUSDEN *et al.*, 1989). Halbert *et al.* (1991) demonstraram que, ao contrário da oncoproteína E6, a E7 sozinha é capaz de provocar a imortalização celular, embora a ação seja muito mais eficaz quando ambas estão presentes.

A expressão das oncoproteínas E6 e E7 também ocorre nos tipos de HPV de baixo risco; mas, nesses, as oncoproteínas tem pouca ou nenhuma ação de imortalização celular, como ocorre nos HPV tipo 16 ou 18 (HALBERT *et al.*, 1991), não havendo atuação em sinergia com as expressões dos genes E6 ou E7 dos HPV 16 ou 18, quando presentes (BARBOSA *et al.*, 1991). A transcrição dos genes E6 e E7 são regulados de forma diferente nos HPV de baixo e alto risco, enquanto nos tipos de baixo risco existe um promotor de replicação para E6 e um para E7, nos de alto risco existe apenas um promotor para ambos, com a produção de um segmento de mRNA policistrônico E7 com o código para expressão de uma proteína E6 intacta e parte da proteína E7 (SMOTKIN *et al.*, 1989). A transcrição dos genes E6 e E7 e a expressão das oncoproteínas nos tipos de alto risco também sofre influência do código do gene E6, cujo sítio de *splicing* do *intron 1* favorece a transcrição de E7 (SEDMAN *et al.*, 1991; TANG *et al.*, 2006). Observações iniciais revelaram que a oncoproteína E6 interage com o p53 e INK4A, degradando os mecanismos promotores de apoptose da p53 e BAK (WERNESSE *et al.*, 1990). Além da degradação de p53, a oncoproteína E6 também é capaz de induzir atividade de telomerase em células epiteliais, evento fundamental para a imortalização celular na medida em que aumenta a senescência da célula afetada enquanto a mesma mantém um potencial indefinido de replicação (KLINGELHUTZ *et al.*, 1996 apud KLINGELHUTZ *et al.*, 2012). A oncoproteína E7 é capaz de interagir com o Retinoblastoma-gene (RB) e degradá-lo, liberando o fator de transcrição E2F pela inibição do RB e causando aumento relativo do fator INK4A. Além disso, E7 estimula diretamente os genes ciclina A e E e bloqueia a função dos inibidores

ciclina-dependente WAF1, também conhecidos como CIP1 e p21 (KLINGELHUTZ *et al.*, 2012). Por induzir amplificação centriolar, E7 também induz aneuploidia em células que o expressam, o que favorece a oncogênese nesses epitélios (DYSON *et al.*, 1989, ZUR HAUSEN *et al.*, 2002). A oncoproteína E7 do HPV 16 é também capaz de induzir imortalização celular com a interação com proteínas hTERT defeituosas para manutenção dos telômeros em queratinócitos (MILLER *et al.*, 2013).

Agindo em conjunto, ambas as oncoproteínas atuam de forma complementar e sinérgica, potencializando a ação supressora de apoptose de cada uma delas (Figura 4). As outras proteínas de estágio inicial ainda não têm um papel claro no processo de oncogênese, e as proteínas do estágio tardio, L1 e L2, apesar de também não apresentarem papel bem definido no processo oncogênico, têm papel importante para o desenvolvimento e a ação das vacinas para o HPV através de partículas virais de papilomavírus de outros animais, como cachorros e coelhos, derivadas daquelas proteínas (ZUR HAUSEN *et al.*, 2002).

Figura 4 — Funções e interações das oncoproteínas E6 e E7

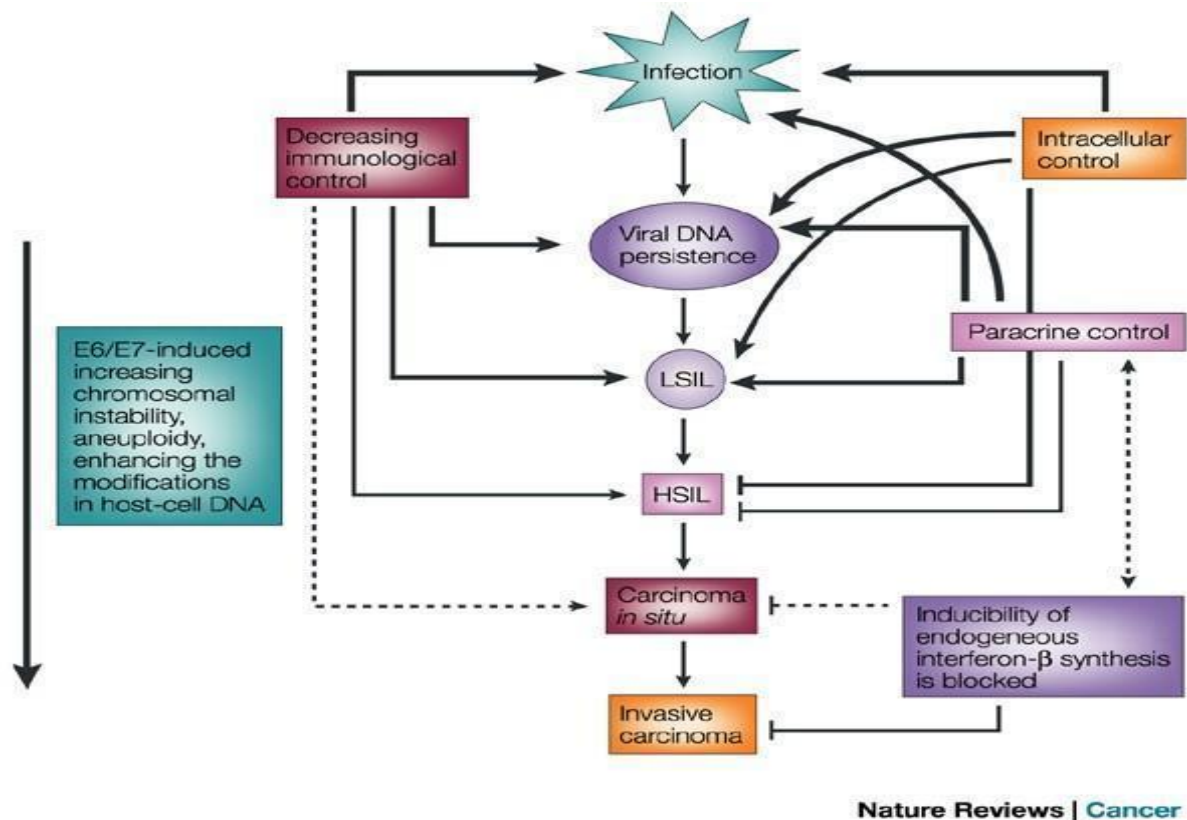


O resultado final do processo de infecção e replicação celular e viral por um tipo de alto risco em um epitélio estratificado, especialmente nos epitélios de transição, é uma lesão escamosa intraepitelial (SIL). Nos epitélios de transição da cérvix uterina, a lesão intraepitelial se manifesta como uma área de displasia em epitélio anteriormente colunar.

Um estudo de Herfs *et al.* (2012) identificou que na cérvix uterina, onde a acidificação vaginal que ocorre durante a adolescência induz a uma migração proximal do epitélio de transição e da junção escamo-colunar (JEC), uma população específica de células na JEC possui uma expressão genômica diferente do resto do epitélio de transição; sendo esses marcadores identificáveis tanto em carcinomas epidermoides e adenocarcinomas associados ao HPV. De acordo com o mesmo estudo, acredita-se que essas células cervicais específicas sejam de origem embrionária, embora não seja possível excluir a expressão de células semelhantes durante a vida adulta. Em estudo posterior, Herfs *et al.* (2013) mostraram que, nas fases iniciais da vida, essas células recobrem toda a extensão da cérvix, diminuindo paulatinamente até se concentrarem especificamente na área da JEC. Em todos os cenários, essas células embrionárias cuboidais deram origem a células metaplásicas basais (ou “de reserva”) em um processo de diferenciação “de cima para baixo”, ao invés de “baixo para cima” no fim do canal cervical.

Na maioria das vezes, a lesão é de baixo grau (LSIL) e se resolve espontaneamente em um período de 6 a 12 meses por provável intervenção do sistema imunológico do hospedeiro. Em uma parte dos infectados, porém, a lesão persiste e progride para uma lesão de alto grau (HSIL), que pode evoluir para um carcinoma *in situ*, e, caso não seja tratada, para um carcinoma espinocelular ou um adenocarcinoma (Figura 5). De acordo com Herfs *et al.* (2013), a maior parte das LSIL não apresentavam marcadores para a população de células “de reserva”, enquanto as HSIL apresentavam esses marcadores e sugeriam a progressão “de cima para baixo” dessas lesões.

Figura 5 — Progressão de lesões intraepiteliais em infecções por HPV



Fonte: Zur Hausen *et al.* (2002).

No canal anal, apesar das muitas similaridades com o processo oncogênico da cérvix uterina, o mecanismo de infecção pelo HPV e a evolução para a neoplasia é menos claro. Há uma maior predominância do HPV 16 nos tumores anais (85%) do que em tumores cervicais (55%), e um estudo do Centro-Oeste do Brasil mostra maior prevalência do tipo 16, 18 e 33 em 81 peças de neoplasias anais relacionadas ao HPV (SILVA DALLA LIBERA *et al.*, 2019). Uma revisão sistemática de estudos publicados entre Janeiro de 1986 e Julho de 2017 nas plataformas MEDLINE, Embase e Cochrane Library mostrou que a presença de HPV do tipo 16 aumentava com a severidade das lesões displásicas, tanto em indivíduos HIV positivos como em indivíduos HIV negativos; embora seja comparativamente menos frequente em pacientes HIV positivos do que em HIV negativos (LIN *et al.*, 2018), demonstrou-se que o HPV tipo 16 é o mais carcinogênico para lesões anais.

### 1.3. Neoplasia Intraepitelial Anal

Uma vez estabelecida a lesão histológica no epitélio do canal anal, esta era chamada de Neoplasia intraepitelial Anal (NIA), terminologia derivada da denominação Neoplasia Intra-

Cervical adotada para as lesões de colo uterino. As lesões eram então classificadas como NIA I para lesões “leves”, NIA II para lesões “moderadas” e NIA III para lesões “avançadas”. Infelizmente, a classificação não ajudava a dirimir dúvidas sobre a significância das lesões denominadas de NIA II, pois a discordância entre os patologistas levantava dúvidas sobre qual deveria ser o seguimento adequado das lesões nesta categoria.

O projeto LAST (*the Lower Anogenital Squamous Terminology*), patrocinado pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP) e a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP), tornou a classificação atual mais simples ao considerar as lesões intraepiteliais apenas como “baixo grau” ou “alto grau”, LSIL e HSIL respectivamente (DARRAGH *et al.*, 2013; ROBERTS *et al.*, 2017). As lesões NIA I corresponderiam a LSIL e as lesões NIA II/III, HSIL. Relatórios citológicos ocasionalmente incluem o termo “ASC-US” (*atypical squamous cells of undetermined significance*), que geralmente são enquadradas na categoria de LSIL (Tabela 2).

Tabela 2 — Unificação dos termos relacionados com a neoplasia intraepitelial anal.

Normal	LSIL		HSIL	
	ASC-US em citologia oncológica	NIA I	NIA II	NIA III
	Displasia leve		Displasia moderada	Displasia severa

O termo ASC-H (*atypical squamous cells suggestive of high-grade SIL*) foi englobado dentro da classificação HSIL

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Nas lesões cervicais, a progressão das lesões intraepiteliais está bem estabelecida, bem como sua relação com detecção precoce e o tratamento dessas lesões. Nas lesões intraepiteliais anais, porém, o mecanismo que determina a progressão ou regressão espontânea dessas lesões não é tão bem estabelecido quanto na cérvix uterina. A displasia anal aparenta ser um processo mais dinâmico, com lesões progredindo e regredindo ao longo do tempo (BARROSO *et al.*, 2021).

Lesões de baixo grau estão associadas à regressão espontânea, como ocorre de forma bem documentada na cérvix uterina. Mas existem muitas evidências de que a lesão intraepitelial em canal anal, quando de alto grau, tem índice de regressão bem menor e alto potencial para progredir e se tornar carcinoma espinocelular e, em casos mais raros e menos explicados, para adenocarcinoma (WATSON *et al.*, 2006). Um estudo de coorte realizado com 72 pacientes mostrou que 11% deles tiveram progressão de uma HSIL para um carcinoma



espinocelular em um período de 42 meses; mas um terço desses pacientes experimentaram regressão das lesões ou desaparecimento da doença (WATSON *et al.*, 2006). Outro estudo relatou que, de 35 pacientes com NIA III, 3 desenvolveram carcinoma espinocelular em canal anal após um período de 53 meses (SCHOLEFIELD *et al.*, 2005). Todos estes pacientes eram usuários crônicos de corticosteroides sistêmicos.

Tong *et al.* (2013) conduziram um estudo comparativo entre homens HIV-positivos e HIV-negativos para avaliar a progressão ou regressão de lesões intraepiteliais anais. De 574 pacientes com lesão intraepitelial, a maioria era HSH (acima de 95%) e 73% deles eram HIV-positivos, e foi detectado que o risco relativo de pacientes HIV-positivos evoluírem de uma NIA I para uma NIA III era maior do que em pacientes HIV-negativos; embora a contagem de linfócitos CD4 não afetasse essa progressão, exceto quando a contagem nadir era menor do que 200 células/ $\mu$ l. O estudo também reportou regressão espontânea em 37,1% dos pacientes HIV-negativos com carcinomas *in situ* por ano, como também observou a regressão de lesões NIC III para NIC I ou mesmo para biópsias negativas. Em pacientes HIV-positivos, a regressão por ano foi de 19,2% ao ano, embora a taxa de regressão de lesões NIC III seja maior. Burgos *et al.* encontraram achados semelhantes, ressaltando o achado de que a aderência à terapia antirretroviral e/ou ter parceiro sexual fixo são fatores protetores, o que também foi observado no estudo de Tong *et al.* (2013).

A progressão de LSIL para HSIL está associada à infecção por HPV concomitante àquela por HIV, especialmente na vigência de baixas contagens de CD4, bem como à presença de múltiplos tipos de HPV (PALEFSKY *et al.*, 1998; BURGOS *et al.*, 2015). Não está claro, porém, se a lesão LSIL progride diretamente para HSIL ou se a lesão LSIL é um marcador de risco para lesões LSIL em outras localidades do canal anal (LIU *et al.*, 2018; JONGEN *et al.*, 2020; BARROSO, 2021).

A presença de tipos de HPV de alto risco, especialmente os tipos 16 e 18, estão associados a maior probabilidade de detecção posterior de HSIL; 84% no mesmo sítio anatômico e 16% em outra localidade do canal anal (LIU *et al.*, 2018). Jongen *et al.* (2020) sugeriram que até 16% das lesões LSIL detectadas em HSH podem progredir para HSIL.

#### **1.4 Associação da infecção por HPV com infecção por HIV e seu papel no câncer de canal anal**

Há uma aparente relação entre o sistema imunológico do hospedeiro e o controle endógeno das infecções por HPV. Fatores que interfiram na resposta imunológica, como doenças e drogas imunossupressoras, podem aumentar o risco desses pacientes para a

incidência e a persistência de lesões escamosas intraepiteliais persistentes (PETRY *et al.*, 1994). Há, também, evidências da participação de linfócitos T-helper e de resposta celular e humoral contra antígenos do HPV no curso da regressão das lesões. Outros modos de controle da malignização envolvem a inibição das funções das oncoproteínas e o controle direto da transcrição. Células inoculadas com o DNA para E6 sofrem inativação do gene CDKN2A, que codifica o peptídeo INK4A, por metilação, mutação ou deleção; o que interfere diretamente na capacidade da oncoproteína E6 em imortalizar células. A expressão de E7, porém, consegue contornar esse bloqueio ao estimular diretamente as ciclinas A e E através da interação com RB. Células que expressam E6 e E7 mantêm o gene CDKN2A intacto (ZUR HAUSEN *et al.*, 2002).

No colo uterino, as células cervicais também sofrem estimulação parácrina por macrófagos e por fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), modificando o fator de transcrição AP1 e a síntese de interferon- $\beta$ . Essa mudança do fator AP1 pode suprimir a transcrição do HPV de alto risco, pois não funciona em células neoplásicas cervicais (ZUR HAUSEN *et al.*, 2002). A persistência e evolução de lesões provocadas pelo HPV parecem seguir vias diferentes no sistema imunológico, como os receptores HLA e reconhecimento de oligopeptídeos. A imunossupressão é um fator de risco para a persistência de DNA viral e progressão de lesões, mas os fatores de persistência viral ainda não são totalmente conhecidos (PETRY *et al.*, 1994; ZUR HAUSEN *et al.*, 2002).

Dentre as várias causas de imunossupressão, a mais importante — até pela interação única que exerce com a infecção por HPV —, é a infecção pelo HIV. O retrovírus, introduzido em populações humanas há mais de 60 anos através de transmissão interespecie entre primatas e humanos, adquiriu contornos de pandemia mundial. O tratamento dos pacientes infectados depende hoje da terapia antirretroviral (TARV), que hoje consegue excelentes resultados na inibição da replicação viral e reestabelecimento da imunocompetência dos pacientes em seu uso, possibilitando que esses tenham um extenso ganho de sobrevida média, em contraste com o início da pandemia. Entretanto, o aumento da sobrevida desses pacientes também trouxe desafios, e um deles é o aumento da incidência de neoplasias, dentre elas a neoplasia de canal anal (BERRY *et al.*, 2004).

Entre os pacientes infectados com HIV, muitos apresentam comportamentos de risco (HSH) e infecção concomitante pelo HPV, porém, o componente comportamental não parece ser o único responsável. Mesmo com a aderência adequada ao tratamento antirretroviral, pacientes HIV-positivos têm maior risco de infecção e de persistência do HPV devido à

disfunção de linfócitos B, T e NK, o que leva à persistência da inflamação e anormalidades da mucosa intraepitelial (DONADIO; RIECHELMANN, 2020).

Bertisch *et al.* (2013) observaram, em um estudo caso-controle com 53 pacientes, que baixas contagens de CD4 tinham maior associação com neoplasias de canal anal tanto no valor nadir (menor contagem histórica de LTCD4 para aquele indivíduo) quanto ao momento do diagnóstico. A influência das contagens de CD4 era aparentemente maior até sete anos antes do diagnóstico de neoplasia de canal anal.

Pacientes infectados pelo HIV também costumam ter maior exposição e infecção por mais tipos de HPV, o que explica a menor incidência de HPV-16 em lesões intraepiteliais de alto grau e neoplasias em relação à população HIV-negativa (LIN, 2018); e também tem progressão mais rápida de lesões intraepiteliais para neoplasias (LACEY, 2019; BURGOS *et al.*, 2015; TONG, 2013). Mesmo pacientes em terapia antirretroviral e com carga viral indetectável por mais de cinco anos apresentam disfunção dos linfócitos T-helper, levando à diminuição da resposta das células B. Talvez por isso vacinas para HPV, embora sejam muito eficazes e seguras em pacientes imunocompetentes, não parecem ter a mesma eficácia em pacientes com HIV (DONADIO; RIECHELMANN, 2020; LACEY *et al.*, 2019; PALEFSKY *et al.*, 2011).

### **1.5 Diagnóstico e rastreamento das lesões intraepiteliais e seu impacto na prevenção da neoplasia de canal anal**

As lesões intraepiteliais anais são tipicamente assintomáticas, embora possam estar associadas com sintomas como sangramento, prurido, irritação perianal e tenesmo. Uma forma comum de manifestação de lesões intraepiteliais de baixo grau são os condilomas acuminados induzidos pelo HPV. O diagnóstico do tipo de lesão intraepitelial requer análise histopatológica, seja por material colhido por biópsia dos locais das lesões, seja por citologia oncótica coletada por raspagem anal, tal qual a análise citológica da cérvix uterina.

As primeiras observações sobre uma possível associação entre neoplasias de canal anal e a similaridade entre os epitélios cloacogênicos do canal anal e da cérvix uterina, na literatura anglófona, datam do final da década de 70 (COOPER *et al.*, 1979). Mas no Brasil, já se mencionava em 1974 a hipótese de “campos neoplásicos potenciais” em canal anal, observando-se também a similaridade desses campos displásicos com os processos de displasia das lesões de colo uterino (FERREIRA *et al.*, 1974). Estudos posteriores aventavam uma associação com prováveis fatores irritativos em achados incidentais de neoplasias de canal anal em espécimes histopatológicos de hemorroidectomias prévias (LEÃO; FERREIRA, 1975).

A citologia oncótica de raspado anal é uma técnica inspirada na já consagrada técnica de citologia oncótica cervical, dadas as similaridades entre as duas neoplasias. Sua proposição como ferramenta de diagnóstico e triagem, porém, esbarra em algumas dificuldades. Apesar da aparente facilidade na obtenção das amostras, alguns aspectos técnicos nesta fase de coleta podem comprometer a qualidade do resultado final, como evacuações, intercursos anais e enemas; assim como a preparação da amostra pela técnica de análise a ser empregada, como a análise em lâmina ou em meio líquido (DARRAGH *et al.*, 2012).

Mesmo em condições ótimas, a citologia oncótica de raspado anal é menos sensível e menos específica do que a citologia cervical ao detectar lesões de alto grau (ROBERTS *et al.*, 2012), e a concordância entre os achados citológicos e histológicos é bastante variável, tendendo a ser mais baixa em HSH positivos para HIV (BOTES *et al.*, 2013). Outros estudos, porém, sugerem que a sensibilidade da citologia pode aumentar para níveis similares aos da citologia oncótica em ensaios clínicos quando as categorias ASC-US são incluídas como lesões suspeitas, especialmente em pacientes com infecção por HIV e baixos níveis de CD4 (NATHAN *et al.*, 2010). Algumas evidências sugerem que a associação da citologia anal com a genotipagem para HPV 16 aumenta os índices de detecção de HSIL em relação à citologia apenas (PERNOT *et al.*, 2018; VICIANA *et al.*, 2019), embora esse ainda não seja um achado consistente em literatura (BURGOS *et al.*, 2017; CLARKE *et al.*, 2019).

Atualmente, a anoscopia de alta resolução (HRA) é considerada o método de diagnóstico padrão-ouro para a detecção de lesões intraepiteliais anais, especialmente em populações de alto risco (GUDUR *et al.*, 2019).

Sendagorta *et al.* (2014) demonstraram que a HRA tem um alto valor preditivo positivo para a detecção de HSIL (79,8%) quando associada à citologia oncótica de raspado anal com resultados alterados. Berry-Lawhorn *et al.* (2014) estabeleceram a HRA como ferramenta efetiva para biópsias guiadas de lesões de alto grau, uma vez que vasta parcela das lesões HSIL são planas ou invisíveis a olho nu durante um exame proctológico normal. Mas, apesar dos resultados promissores, a HRA tem também suas dificuldades. Sendagorta *et al.* (2014) notaram que o valor preditivo positivo da HRA para lesões biopsiáveis de qualquer tipo é bastante alto (93%), mas significativamente mais baixo quando se analisa a detecção específica de HSIL em biópsias guiadas para lesões visualmente suspeitas (65,5%), com vários outros relatos de variância entre sensibilidade e especificidade a depender da experiência do examinador e do equipamento empregado (GUDUR *et al.*, 2019).

A associação da HRA com outras técnicas de detecção, primariamente a citologia oncótica de raspado anal, pode aumentar a incidência de HSIL detectadas em relação ao uso

das mesmas técnicas em separado (GUDUR *et al.*, 2019). Machalek *et al.* (2016) demonstraram que o diagnóstico de lesões intraepiteliais de alto grau é subestimado com o uso isolado tanto da citologia oncótica como da HRA; em concordância com a observação de Nahas *et al.* (2009), em que se concluiu que a HRA deveria ser utilizada em conjunto com a citologia oncótica no diagnóstico de lesões intraepiteliais de alto grau em pacientes de alto risco.

Em seu estudo, Nahas *et al.* (2009) verificaram que a sensibilidade da citologia oncótica para a detecção de HSIL fica em torno de 60%, bem menor do que a sensibilidade da HRA (90%). Porém, a HRA é bem menos específica do que a citologia (60%), podendo levar a um alto número de falsos positivos. Outros estudos apontam que a presença de HSIL na citologia anal predizem uma alta possibilidade de HSIL em biópsia guiada por HRA (CLIFFORD *et al.*, 2018), mas o achado de LSIL ou ASC-US não excluem o diagnóstico de HSIL. Assim sendo, faz-se necessária a complementação com a HRA quando a citologia sugere achados de lesões intraepiteliais (CLIFFORD *et al.*, 2018). Recentemente, alguns estudos propõem a associação de genotipagem dos tipos de HPV, especialmente para HPV 16 e 18, bem como a aplicação de testagem para biomarcadores como oncoproteínas p17/Ki-67, E6 e E7 (CLARKE *et al.*, 2019; PHANUPHAK *et al.*, 2013).

Uma vez estabelecido o método de rastreamento, deve-se estabelecer a população-alvo. Ao contrário do rastreamento das lesões intraepiteliais cervicais, não existe ainda trabalhos clínicos randomizados que documentem o risco-benefício do rastreamento de lesões intraepiteliais anais em grupos de risco. Um estudo clínico randomizado Fase III está conduzido pelo National Cancer Institute (NCI), Universidade do Arkansas, Universidade da Califórnia, San Francisco e The Emmes Company sob o nome de ANCHOR (*Anal Cancer/HSIL Outcomes Research Study*), com previsão de término para junho de 2026. Até o momento não há resultados preliminares do estudo, portanto não há recomendações formais para o rastreamento de lesões intraepiteliais no contexto da prevenção de neoplasia de canal anal.

Os protocolos propostos até o momento se baseiam principalmente nas similaridades entre as patologias intraepiteliais cervicais e anais, bem como em evidências indiretas da alta incidência de HSIL em determinadas populações: portadores de HIV, homens que fazem sexo com homens, pacientes imunossuprimidos, mulheres com infecção documentada por HPV 16, mulheres com histórico de lesões intraepiteliais de alto grau em trato genital e indivíduos com história de verrugas genitais (CHIAO *et al.*, 2006; WIELAND *et al.*, 2019).

Pela mesma falta de protocolos oficiais para o rastreamento de lesões intraepiteliais anais, também não há consenso estabelecido quanto ao momento de início do rastreamento nas

populações de risco, bem como o seu intervalo ótimo. Em HSH imunocompetentes, o rastreio a cada 2 ou 3 anos representou ganho de expectativa de vida e relação de custo-benefício quando comparado com ausência dessas medidas (GOLDIE *et al.*, 2000), enquanto em HSH, com infecção pelo HIV, o intervalo que demonstrou esse mesmo benefício variou entre 1 e 2 anos, com o menor período a depender do início do rastreio em pacientes com estágios mais avançados ou maior tempo de infecção pelo retrovírus (GOLDIE *et al.*, 1999).

### **1.6 Pessoas vivendo com HIV (PVHIV) no Estado do Ceará**

A vigilância dos casos de HIV no país teve início em 22 de dezembro de 1986, com a notificação compulsória de casos de AIDS estabelecida pela Portaria nº 546. Em 4 de setembro de 2000, expandiu-se a vigilância com a incorporação compulsória de gestantes e crianças expostas ao HIV. Porém, apenas em 2014 a infecção por HIV passou a figurar na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças através da Portaria nº 1271. Com a consolidação desses dados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), o Sistema Único de Saúde (SUS) dispõe de informações sobre todos os pacientes com evidência de diagnóstico de infecção pelo HIV confirmado por teste sorológico (de triagem, confirmatório e teste rápido) ou virológico, normatizados pelo Ministério da Saúde de acordo com o Manual Técnico para o Diagnóstico de HIV (Portaria SVS/MS nº 29, de 17 de dezembro de 2013). Segundo dados do Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS 2021, de 2007, foram notificados no Sinan, até junho de 2021, 381.793 casos de HIV, sendo 165.247 na Região Sudeste (43,3%), 75.618 na Região Nordeste (19,8%), 75.165 na Região Sul (19,7%), 36.218 (9,5%) na Região Norte e 29.545 (7,7%) na Região Centro-Oeste.

Conforme dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde, em 2020, existem 19.144 pessoas vivendo com HIV em uso de TARV cadastradas no Ceará (INDICADORES E DADOS BÁSICOS DE MONITORAMENTO CLÍNICO DE HIV, 2021).

No Boletim Epidemiológico HIV/AIDS nº 2, publicado pela Secretaria de Saúde do Ceará em 2021, informa-se que foram notificados 10.215 casos de AIDS e 14.215 casos de HIV no estado durante o período de 2012 a 2021. De acordo com a Lei nº 17.006/2019, o estado do Ceará está administrativamente dividido em cinco Regiões de Saúde: Fortaleza, Sobral, Sertão Central, Cariri e Litoral Leste. A Região de Saúde de Fortaleza, composta por 44 municípios, apresentou a maior taxa de detecção de casos de infecção por HIV de 2009 até 2021: 10.923 casos detectados. Em 2018, a Região de Sobral, que abrange os municípios de Sobral, Acaraú, Camocim, Crateús e Tianguá, apresentou um acréscimo em sua taxa de detecção de HIV.

Ao longo dos anos, as notificações de casos de AIDS no estado apresentam um declínio acentuado desde 2012; mas, em contrapartida, as notificações de infecção por HIV passaram de 2,5 casos para cada 100.000 habitantes, em 2009, para 21 casos para cada 100.000 habitantes, em 2018. Acredita-se que o aumento da taxa de detecção é uma consequência da recomendação de “tratamento para todos”, instituída desde 2013; mas, no ano de 2021, houve uma queda importante na notificação de novos casos em consequência da pandemia de Covid-19. O Boletim também mostra que, no período analisado, pacientes do sexo masculino representavam 75,6% dos casos de infecção por HIV, com razão de 3,7 homens para cada mulher, em 2021. A maioria dos homens infectados relataram manter relações sexuais com outros homens. A faixa etária entre 25 e 34 anos foi a mais acometida ao longo dos anos, mas os dados de 2019 mostram que, no estado, houve acréscimo importante de detecção de novos casos de HIV na faixa etária de 15 a 24 anos.

No estado do Ceará e na cidade de Fortaleza existem serviços multidisciplinares especializados no atendimento de pessoas convivendo com o HIV, englobando ações de assistência, prevenção e tratamento às pessoas vivendo com HIV ou AIDS. Estes serviços possuem diferentes configurações institucionais: são ambulatórios gerais ou de especialidades, ambulatórios de hospitais, unidades básicas de saúde, postos de saúde, policlínicas e serviços de assistência especializados em DST, HIV e AIDS. Também são administrados de diferentes formas: por municípios, estados, Governo Federal, universidades, organizações filantrópicas e não-governamentais conveniadas ao SUS. Em nenhum deles, porém, é feito acompanhamento específico para diagnóstico de HPV ou câncer de canal anal, dependendo esse diagnóstico da observação clínica pela equipe de cada centro e, posteriormente, de encaminhamento para ambulatórios especializados em coloproctologia via Sistema Único de Saúde (SUS). De forma semelhante, no Ceará, também não há nenhuma iniciativa de rastreamento ou diagnóstico precoce de lesões pré-malignas ou invasivas induzidas por HPV, bem como não há estimativa da epidemiologia dos tipos de HPV em canal anal da população que convive com o HIV no estado. Esses dados seriam importantes para a proposição de programas voltados para a prevenção de neoplasias de canal anal nessa população específica.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivos gerais**

Conhecer a prevalência de fatores de risco para neoplasia de canal anal em uma amostra de pacientes atendidos em dois centros de atenção especializada em IST/AIDS na rede pública do Estado do Ceará.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Identificar a ocorrência de multi-infecção por HPV naquela população de pacientes;
- Conhecer a prevalência da expressão de marcadores E6 e E7 na região de canal anal;
- Descrever os achados da citologia em meio líquido e da anoscopia com magnificação (HRA) na amostra estudada;
- A partir dos dados obtidos, avaliar a viabilidade da implementação de um programa de prevenção de neoplasias de canal anal dentro da rede do Sistema Único de Saúde (SUS) em Fortaleza, com base em informações epidemiológicas locais.



### **3. MÉTODO**

O Projeto de Pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o protocolo CAAE 84651417.5.0000.5052, utilizando recursos oriundos do convênio 837577/2016, via processo nº3975160/2017 de Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS), edital 01/2017 (Apêndice A).

Procedeu-se, então, um estudo transversal, realizado em duas instituições de saúde de Fortaleza que fazem parte da rede de atenção à saúde de pessoas vivendo com HIV/Aids: o Ambulatório do Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), vinculado à UFC e o Núcleo de Atenção Médica Integrada (NAME) vinculado a Universidade de Fortaleza (Unifor).

Para fins de recrutamento de pacientes, foi feita divulgação do estudo junto às duas instituições e entre os pacientes que compareciam aos serviços envolvidos para consultas de retorno nos seus ambulatórios de infectologia e/ou para dispensação das medicações antirretrovirais durante consultas de rotina. Os pacientes que se voluntariaram foram referidos internamente para a avaliação com um especialista em coloproctologia em cada um dos serviços envolvidos.

Ao total, foram recrutados 223 voluntários consecutivos, elegíveis para os critérios de inclusão em ambos os serviços.

#### **3.1 Critérios de inclusão dos voluntários**

Dentre os voluntários, foram incluídos no estudo os pacientes com infecção por HIV/Aids que preenchiam os seguintes critérios:

- Idade igual ou maior que 18 anos;
- Uso ou indicação de terapia antirretroviral.

#### **3.2 Critérios de exclusão dos voluntários**

Dentre os voluntários, foram excluídos os pacientes com diagnóstico firmado de neoplasia de canal anal ou em vigência de tratamento para tal.

#### **3.3 Fase de Coleta de Dados**

Todos os voluntários dentro dos critérios de inclusão foram orientados sobre os procedimentos do estudo, assinando um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Apêndice B). Após a anuência para continuidade do estudo e a assinatura do termo, procedeu-se a aplicação de um questionário estruturado contendo os seguintes itens: identificação, gênero, idade, escolaridade, número estimado de parceiros ao longo da vida sexual, prática de relações sexuais anais receptivas, uso de tabaco, álcool ou drogas ilícitas, tempo de diagnóstico de HIV, tempo de TARV, resultados dos últimos resultados de dosagem de CD4 e carga viral, história de infecções sexualmente transmissíveis (sífilis, herpes anogenital, gonorreia ou clamídia), sorologias para as hepatites B e C (Apêndice C). O questionário foi aplicado via Google Forms e suas respostas foram armazenadas e tabuladas em planilha vinculada ao formulário.

Terminado o questionário, o voluntário foi então encaminhado para a coleta de material biológico para análise de material genético e citologia oncótica em meio líquido. A técnica para coleta dos materiais consistiu na utilização de duas escovas plásticas descartáveis de coleta de citologia oncótica, introduzidas no canal anal antes do exame proctológico para evitar que o toque retal e a anoscopia prejudicassem a qualidade do material recolhido durante a coleta. A primeira escova foi introduzida no canal anal dos voluntários até o completo desaparecimento das cerdas, fazendo-se, assim, um movimento pendular em “8”, de 6 a 8 vezes. Após a retirada, a ponta da escova foi aclimatada em um frasco contendo solução de TRIS-EDTA para a preservação de material biológico e posteriormente aclimatada em refrigerador específico com temperatura a  $-20^{\circ}\text{C}$ . A segunda escova foi utilizada com técnica igual à primeira, sendo a ponta da escova acondicionada dentro de solução preservante para citologia oncótica em meio líquido (Cellpreserv®) em temperatura ambiente.

Uma vez terminada a coleta dos materiais biológicos, logo foi realizado o exame proctológico, que consistiu em inspeção estática e dinâmica, toque retal e anoscopia após a coleta do material citado acima. Eventuais alterações foram registradas junto com as informações de cada paciente e orientado o tratamento pertinente caso necessário. Por isso, os voluntários são orientados a retornar para seguimento quando os resultados parciais dos materiais coletados estiverem disponíveis.

### **3.4 Análise de Dados**

As amostras de material biológico coletadas foram encaminhadas para análise laboratorial de acordo com a natureza daquele. As amostras preservadas em TRIS-EDTA foram encaminhadas para análise via técnica de reação da transcriptase reversa seguida de reação em cadeia de polimerase (RT-PCR) no Laboratório de Microbiologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), analisando-se a análise de expressão de oncoproteínas E6/E7 por técnica de PCR de expressão genômica de E6/E7 e tipagem genética dos subtipos de HPV por meio de técnica

de “*nested*” PCR multiplex. Os testes de tipagem para subtipos de HPV envolveram os tipos de alto risco (16, 18, 31, 33, 45, 52, 56, 58, 59) e baixo risco (6/11), com controle feito através do teste de cadeia de polimerase para o gene de  $\beta$ -globina. As amostras em meio líquido Cellpreserv® foram encaminhadas para tratamento em citocentrífuga (figura 6) específica da que promove a separação de debris e homogeneização do material, possibilitando a deposição de uma única camada de células na lâmina de leitura a ser analisada por citopatologista experiente no Laboratório da Cooperativa Ginecologistas e Obstetras do Ceará (COOPEGO).

Figura 6 — Citocentrífuga Kolplast para solução preservante Cellpreserv®



Fonte: Koplast (2022).

Os resultados das citologias de meio líquido foram considerados alterados quando houve a identificação de células com características de células escamosas atípicas de significado incerto (ASC-US), de lesões anais de baixo grau (LSIL) ou de lesões anais de alto grau (HSIL).

Os pacientes com citologia oncológica alterada foram submetidos à Anuscopia de Alta Resolução (*High-resolution anoscopy* - HRA) e à biópsia de eventuais lesões encontradas. As anuscopias de alta resolução foram realizadas com o auxílio de um colposcópio modelo KLP 300, marca Kolplast (figura 7), com aumento fixo de 16 vezes. As anuscopias de alta resolução foram realizadas após aplicação de ácido acético a 3%, por 3 minutos, para realce de áreas acetobranças em epitélio de transição.

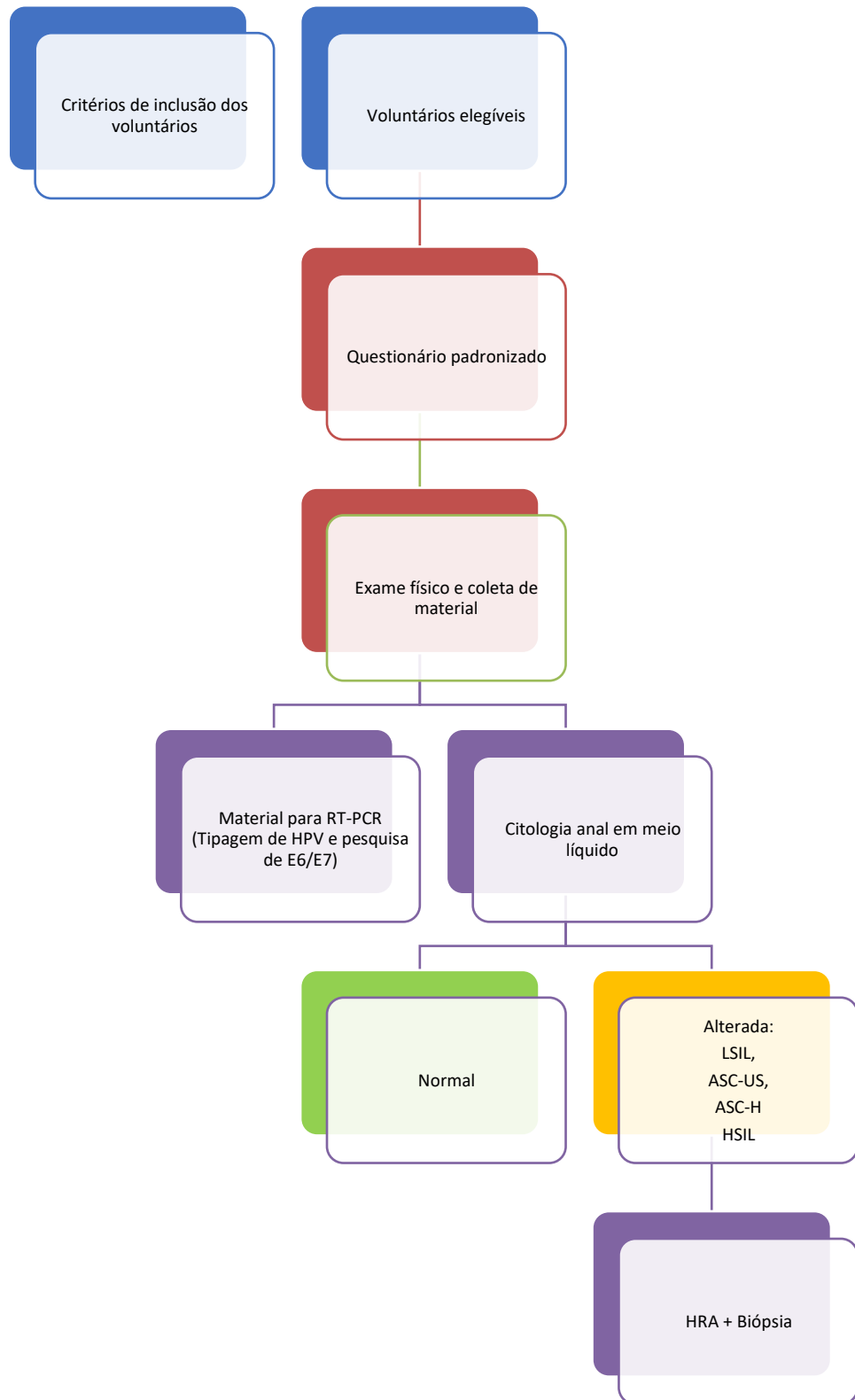
As lesões suspeitas de HPV encontradas na anuscopia de alta resolução foram biopsiadas e encaminhadas para análise histopatológica. Conforme os achados, foram adequadamente tratadas com ablação química ou cirúrgica das lesões e tratamento posterior com imiquimode tópico entre 12 e 16 semanas (Figura 8).

Figura 7 — Vídeo-colposcópio KLP 300 da marca Kolplast



Fonte: Kolplast (2021).

Figura 8 — Delineamento das fases do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

### 3.5 Fase de Análise Estatística

Os dados tabulados através do formulário Google Forms foram exportados para uma planilha Microsoft Excel 2016 e exportados para o software de análises estatísticas R versão 4.0.3, no qual todas as avaliações foram realizadas. Procedeu-se, então, às análises descritivas das distribuições da frequência simples de cada variável coletada, organizando-as por tabelas e grupos. Para descrição adequada da amostra coletada, e considerando que o fator de risco mais relevante para o câncer de canal anal é a infecção por HPV, a amostra foi dividida em dois grupos: o grupo de pacientes com positividade para infecção por HPV em canal anal e o grupo sem positividade para HPV em canal anal. Nestes grupos, foi feita uma análise de frequência para as variáveis nominais apresentadas por tabelas que expressam as frequências absolutas e relativas das categorias das variáveis estudadas, já para as variáveis quantitativas foram utilizadas estatísticas descritivas para resumir as informações de tais variáveis. Tais análises foram feitas através do Teste de Independência Qui-Quadrado, Teste Exato de Fisher, Teste de Mann-Whitney e cálculo do Risco Relativo, por se tratar de um desenho de estudo transversal. Também foram aplicados modelos de Regressão Poisson para análise das variáveis pela técnica “*stepwise*”.

Todas as avaliações foram realizadas considerando-se uma confiança de 95%.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Análise univariada da amostra total

Conforme dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde, no ano de 2020, havia 19.144 pessoas vivendo com HIV em uso de TARV cadastradas no Ceará (INDICADORES E DADOS BÁSICOS DE MONITORAMENTO CLÍNICO DE HIV, 2021). Por meio da ferramenta cálculo de amostra do programa de análises estatísticas R versão 4.0.3, a amostra de 223 voluntários se correlaciona com um nível de confiança de 95% e limite de confiança de 5%.

A amostra do estudo apresentou 86,10% (192) de detecção de material genético para HPV em canal anal, e 13,93% (31) sem positividade para HPV em canal anal. Porém, desses 31, 20 apresentavam contraprova negativa para  $\beta$ -globina, o que indica ausência de material suficiente para determinação de exame positivo. Para determinação de positividade de HPV, esses pacientes foram excluídos da amostra e, de 203 pacientes, 94,58% apresentam positividade para HPV em canal anal. 4,96% dos voluntários não apresentavam resultado negativo com contraprova positiva. De acordo com a ferramenta cálculo de amostra do software de estatísticas R versão 4.0.3, verifica-se que, para uma positividade de HPV em canal anal de 94%, essa amostra se correlaciona com um nível de confiança de 95% e limite de confiança de 5%

Na Tabela 3 é apresentado o tipo de serviço, onde 51 pacientes são do HUWC e 172 são da Unifor, o que, em termos percentuais, corresponde a 22,87% e 77,13% do total de pacientes do estudo, respectivamente.

Tabela 3 — Distribuição de frequências do tipo de serviço

Serviço	Frequência	Percentual
HUWC	51	22,87%
UNIFOR	172	77,13%
Total	223	100%

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A Tabela 4 caracteriza esses pacientes de acordo com algumas variáveis sociodemográficas, às quais se nota que a maioria dos pacientes se identificam como homens cisgênero (82,96%), homossexuais (60,09%), brancos ou pardos (53,36% e 39,46%, respectivamente) e possuem ensino médio completo ou são universitários (38,12% e 31,84%, respectivamente).

Tabela 4 — Distribuição de frequências das variáveis sociodemográficas, Identidade de gênero, Orientação sexual, Raça e Escolaridade

Variáveis	Frequência	Percentual
<i>Identidade de gênero</i>		
Agênero	1	0,45%
Homem cis	185	82,96%
Mulher cis	31	13,90%
Mulher trans.	6	2,69%
Total	223	100%
<i>Orientação sexual</i>		
Assexual	1	0,45%
Bissexual	29	13,00%
Heterossexual	59	26,46%
Homossexual	134	60,09%
Total	223	100%
<i>Raça</i>		
Branco	119	53,36%
Negro	16	7,17%
Pardo	88	39,46%
Total	223	100%
<i>Escolaridade</i>		
Analfabeto	2	0,90%
Primeiro grau incompleto	24	10,76%
Segundo grau incompleto	26	11,66%
Ensino médio completo	85	38,12%
Universitário	71	31,84%
Pós-graduação	15	6,73%
Total	223	100%

Fonte: Elaborado pelo Autor (2022).

Na Tabela 5 são apresentadas as medidas descritivas da idade dos pacientes e do número de parceiros que eles tiveram durante a vida. A idade mediana dos pacientes é de 37 anos, com desvio interquartílico de 15 anos; o paciente mais jovem tem 18 anos e o mais velho, 72 anos. Quanto ao número de parceiros, a mediana foi 20 parceiros, com desvio interquartílico de 40.



Tabela 5 — Medidas descritivas da idade e do número de parceiros durante a vida

Medidas descritivas	Idade	Nº de parceiros durante a vida
Mediana	37	20
Desvio interquartilico	15	40
Mínimo	18	1
Máximo	72	1000

Fonte: Elaborado pelo Autor (2022).

Na Tabela 6 é apresentada a distribuição de frequências das variáveis: situação marital, o número de parceiros durante a vida, a prática de sexo anal receptivo e tempo de infecção pelo HIV.

Tabela 6 — Distribuição de frequências das variáveis Situação Marital, Número de parceiros na vida, Prática de sexo anal receptivo e Tempo de HIV

Variáveis	Frequência	Percentual
<i>Situação Marital</i>		
Casado, morando junto	70	31,39%
Parceiro fixo mas não mora junto	41	18,39%
Solteiro	112	50,22%
Total	223	100%
<i>Número de parceiros durante a vida</i>		
Até 5	34	15,25%
6 a 15	60	26,91%
16 a 30	51	22,87%
31 a 50	30	13,45%
51 a 100	29	13,00%
Mais que 100	19	8,52%
Total	223	100%
<i>Pratica sexo anal receptivo</i>		
Não	51	22,87%
Sim	172	77,13%
Total	223	100%
<i>Tempo HIV</i>		
menos 1 ano	44	19,73%
1 a 5 anos	79	35,43%
5 a 10 anos	67	30,04%
mais de 10 anos	33	14,80%
Total	223	100%

Fonte: Elaborado pelo Autor (2022).

Observa-se que 112 pacientes são solteiros, 70 são casados e moram com parceiro e 41 têm parceiro fixo, mas não dividem moradia com o parceiro, o que, em termos percentuais, equivale a 50,22%, 31,39% e 18,39%, respectivamente. Nota-se também que 172 pacientes (77,13%) praticam sexo anal receptivo. Quanto ao tempo de HIV, a maioria tem de 1 a 5 anos, seguido daqueles que têm de 5 a 10 anos, o que corresponde, respectivamente, a 35,43% e 30,04% do total de pacientes da amostra. A maior parcela dos entrevistados declarou já ter tido 6 a 15 parceiros durante a vida, sendo 26,91% do total, seguidos daqueles que disseram 16 a 30 parceiros, com 22,87% do total de respondentes.

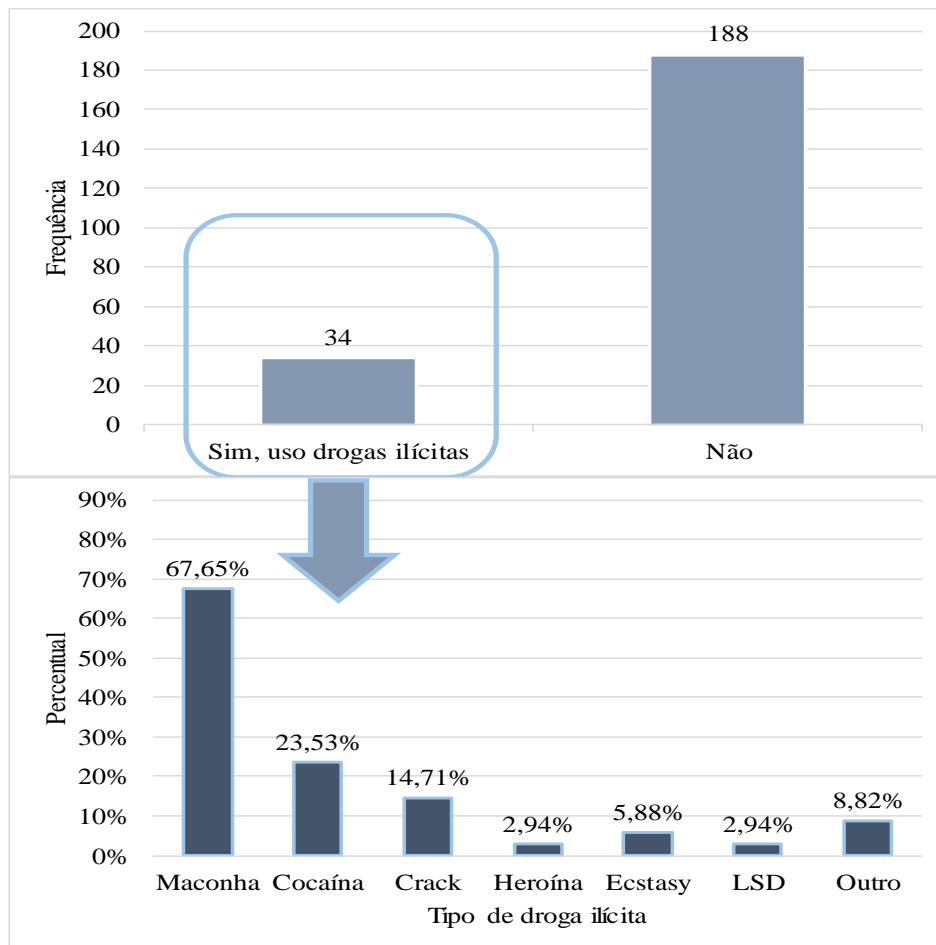
Tabela 7 — Distribuição de frequências das variáveis Tabagismo e Drogas ilícitas

Variáveis	Frequência	Percentual
<i>Tabagismo</i>		
Mais de 20cg/dia	11	4,93%
Menos de 20cg/dia	27	12,11%
Não	183	82,06%
Não respondeu	2	0,90%
Total	223	100%
<i>Uso de Drogas ilícitas</i>		
Sim	34	15,25%
Não	188	84,30%
Não respondeu	1	0,45%
Total	223	100%
<i>Tipo de droga ilícita</i>	Frequência	Percentual (N=34)
Maconha	23	67,65%
Cocaína	8	23,53%
Crack	5	14,71%
Heroína	1	2,94%
Ecstasy	2	5,88%
LSD	1	2,94%
Outro	3	8,82%

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

De acordo com as informações apresentadas na Tabela 7, apenas 38 pacientes são tabagistas, desses, 11 fumam mais de 20cg por dia e 27 fumam menos de 20cg por dia. Com relação ao uso de drogas ilícitas, 34 afirmaram fazer uso, o que corresponde a 15,25% do total de pacientes. A droga mais utilizada foi a maconha, seguida da cocaína e do crack (Gráfico 1).

Gráfico 1— Uso de drogas ilícitas e tipo de drogas utilizadas



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na Tabela 8 é apresentada a distribuição de frequências de tempo de uso de TARV, tipo de TARV utilizada, contato com timidina ou análogo, contagem de CD4, contagem mais baixa de CD4 nos últimos seis meses e carga viral. Analisando-a, pode-se tirar as seguintes conclusões:

- Quanto à variável TARV, a quase totalidade da amostra (220 pacientes, ou 98,65%), utilizaram esquemas de inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) associados a inibidores da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN). Apenas um usava ITRN e outros dois ainda não haviam iniciado o uso de TARV no momento da entrevista;
- 124 pacientes usam TARV por um período de 1 a 5 anos (55,61%), enquanto 69 pacientes usaram entre 5 e 10 anos (30,94%);

- As variáveis contagem de CD4 e CD4 mais baixo apresentaram praticamente os mesmos resultados. Os valores de CD4 foram maiores que 350 em 187 pacientes, e os valores de CD4 mais baixo foram maiores que 350 em 186 pacientes, isso, em termos percentuais, equivale a 83,86% e 83,41%, respectivamente;

- A maioria dos pacientes (88,79%) apresenta carga viral indetectável. 17 pacientes (7,62%) apresentaram carga maior que 51, e 7 (3,14%) apresentaram uma carga menor que 50.

Tabela 8 — Distribuição de frequências das variáveis clínicas

Variáveis	Frequência	Percentual
<i>TARV</i>		
Inibidor de transcriptase reversa não-nucleosídeo	1	0,45%
Os dois/outro esquemas	220	98,65%
Não está usando	2	0,90%
Total	223	100%
<i>Tempo TARV</i>		
1-5 anos	124	55,61%
5-10 anos	69	30,94%
Mais de 10 anos	29	13,00%
Não se aplica	1	0,45%
Total	223	100%
<i>Timidina/análogo</i>		
Não	203	91,03%
Sim	20	8,97%
Total	223	100%
<i>CD4</i>		
=<350	34	15,25%
>350	187	83,86%
Desconhecido	2	0,90%
Total	223	100%
<i>CD4 mais baixo</i>		
=<350	35	15,70%
>350	186	83,41%
Desconhecido	2	0,90%
Total	223	100%
<i>Carga viral</i>		
<50	7	3,14%
>51	17	7,62%
Indetectável	198	88,79%
Desconhecido	1	0,45%
Total	223	100%

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

O exame proctológico dos voluntários mostrou que 46,9% apresentavam anormalidades (achados pormenorizados na Tabela 9). Um dos pacientes apresentou lesão infiltrativa suspeita de linfoma de reto inferior que veio a ser confirmada em investigação imuno-histoquímica.

Tabela 9 — Achados do exame proctológico

	Nº	%
Normal	119	53,6
Plicomas	28	12,6
Hemorroidas	23	10,4
Condilomas	21	9,6
Cicatrizes, tratamento prévio de HPV	11	4,9
Hemorroidas e plicomas	8	3,7
Proctites inespecíficas	3	1,4
Fistulas	3	1,4
Fissura Aguda	1	0,4
Fissura Crônica	1	0,4
Lesão infiltrativa de reto inferior (linfoma ?)	1	0,4
Procidência de reto	1	0,4
Papila hipertrófica	1	0,4
Cisto sacrococcígeo	1	0,4

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

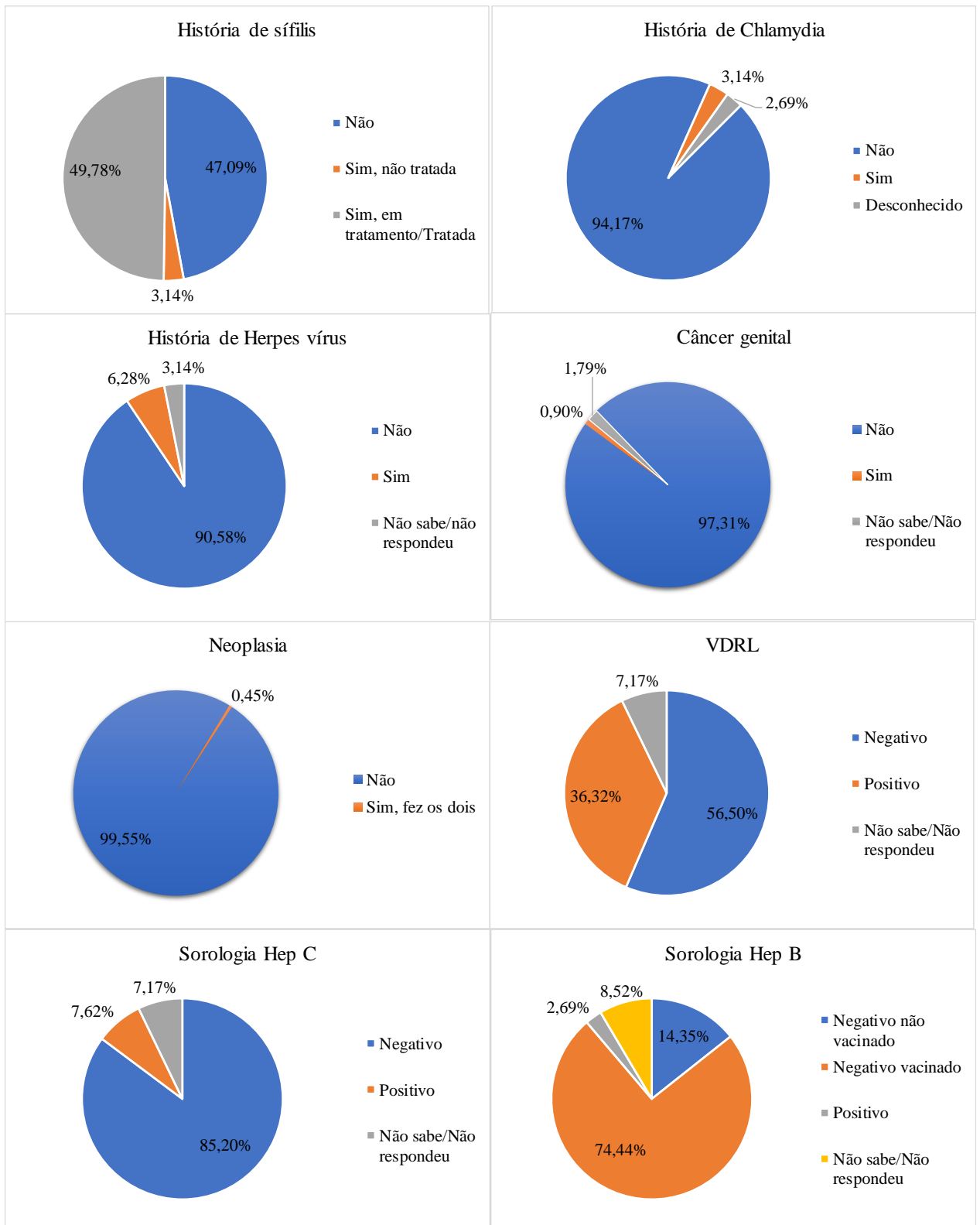
A Tabela 10 apresenta os resultados referentes ao histórico de infecções sexualmente transmissíveis, ao qual se pode concluir que 118 pacientes (52,92%) apresentam história de sífilis. Com relação ao Herpes vírus, somente 14 pacientes (6,28%) já tiveram diagnóstico e para infecções por clamídia, esse número é ainda menor (3,14%). A grande maioria dos pacientes não tem histórico prévio de câncer genital (97,31%), assim como também não possuem histórico neoplasia (222 pacientes – 99,55%). Com relação ao VDRL e à sorologia das Hepatites B e C, observa-se que 81, 6 e 17 pacientes, respectivamente, apresentaram resultados positivos para esses exames. Em termos percentuais esses valores equivalem, respectivamente a 36,32%, 2,69% e 7,62% do total de pacientes em estudo. As informações da Tabela 10 também podem ser verificadas através do Gráfico 2, apresentado a seguir.

Tabela 10 — Distribuição de frequências do histórico de IST do paciente

Variáveis	Frequência	Percentual
<i>História de sífilis</i>		
Não	105	47,09%
Sim, não tratada	7	3,14%
Sim, em tratamento/Tratada	111	49,78%
Total	223	100%
<i>História de Chlamydia</i>		
Não	210	94,17%
Sim	7	3,14%
Desconhecido	6	2,69%
Total	223	100%
<i>História de Herpes vírus</i>		
Não	202	90,58%
Sim	14	6,28%
Não sabe/não respondeu	7	3,14%
Total	223	100%
<i>Câncer genital</i>		
Não	217	97,31%
Sim	2	0,90%
Não sabe/Não respondeu	4	1,79%
Total	223	100%
<i>Neoplasia</i>		
Não	222	99,55%
Sim, fez os dois	1	0,45%
Total	223	100%
<i>VDRL</i>		
Negativo	126	56,50%
Positivo	81	36,32%
Não sabe/Não respondeu	16	7,17%
Total	223	100%
<i>Sorologia Hepatite C</i>		
Negativo	190	85,20%
Positivo	17	7,62%
Não sabe/Não respondeu	16	7,17%
Total	223	100%
<i>Sorologia Hepatite B</i>		
Negativo não vacinado	32	14,35%
Negativo vacinado	166	74,44%
Positivo	6	2,69%
Não sabe/Não respondeu	19	8,52%
Total	223	100%

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Gráfico 2 — Histórico de doenças dos pacientes



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Através da Tabela 11 e do Gráfico 3, pode-se ver a distribuição de frequências das alterações em citologia oncótica de meio líquido.

Do total de 223 voluntários, 16 apresentaram amostras alteradas (7,17%). Dessas, foram 13 com ASC-US, 1 com LSIL e 2 com HSIL. Os 16 voluntários com citologia alterada foram contatados para realizar a anuscopia de magnificação. No total, 12 compareceram (3 pacientes com ASC-US não compareceram), e, no exame de magnificação, todos apresentaram lesões com aspecto sugestivo de infecção por HPV.

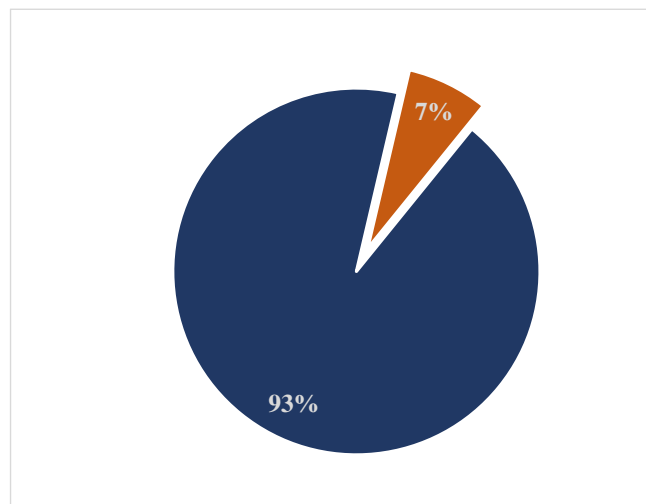
As biópsias colhidas e submetidas a exame microscópico de anatomopatologia confirmaram o diagnóstico de HPV em 6 casos (50%), dos quais 2 casos tiveram inflamação inespecífica, 1 caso de adenoma tubular e 3 casos sem alterações histológicas. Nenhum dos pacientes apresentou lesão intraepitelial anal de alto risco nas anuscopias de magnificação.

Tabela 11 — Distribuição de frequências de alterações citológicas

Alterações	Frequência	Percentual
Não	207	92,83%
Sim	16	7,17%
Total	223	100%

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Gráfico 3 — Incidência de alterações citológicas



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A Tabela 12 e o Gráfico 4, mostrados a seguir, detalham a incidência de HPV em canal anal dos voluntários e quais seus respectivos subtipos.



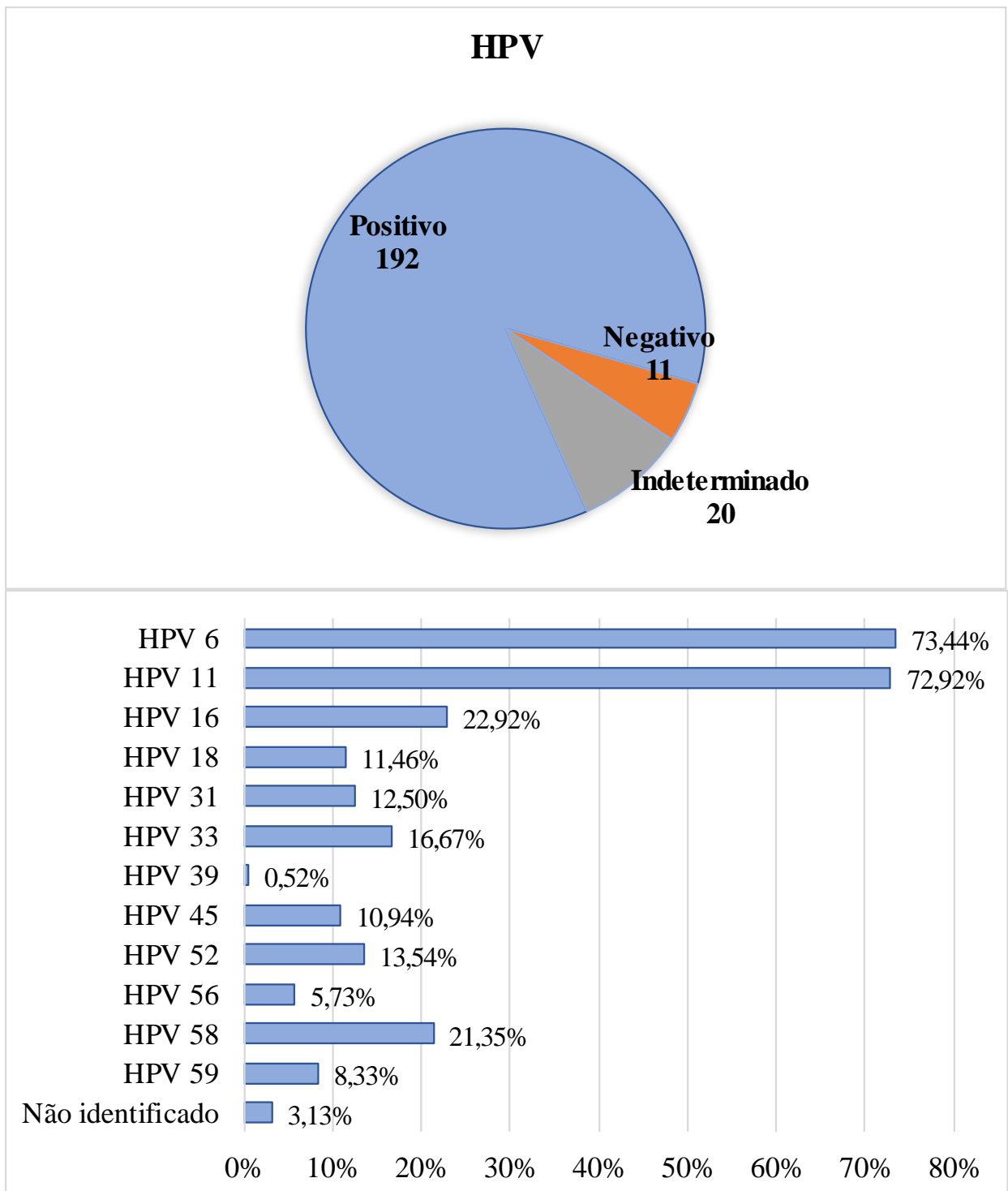
Tabela 12 — Distribuição de frequência do HPV e da tipagem por PCR

HPV	Frequência	Percentual
Positivo	192	86,10%
HPV de alto risco	140	62,8%
HPV de baixo risco	46	20,6%
Negativo	11	4,93%
$\beta$ -globina negativa	20	8,97%
Total	223	100%
<i>PCR tipagem</i>	Frequência	Percentual (N=192)
HPV 6	141	73,44%
HPV 11	140	72,92%
HPV 16	44	22,92%
HPV 18	22	11,46%
HPV 31	24	12,50%
HPV 33	32	16,67%
HPV 39	1	0,52%
HPV 45	21	10,94%
HPV 52	26	13,54%
HPV 56	11	5,73%
HPV 58	41	21,35%
HPV 59	16	8,33%
Mais de um HPV	114	61,3%
Tipo não identificado	6	3,13%

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

192 pacientes apresentaram detecção de HPV via PCR; 140 deles apresentavam pelo menos um subtipo classificado como alto risco. Os HPV 6 e 11 foram os mais prevalentes, encontrados em 73,44% e 72,92% dos pacientes, respectivamente. A incidência de HPV de alto risco foi de 68,96% da amostra total, 72,91% se considerados apenas os casos positivos de infecção por HPV. Dos HPV de alto risco, os tipos mais prevalentes foram os tipos 16 (22,92%), 58 (21,35%), 33 (16,67%), 52 (13,54%), 31 (12,50%), 18 (11,46%), 45 (10,94%). Seis (06) pacientes tiveram detecção proteína E6 e E7 em contraprova, apesar de não haver detecção de subtipos de HPV em PCR, indicando que talvez o subtipo de HPV encontrado não fosse detectável pelos métodos empregados.

Gráfico 4 — HPV e tipagem PCR



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

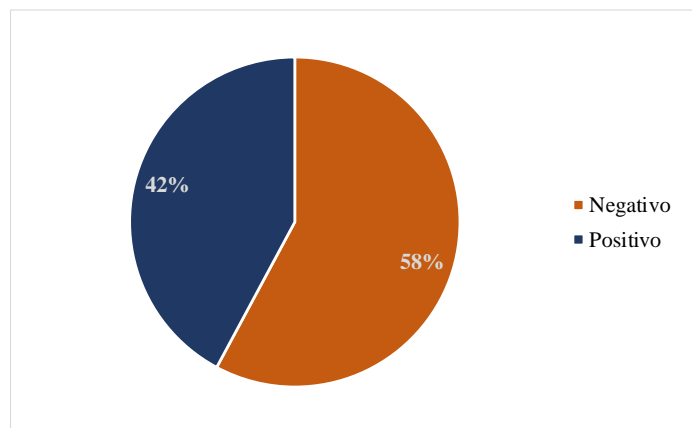
Já na Tabela 13 e no Gráfico 5 é apresentada a expressão das proteínas E6//E7, que mostra 94 pacientes (42,15%) com resultado positivo.

Tabela 13 — Distribuição de frequências das proteínas E6/E7

E6/E7	Frequência	Percentual
Negativo	129	57,85%
Positivo	94	42,15%
Total	223	100%

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Gráfico 5 — Expressão das proteínas E6/E7



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

#### 4.2 Comparação entre os grupos de voluntários com positividade para HPV e sem positividade para HPV em canal anal

Para análise de variáveis entre os grupos (positividade para HPV e sem positividade para HPV), foram excluídos os resultados com contraprova negativa e tipos indeterminados, totalizando 197 voluntários. Desses 197 voluntários, 11 não apresentam positividade para HPV nas amostras coletadas.

Na Tabela 14 é apresentado o cruzamento da idade com a presença de HPV.

Tabela 14 - Idade dos pacientes por presença de HPV.

Idade	HPV		Total	Valor p
	Negativo	Positivo		
Mediana	39	36,5	37	0,990
Desvio interquartílico	14	16	15	
Mínimo	21	18	18	
Máximo	65	120	120	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

As idades medianas de quem teve HPV negativo e positivo, são 39 e 36,5 anos, respectivamente, com desvio-interquartil de 14 anos para o grupo com resultado negativo e de 16 anos para o grupo com HPV positivo. Apesar do valor descritivo aparentemente associar idade mais avançada com negatividade para o HPV, pelo resultado do teste de Mann-Whitney conclui-se que não existe associação entre a idade do paciente e a presença de HPV positivo, uma vez que o valor p obtido foi maior que o nível de significância adotado de 5%.

De acordo com a tabela 15, evidencia-se que 90,91% das pessoas com HPV negativo eram homens cis, e 9,09% mulheres cis. Já grupo com HPV positivo, 82,34% eram homens cis, 13,98% mulheres cis, 3,23% mulheres trans e 0,54% agênero.

Tabela 15 — Variáveis sociodemográficas vs presença de HPV.

Variáveis	HPV		Total	Valor p
	Negativo	Positivo		
<i>Identidade de gênero</i>				
agenero	0 (0%)	1 (0,54%)	1 (0,51%)	1
Homem cis	10 (90,91%)	153 (82,26%)	163 (82,74%)	
Mulher cis	1 (9,09%)	26 (13,98%)	27 (13,71%)	
Mulher trans	0 (0%)	6 (3,23%)	6 (3,05%)	
Total	11 (100%)	186 (100%)	197 (100%)	
<i>Orientação sexual</i>				
Assexual	0 (0%)	1 (0,54%)	1 (0,51%)	0,214
Bissexual	2 (18,18%)	24 (12,9%)	26 (13,2%)	
Heterossexual	5 (45,45%)	46 (24,73%)	51 (25,89%)	
Homossexual	4 (36,36%)	115 (61,83%)	119 (60,41%)	
Total	11 (100%)	186 (100%)	197 (100%)	
<i>Raça</i>				
Branco	7 (63,64%)	98 (52,69%)	105 (53,3%)	0,631
Negro	1 (9,09%)	14 (7,53%)	15 (7,61%)	
Pardo	3 (27,27%)	74 (39,78%)	77 (39,09%)	
Total	11 (100%)	186 (100%)	197 (100%)	
<i>Escolaridade</i>				
Ensino médio incompleto	2 (18,18%)	43 (23,12%)	45 (22,84%)	0,673
Ensino médio completo	6 (54,55%)	71 (38,17%)	77 (39,09%)	
Nível superior	3 (27,27%)	72 (38,71%)	75 (38,07%)	
Total	11 (100%)	186 (100%)	197 (100%)	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A tabela 15 também evidencia que 45,45% dos voluntários com HPV negativo se identificavam como heterossexuais, e 36,36% homossexuais, No grupo com HPV positivo 61,83% eram homossexuais, contra 24,73% de homossexuais. No grupo com HPV negativo, 63,64% dos eram brancos, 54,55% tinham escolaridade ensino médio completo; enquanto 52,69% dos voluntários com HPV positivo eram da raça branca, e 38,71% possuíam pelo menos nível superior. Apesar dessas diferenças encontradas na análise descritiva, é necessário aplicar técnicas probabilísticas para melhor respaldo das conclusões a serem tomadas, por esse motivo foi aplicado o teste Qui-quadrado de independência, com valor p maior que 0,05 em todos os cruzamentos citados. Logo, ao nível de 95% de confiança não há evidências suficientes para afirmarmos que existe associação da presença de HPV e as variáveis analisadas.

A tabela 16 descreve a relação das variáveis tabagismo, uso de drogas ilícitas e tipo de drogas ilícitas com a presença ou ausência de HPV em canal anal, onde também não há significância estatística dentro do intervalo de confiança.

Tabela 16 — Presença de HPV vs. tabagismo e uso de drogas ilícitas

Variáveis	HPV		Total	Valor p
	Negativo	Positivo		
<i>Tabagismo</i>				
Não	9 (81,82%)	151 (82,07%)	160 (72,4%)	1
Sim	2 (18,18%)	33 (17,93%)	35 (15,84%)	
Total	11 (100%)	184 (100%)	221 (100%)	
<i>Uso de Drogas ilícitas</i>				
Sim	3 (27,27%)	30 (16,22%)	33 (16,84%)	0,4
Não	8 (72,73%)	155 (83,78%)	163 (83,16%)	
Total	11 (100%)	185 (100%)	196 (100%)	
<i>Tipo de droga ilícita (n = Sim para uso de drogas ilícitas)</i>				
Maconha	2 (25%)	20 (12,9%)	22 (13,5%)	0,354
Cocaína	1 (12,5%)	7 (4,52%)	8 (4,91%)	0,374
Crack	1 (12,5%)	3 (1,94%)	4 (2,45%)	0,207
Heroína	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Ecstasy	0 (0%)	1 (0,65%)	1 (0,61%)	1
LSD	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Outro	0 (0%)	3 (1,94%)	3 (1,84%)	1

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na tabela 17, a análise descritiva mostra que a maior parte dos voluntários HPV positivos são solteiros (68,28%), mas sem significância estatística dentro do intervalo de confiança. O número de parceiros acima de 15 também está mais associado com pacientes HPV positivos pela análise descritiva, mas o teste Qui-quadrado de independência dentro do intervalo de confiança também não mostra significância estatística. O tempo de HIV até cinco anos, da mesma forma, apresenta predominância em voluntários com positividade para HPV fora do intervalo de confiança. Quase a metade dos pacientes com HPV negativo referem não praticar sexo anal receptivo, mas essa variável, assim como as outras, também não apresenta significância estatística em análise probabilística dentro do intervalo de confiança.

Tabela 17 — Prática sexual vs positividade para HPV

Variáveis	HPV		Total	Valor p
	Negativo	Positivo		
<i>Situação Marital</i>				
Casado	4 (36,36%)	59 (31,72%)	63 (31,98%)	0,747b
Solteiro	7 (63,64%)	127 (68,28%)	134 (68,02%)	
Total	11 (100%)	186 (100%)	197 (100%)	
<i>Número de parceiros durante a vida</i>				
Até 15 parceiros	7 (63,64%)	76 (40,86%)	83 (42,13%)	0,208b
Mais que 15 parceiros	4 (36,36%)	110 (59,14%)	114 (57,87%)	
Total	11 (100%)	186 (100%)	197 (100%)	
<i>Prática sexo anal receptivo</i>				
Sim	6 (54,55%)	145 (77,96%)	151 (76,65%)	0,133b
Não	5 (45,45%)	41 (22,04%)	46 (23,35%)	
Total	11 (100%)	186 (100%)	197 (100%)	
<i>Tempo HIV</i>				
Até 5 anos	5 (45,45%)	102 (54,84%)	107 (54,31%)	0,544a
Mais de 5 anos	6 (54,55%)	84 (45,16%)	90 (45,69%)	
Total	11 (100%)	186 (100%)	197 (100%)	

a. Teste Qui-quadrado de independência; b. Teste Exato de Fisher.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A tabela 18 mostra os resultados das análises de variáveis clínicas referentes ao tempo de terapia antirretroviral, histórico de contato com timidina ou análogo, contagem de CD4 no momento da entrevista e contagem de CD4 nadir. Conforme evidencia a tabela, a análise descritiva mostra predominância da positividade para HPV em voluntários com contagens CD4 abaixo de 350, porém dentro do intervalo de confiança de análises probabilística (teste Qui-

quadrado e teste exato de Fisher) essas variáveis avaliadas na tabela também não apresentaram evidências com valor p significativo.

Tabela 18 — Variáveis clínicas referentes ao tratamento do HIV vs. presença de HPV

Variáveis	HPV		Total	Valor p
	Infecção única	Infecção múltipla		
<i>Tempo TARV</i>				
Até 5 anos	5 (45,45%)	102 (55,14%)	107 (54,59%)	0,551
Mais de 5 anos	6 (54,55%)	83 (44,86%)	89 (45,41%)	
Total	11 (100%)	185 (100%)	196 (100%)	
<i>Timidina/análogo</i>				
Não	10 (90,91%)	169 (90,86%)	179 (90,86%)	1
Sim	1 (9,09%)	17 (9,14%)	18 (9,14%)	
Total	11 (100%)	186 (100%)	197 (100%)	
<i>CD4</i>				
≤350	3 (27,27%)	26 (14,13%)	29 (14,87%)	0,213
>350	8 (72,73%)	158 (85,87%)	166 (85,13%)	
Total	11 (100%)	184 (100%)	195 (100%)	
<i>CD4 mais baixo</i>				
≤350	3 (27,27%)	27 (14,67%)	30 (15,38%)	0,380
>350	8 (72,73%)	157 (85,33%)	165 (84,62%)	
Total	11 (100%)	184 (100%)	195 (100%)	

Nota: Valor p do teste exato de Fisher.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na tabela 19, avalia-se o histórico de infecções sexualmente transmissíveis de cada um dos grupos. Dos entrevistados com HPV negativo, 54,55% já tiveram sífilis, 9,09% tiveram herpes vírus e 9,09% hepatite B. A titularidade do teste VDRL apresentava-se positiva em 18,18% dos entrevistados. No grupo com HPV positivo, o histórico de sífilis está presente em 55,38% dos voluntários, com VDRL positivo em 42,94% dos casos. 10% dos voluntários apresentavam hepatite C, e 5% apresentavam hepatite B. A análise probabilística do Teste Exato de Fisher não mostrou significância estatística em nenhuma das variáveis acima estudadas, dentro do intervalo de confiança determinado ( $p < 0,05$ ).

Tabela 19 — Histórico de IST vs. presença de HPV.

Variáveis	HPV		Total	Valor p
	Negativo	Positivo		
<i>História de sífilis</i>				
Não	5 (45,45%)	83 (44,62%)	88 (44,67%)	1
Sim	6 (54,55%)	103 (55,38%)	109 (55,33%)	
Total	11 (100%)	186 (100%)	197 (100%)	
<i>História de Chlamydia</i>				
Não	11 (100%)	173 (96,11%)	184 (96,34%)	1
Sim	0 (0%)	7 (3,89%)	7 (3,66%)	
Total	11 (100%)	180 (100%)	191 (100%)	
<i>História de Herpes vírus</i>				
Não	10 (90,91%)	169 (93,89%)	179 (93,72%)	0,520
Sim	1 (9,09%)	11 (6,11%)	12 (6,28%)	
Total	11 (100%)	180 (100%)	191 (100%)	
<i>Cancer genital</i>				
Não	10 (100%)	182 (99,45%)	192 (99,48%)	1
Sim	0 (0%)	1 (0,55%)	1 (0,52%)	
Total	10 (100%)	183 (100%)	193 (100%)	
<i>Neoplasia</i>				
Não	11 (100%)	186 (100%)	197 (100%)	-
Sim, fez os dois	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total	11 (100%)	186 (100%)	197 (100%)	
<i>VDRL</i>				
Negativo	9 (81,82%)	97 (57,06%)	106 (58,56%)	0,126
Positivo	2 (18,18%)	73 (42,94%)	75 (41,44%)	
Total	11 (100%)	170 (100%)	181 (100%)	
<i>Sorologia Hep C</i>				
Negativo	11 (100%)	153 (90%)	164 (90,61%)	0,603
Positivo	0 (0%)	17 (10%)	17 (9,39%)	
Total	11 (100%)	170 (100%)	181 (100%)	
<i>Sorologia Hep B</i>				
Negativo e vacinado	7 (63,64%)	139 (83,23%)	146 (82,02%)	0,139
Negativo e não vacinado	3 (27,27%)	23 (13,77%)	26 (14,61%)	
Positivo	1 (9,09%)	5 (2,99%)	6 (3,37%)	
Total	11 (100%)	167 (100%)	178 (100%)	

Nota: Valor p do teste exato de Fisher.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Em relação à presença de alteração de citologia oncótica entre os voluntários com positividade ou negatividade para HPV, apenas 1 dos 16 voluntários apresentou alteração



citológica (HSIL). Na anoscopia, a biópsia da área suspeita demonstrou ausência de alterações histológicas associadas a presença de HPV (epitélio colorretal superficial sem atipia), confirmando ausência de sinais de lesão intraepitelial. Os 15 pacientes restantes apresentaram infecção para HPV, um deles apenas com tipo não identificado. A tabela 20 mostra as alterações em citologia oncótica de acordo com a ausência ou presença de HPV. Pelo número pequeno de alterações citológicas, nenhum dos subtipos mostrou evidência de correlação dentro do intervalo de confiança.

Tabela 20 — Positividade para HPV versus alterações em citologia oncótica

HPV tipagem	Citologias alteradas		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Não	Sim			
HPV 6	130 (92,2%)	11 (7,8%)	141 (100%)	0,949	
HPV 11	129 (92,14%)	11 (7,86%)	140 (100%)	0,985	
HPV 16	40 (90,91%)	4 (9,09%)	44 (100%)	0,754	
HPV 18	20 (90,91%)	2 (9,09%)	22 (100%)	0,686	
HPV 31	24 (100%)	0 (0%)	24 (100%)	0,226	
HPV 33	27 (84,38%)	5 (15,63%)	32 (100%)	0,077	
HPV 39	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	1	
HPV 45	20 (95,24%)	1 (4,76%)	21 (100%)	1	
HPV 52	26 (100%)	0 (0%)	26 (100%)	0,233	
HPV 56	10 (90,91%)	1 (9,09%)	11 (100%)	0,604	
HPV 58	36 (87,8%)	5 (12,2%)	41 (100%)	0,251	
HPV 59	14 (87,5%)	2 (12,5%)	16 (100%)	0,366	
Negativo	29 (93,55%)	2 (6,45%)	31 (100%)	0	
Tipo não identificado	5 (83,33%)	1 (16,67%)	6 (100%)	0,393	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Em relação ao serviço de origem, a distribuição de paciente positivos e negativos não apresentou significância estatística no intervalo de confiança, mostrando que não há associação entre o serviço de origem e a positividade para HPV.

Tabela 21 — Positividade de HPV vs. Serviço

Serviço	HPV		Total	Valor p
	Positivo	Negativo		
HUWC	39(90,69%)	4(9,30%)	43(100%)	0,409
UNIFOR	147(95,45%)	7(4,54%)	154(100%)	
Total	186(75,27%)	11 (24,73%)	197 (100%)	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

### 4.3 Análise do grupo positivo para HPV em canal anal

#### 4.3.1 Análise bivariada de fatores para infecção por subtipos de alto e baixo risco:

Na análise do grupo de pacientes com HPV de alto risco, foi encontrada uma positividade de 75,27% para qualquer tipo de HPV de alto risco. A positividade para HPV de baixo risco foi de 24,73%.

No grupo de pacientes com positividade de infecção por HPV, evidencia-se que 116 pacientes da UNIFOR tiveram HPV de alto risco (78,91%); já entre os pacientes do HUWC, 24 (61,54%) tinham HPV de alto risco. O teste Qui-quadrado resultou valor p 0,025, demonstrando associação entre o serviço de origem e a presença de HPV de alto risco. Após cálculo do risco relativo, foi encontrado valor 1,28, o que significa que aqueles da UNIFOR possuem 1,28 vezes mais risco de HPV de alto risco do que aqueles do HUWC. (É importante observar que, nesse caso, o intervalo de confiança do RR engloba o valor 1, indicando não significância, demonstrando resultado diferente do teste Qui-Quadrado. No entanto, para esse, considerar-se-á o teste Qui-Quadrado, pois identificou associação entre as variáveis.)

Tabela 22 — HPV de alto e baixo risco de acordo com local de serviço

Serviço	HPV		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Alto risco	Baixo risco			
HUWC	24 (61,54%)	15 (38,46%)	39 (100%)	<b>0,025</b>	1,28 (0,99 - 1,67)
UNIFOR	116 (78,91%)	31 (21,09%)	147 (100%)		
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)		

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Também se verificou a associação da idade dos pacientes com a presença de HPV de alto risco (Tabela 23); no entanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, de acordo com o teste de Mann-Whitney aplicado, cujo valor p foi  $0,648 > 0,05$ .

Tabela 23 — HPV de alto e baixo risco de acordo com idade dos pacientes

Idade	HPV		Total	Valor p
	Alto risco	Baixo risco		
Mediana	36	39	36,5	0,648
Desvio interquartilico	16	13	15	
Mínimo	18	20	18	
Máximo	120	76	120	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na Tabela 24 são mostradas algumas variáveis sociodemográficas visando identificar relação com o HPV de alto risco. Em nenhuma dessas variáveis foi possível observar significância estatística; logo, demonstrou-se que, na amostra estudada, as variáveis sociodemográficas descritas não causam influência para incidência de HPV de alto risco.

Tabela 24 — HPV de alto e baixo risco de acordo com as variáveis Identidade de gênero, Orientação sexual, Raça e Escolaridade

Variáveis	HPV		Total	Valor p
	Alto risco	Baixo risco		
<i>Identidade de gênero</i>				
Agênero	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0,200
Homem cis	115 (75,16%)	38 (24,84%)	153 (100%)	
Mulher cis	19 (73,08%)	7 (26,92%)	26 (100%)	
Mulher trans	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)	
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)	
<i>Orientação sexual</i>				
Bissexual	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0,700
Heterossexual	19 (79,17%)	5 (20,83%)	24 (100%)	
Homossexual	32 (69,57%)	14 (30,43%)	46 (100%)	
Assexual	88 (76,52%)	27 (23,48%)	115 (100%)	
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)	
<i>Raça</i>				
Branco	78 (79,59%)	20 (20,41%)	98 (100%)	0,315
Negro	9 (64,29%)	5 (35,71%)	14 (100%)	
Pardo	53 (71,62%)	21 (28,38%)	74 (100%)	
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)	
<i>Escolaridade</i>				
Ensino médio incompleto	31 (72,09%)	12 (27,91%)	43 (100%)	0,120
Ensino médio completo	49 (69,01%)	22 (30,99%)	71 (100%)	
Universitário	60 (83,33%)	12 (16,67%)	72 (100%)	
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

O tabagismo e o uso de drogas ilícitas também não apresentaram associação significativa com a incidência de HPV de alto risco, visto que nenhum dos testes resultou valor p menor que 0,05 dentro do intervalo de confiança considerado na análise probabilística do teste Qui-quadrado (Tabela 25).

Tabela 25 — HPV de alto e baixo risco de acordo com tabagismo e uso de drogas ilícitas

Variáveis	HPV		Total	Valor p
	Alto risco	Baixo risco		
<i>Tabagismo</i>				
Não	112 (74,17%)	39 (25,83%)	151 (100%)	0,579
Sim	26 (78,79%)	7 (21,21%)	33 (100%)	
Total	138 (75%)	46 (25%)	184 (100%)	
<i>Uso de Drogas ilícitas</i>				
Sim	20 (66,67%)	10 (33,33%)	30 (100%)	0,209
Não	120 (77,42%)	35 (22,58%)	155 (100%)	
Total	140 (75,68%)	45 (24,32%)	185 (100%)	
<i>Tipo de droga ilícita</i>				
Maconha	12 (60%)	8 (40%)	20 (100%)	0,104
Cocaína	6 (85,71%)	1 (14,29%)	7 (100%)	
Crack	2 (66,67%)	1 (33,33%)	3 (100%)	1
Heroína	-	-	-	
Ecstasy	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	1
LSD	-	-	-	
Outro	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	1

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A Tabela 26 mostra a associação entre a situação marital, número de parceiros durante a vida, prática de sexo anal receptiva e tempo de HIV, com a incidência de HPV de alto e baixo risco. A situação marital e número de parceiros durante a vida não foram significativas, logo, não há associação entre essas variáveis com a presença de HPV de alto risco. Já com relação à prática de sexo anal receptivo, o valor p obtido foi  $0,005 < 0,05$ , por conseguinte, ao nível de 5% de significância, demonstrou-se na amostra que existem evidências para acreditarmos que a prática de sexo anal receptivo aumenta o risco de HPV de alto risco: 58,54% dos pacientes que não praticam sexo anal receptivo tiveram HPV de alto risco, enquanto esse percentual é 80% entre aqueles que o praticam.

Então, de acordo com o índice de Razão de Riscos, existe 1,37 vezes mais risco de HPV de alto risco naqueles que praticam sexo anal receptivo, com intervalo de confiança de 95% variando entre 1,04 e 1,79 vezes. O tempo de HIV também foi significativo — valor p  $0,022 < 0,05$ . Os pacientes com menos de 5 anos de HIV possuem incidência de 81,37% de HPV de alto risco, enquanto aqueles com 5 a 10 anos desse percentual é 74,07%, baixando para 56,67% naqueles com mais de 10 anos de HIV. De acordo com o índice RR, aqueles com menos de 5 anos de HIV possuem 1,2 vezes mais risco de HPV de alto risco do que aqueles que possuem mais tempo de doença.

Tabela 26 — HPV de alto e baixo risco de acordo com situação marital e práticas sexuais

Variáveis	HPV		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Alto risco	Baixo risco			
<i>Situação Marital</i>					
Casado	44 (74,58%)	15 (25,42%)	59 (100%)	0,881	
Solteiro	96 (75,59%)	31 (24,41%)	127 (100%)		
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)		
<i>Número de parceiros durante a vida</i>					
<=5	20 (68,97%)	9 (31,03%)	29 (100%)	0,174	
6 a 15	33 (70,21%)	14 (29,79%)	47 (100%)		
16 a 30	38 (86,36%)	6 (13,64%)	44 (100%)		
31 a 50	17 (65,38%)	9 (34,62%)	26 (100%)		
51 a 100	16 (72,73%)	6 (27,27%)	22 (100%)		
>100	16 (88,89%)	2 (11,11%)	18 (100%)		
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)		
<i>Prática sexo anal receptivo</i>					
Sim	116 (80%)	29 (20%)	145 (100%)	<b>0,005</b>	1,37 (1,04 - 1,79)
Não	24 (58,54%)	17 (41,46%)	41 (100%)		
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)		
<i>Tempo HIV</i>					
Menos de 5 anos	83 (81,37%)	19 (18,63%)	102 (100%)	<b>0,022</b>	1,2 (1,01 - 1,43)
5 a 10 anos	40 (74,07%)	14 (25,93%)	54 (100%)		
Mais de 10 anos	17 (56,67%)	13 (43,33%)	30 (100%)		
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)		

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na tabela 27, que analisa as variáveis tempo de terapia antirretroviral, contato com timidina ou análogo, contagem de CD4, contagem de CD4 mais baixo e carga viral, demonstrou-se que uma variável significativa para HPV de alto risco foi CD4 e CD4 mais baixo (Tabela 27), os quais tiveram estatística RR 1,28 e 1,35, respectivamente, significando que pacientes que possuíam CD4 e CD4 mais baixo, menor ou igual a 350, tinham 1,28 e 1,35 vezes mais risco de ter HPV de alto risco do que aqueles que possuíam CD4 maior.

Já as outras variáveis (tempo de terapia antirretroviral, contato com timidina ou análogos e carga viral no momento da entrevista) não apresentaram associação com significância estatística dentro do intervalo de confiança considerado para as análises ( $p < 0,05$ )

Tabela 27 — HPV de alto e baixo risco de acordo com tempo de uso de TARV, Timidina, CD4, CD4 mais baixo, e carga viral

Variáveis	HPV		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Alto risco	Baixo risco			
<i>Tempo TARV</i>					
<10 anos	122 (76,73%)	37 (23,27%)	159 (100%)	0,215	
Mais de 10 anos	17 (65,38%)	9 (34,62%)	26 (100%)		
Total	139 (75,14%)	46 (24,86%)	185 (100%)		
<i>Timidina/análogo</i>					
Não	128 (75,74%)	41 (24,26%)	169 (100%)	0,640	
Sim	12 (70,59%)	5 (29,41%)	17 (100%)		
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)		
<i>CD4</i>					
≤350	24 (92,31%)	2 (7,69%)	26 (100%)	<b>0,028</b>	1,28 (1,1 - 1,48)
>350	114 (72,15%)	44 (27,85%)	158 (100%)		
Total	138 (75%)	46 (25%)	184 (100%)		
<i>CD4 mais baixo</i>					
≤350	26 (96,3%)	1 (3,7%)	27 (100%)	<b>0,003</b>	1,35 (1,19 - 1,53)
>350	112 (71,34%)	45 (28,66%)	157 (100%)		
Total	138 (75%)	46 (25%)	184 (100%)		
<i>Carga viral</i>					
<50	6 (85,71%)	1 (14,29%)	7 (100%)	1	
>51	13 (86,67%)	2 (13,33%)	15 (100%)		
Indetectável	120 (73,62%)	43 (26,38%)	163 (100%)		
Total	139 (75,14%)	46 (24,86%)	185 (100%)		

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A tabela 28 mostra que, entre aqueles que tiveram VDRL positivo, 84,93% tinham HPV de alto risco, enquanto aqueles com resultado negativo tinham apenas 68,04%. O cálculo da RR mostra que VDRL positivo causa 1,25 vezes mais risco de HPV de alto risco. Já entre os pacientes identificados com sorologia positiva para hepatite C, 100% tinham HPV de alto risco, em contraste com os 72,55% com sorologia negativa.

O teste de significância dentro do intervalo de confiança considerado mostra que existe associação da presença de hepatite C com a incidência de HPV de alto risco, de tal forma que aqueles com sorologia positiva possuem 1,38 vezes mais risco do que aqueles com sorologia negativa (tabela 28).

Tabela 28 — HPV de alto risco ou baixo risco de acordo com histórico de doenças

Variáveis	HPV		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Alto risco	Baixo risco			
<i>História de sífilis</i>					
Não	62 (74,7%)	21 (25,3%)	83 (100%)	0,871	
Sim	78 (75,73%)	25 (24,27%)	103 (100%)		
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)		
<i>História de Chlamydia</i>					
Não	133 (76,88%)	40 (23,12%)	173 (100%)	0,360	
Sim	4 (57,14%)	3 (42,86%)	7 (100%)		
Total	137 (76,11%)	43 (23,89%)	180 (100%)		
<i>História de Herpes vírus</i>					
Não	131 (77,51%)	38 (22,49%)	169 (100%)	0,286	
Sim	7 (63,64%)	4 (36,36%)	11 (100%)		
Total	138 (76,67%)	42 (23,33%)	180 (100%)		
<i>Cancer genital</i>					
Não	137 (75,27%)	45 (24,73%)	182 (100%)	0,251	
Sim	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)		
Total	137 (74,86%)	46 (25,14%)	183 (100%)		
<i>Neoplasia</i>					
Não	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)	-	
Sim, fez os dois	-	-	-		
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)		
<i>VDRL</i>					
Negativo	66 (68,04%)	31 (31,96%)	97 (100%)	<b>0,011</b>	1,25 (1,06 - 1,48)
Positivo	62 (84,93%)	11 (15,07%)	73 (100%)		
Total	128 (75,29%)	42 (24,71%)	170 (100%)		
<i>Sorologia Hep C</i>					
Negativo	111 (72,55%)	42 (27,45%)	153 (100%)	<b>0,008</b>	1,38 (1,25 - 1,52)
Positivo	17 (100%)	0 (0%)	17 (100%)		
Total	128 (75,29%)	42 (24,71%)	170 (100%)		
<i>Sorologia Hep B</i>					
Negativo e vacinado	107 (76,98%)	32 (23,02%)	139 (100%)	0,772	
Negativo e não vacinado	16 (69,57%)	7 (30,43%)	23 (100%)		
Positivo	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)		
Total	127 (76,05%)	40 (23,95%)	167 (100%)		

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na tabela 29, evidencia-se que 93,18% dos pacientes com E6/E7 positivo possuíam HPV de alto risco, contra apenas 59,18% dos pacientes com E6/E7 negativo. O teste de significância foi realizado e encontrou-se valor  $p < 0,001$ , portanto, a 5% de significância, conclui-se que existe associação entre a expressão de HPV de alto risco com o PCR E6/E7, de forma que aqueles com E6/E7 positivo possuem 1,57 vezes mais risco de ter HPV de alto risco, com intervalo de 95% de confiança entre 1,32 e 1,87 vezes.

Tabela 29 — Expressão de HPV de alto e baixo risco de acordo com E6/E7

E6/E7	HPV		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Alto risco	Baixo risco			
Negativo	58 (59,18%)	40 (40,82%)	98 (100%)	<b>&lt;0,001</b>	1,57 (1,32 - 1,87)
Positivo	82 (93,18%)	6 (6,82%)	88 (100%)		
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)		

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na análise do grupo de pacientes com positividade para HPV, avalia-se que mesmo o conjunto de tipos de alto risco não mostraram significância dentro do intervalo de confiança para alterações citológicas.

Tabela 30 — Citologias alteradas de acordo com HPV de alto risco/baixo risco

Alterações citológicas	HPV		Total	Valor p
	Alto risco	Baixo risco		
Não	129 (74,57%)	44 (25,43%)	173 (100%)	0,525
Sim	11 (84,62%)	2 (15,38%)	13 (100%)	
Total	140 (75,27%)	46 (24,73%)	186 (100%)	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na Tabela 31, é dada a associação de cada tipo de HPV com o PCR negativo e positivo da expressão E6/E7, na qual se observa que há associação significativa da expressão E6/E7 com os HPV tipos 16, 33 e 45. No total, 65,91% daqueles que tiveram HPV tipo 16 também tiveram PCR positivo na expressão E6/E7 com valor p menor do que 5%. O cálculo da razão de risco mostra 1,61 vezes mais risco de PCR positivo na expressão E6/E7 naqueles com HPV 16 do que naqueles sem esse tipo. O tipo 33 também teve valor p significativo para expressão de E6/E7, com razão de risco de 1,73. O mesmo ocorre para o tipo 45, o qual gera risco 2,34 vezes maior para expressão de oncoproteínas E6/E7. Aqueles que tiveram tipo de HPV não identificado também apresentaram maior risco de PCR positivo para E6/E7.



Tabela 31 — Proteínas E6/E7 versus Tipo de HPV

HPV tipagem	PCR E6/E7		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Negativo	Positivo			
HPV 6/11	72 (51,43%)	68 (48,57%)	140 (100%)	0,334	-
HPV 16	15 (34,09%)	29 (65,91%)	44 (100%)	<b>0,003</b>	1,61 (1,16 - 2,24)
HPV 18	10 (45,45%)	12 (54,55%)	22 (100%)	0,412	-
HPV 31	13 (54,17%)	11 (45,83%)	24 (100%)	0,961	-
HPV 33	9 (28,13%)	23 (71,88%)	32 (100%)	<b>0,002</b>	1,73 (1,26 - 2,38)
HPV 39	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0,463	-
HPV 45	1 (4,76%)	20 (95,24%)	21 (100%)	<b>&lt;0,001</b>	2,34 (1,83 - 3)
HPV 52	12 (46,15%)	14 (53,85%)	26 (100%)	0,409	-
HPV 56	3 (27,27%)	8 (72,73%)	11 (100%)	0,117	-
HPV 58	21 (51,22%)	20 (48,78%)	41 (100%)	0,722	-
HPV 59	8 (50%)	8 (50%)	16 (100%)	0,758	-
Tipo não identificado	0 (0%)	6 (100%)	6 (100%)	<b>0,009</b>	2,24 (1,84 - 2,73)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

#### 4.3.2 Análise de multi-infecção por HPV na amostra estudada:

Do total de pacientes com HPV positivo, temos que 61,29% tiveram infecção de mais de 1 tipo, e 38,70% apenas um tipo. Todos os pacientes com multi-infecção apresentaram pelo menos um tipo de HPV de alto risco.

Tabela 32 — Índice total de multi-infecção de HPV

HPV múltiplo	Frequência	%
Múltiplo	114	61,29%
Baixo Risco	0	0
Alto Risco	114	100%
Único	72	38,70%
Baixo Risco	46	63,88
Alto Risco	26	36,11%
Total	186	100%

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A tabela 33 mostra a média de idades entre os pacientes com infecção múltipla ou única por HPV:

Tabela 33 — Média de idades entre pacientes com infecção por tipo único ou múltiplo de HPV

Idade	HPV		Total	Valor p
	Múltiplo	Único		
Mediana	36	40	36,5	
Desvio interquartilico	16	13	15	0,1854
Mínimo	18	20	18	
Máximo	76	76	76	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A Tabela 34 mostra as associações existentes entre os tipos de HPV, com marcação em cor azul dos 3 ou 2 maiores percentuais de coinfeccção para cada tipo. Por exemplo, em um total de 141 voluntários com HPV 6/11, 21,28% desses tinham coinfeccção com HPV 16 e 16,31% tinham coinfeccção com HPV 33 e 58. Já dos 44 voluntários que tiveram HPV 16, 68,18% tinham coinfeccção com 6/11, 36,36% tinham coinfeccção com HPV 58 e 20,45% com HPV 52. Dos 22 voluntários com HPV 18, 77,27% tiveram coinfeccção com 6/11, 31,82% com tipo 16 e 18,18% com 52 e 58. Dos 24 pacientes com HPV 31, 66,67% tinham coinfeccção com 6/11, 37,5% com 58 e 25% com HPV 16. Dos 32 com HPV 33, 71,88% tinham coinfeccção com 6/11, 18,75% com HPV 16 e 15,63% com HPV 45 e 52. Das 21 pessoas que tiveram HPV 45, 80,95% tiveram também 6/11, 33,33% tiveram também 58 e 28,57% tiveram coinfeccção com HPV 16. Das 26 pessoas com HPV 52, as coinfeccções mais comuns foram com os tipos 6/11 (61,54%), 16 (34,62%) e 18, 31 e 58 (15,38% cada). Das 11 pessoas com HPV 56, as coinfeccções mais comuns foram com os tipos 6/11 (45,45%), 45 e 58 (27,27%) e 16 (18,18%). Das 41 pessoas com HPV 58, as coinfeccções mais comuns foram com os tipos 6/11 (56,10%), 16 (39,02%) e 9 (21,95%). Das 16 pessoas com HPV 59, as coinfeccções mais comuns foram com os tipos 6/11 (62,5%) e o tipo 58 (43,75%). Apenas 1 pessoa teve HPV 39 e era coinfeccção com 6/11 e 52.

Quanto ao número de subtipos na multi-infecção, a maior parte dos pacientes (48, ou 42,10%) tem infecção por tipo 6/11 e mais um tipo de alto risco, sendo o mais frequente o HPV 16 (29 ou 25,4%). Considerando que o método de detecção utilizado identifica os subtipos 6/11 como uma única entidade, a coinfeccção por 6/11 e mais um tipo de HPV de alto risco, somada com a coinfeccção por dois tipos de HPV de alto risco, somam 57 pacientes. A infecção por 3 tipos de HPV (contando a infecção por 6/11 e mais dois subtipos, que somam 32 casos) atinge 37 pacientes. A infecção por 4 tipos de HPV soma 18 casos, e houve apenas um caso de infecção por mais de 5 tipos de HPV.

Tabela 34 - Relação de associação entre multi-infecções por HPV em canal anal

Tipagem HPV	HPV 6 / 11	HPV 16	HPV 18	HPV 31	HPV 33	HPV 39	HPV 45	HPV 52	HPV 56	HPV 58	HPV 59
HPV 6 / 11	141 (100%)	30 (68,18%)	17 (77,27%)	16 (66,67%)	23 (71,88%)	1 (100%)	17 (80,95%)	16 (61,54%)	5 (45,45%)	23 (56,1%)	10 (62,5%)
HPV 16	30 (21,28%)	44 (100%)	7 (31,82%)	6 (25%)	6 (18,75%)	0 (0%)	6 (28,57%)	9 (34,62%)	2 (18,18%)	16 (39,02%)	3 (18,75%)
HPV 18	17 (12,06%)	7 (15,91%)	22 (100%)	0 (0%)	2 (6,25%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (15,38%)	1 (9,09%)	4 (9,76%)	1 (6,25%)
HPV 31	16 (11,35%)	6 (13,64%)	0 (0%)	24 (100%)	3 (9,38%)	0 (0%)	3 (14,29%)	4 (15,38%)	1 (9,09%)	9 (21,95%)	1 (6,25%)
HPV 33	23 (16,31%)	6 (13,64%)	2 (9,09%)	3 (12,5%)	32 (100%)	0 (0%)	5 (23,81%)	5 (19,23%)	0 (0%)	3 (7,32%)	3 (18,75%)
HPV 39	1 (0,71%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (3,85%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
HPV 45	17 (12,06%)	6 (13,64%)	0 (0%)	3 (12,5%)	5 (15,63%)	0 (0%)	21 (100%)	2 (7,69%)	3 (27,27%)	7 (17,07%)	3 (18,75%)
HPV 52	16 (11,35%)	9 (20,45%)	4 (18,18%)	4 (16,67%)	5 (15,63%)	1 (100%)	2 (9,52%)	26 (100%)	1 (9,09%)	4 (9,76%)	3 (18,75%)
HPV 56	5 (3,55%)	2 (4,55%)	1 (4,55%)	1 (4,17%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (14,29%)	1 (3,85%)	11 (100%)	3 (7,32%)	1 (6,25%)
HPV 58	23 (16,31%)	16 (36,36%)	4 (18,18%)	9 (37,5%)	3 (9,38%)	0 (0%)	7 (33,33%)	4 (15,38%)	3 (27,27%)	41 (100%)	7 (43,75%)
HPV 59	10 (7,09%)	3 (6,82%)	1 (4,55%)	1 (4,17%)	3 (9,38%)	0 (0%)	3 (14,29%)	3 (11,54%)	1 (9,09%)	7 (17,07%)	16 (100%)
Total	141 (100%)	44 (100%)	22 (100%)	24 (100%)	32 (100%)	1 (100%)	21 (100%)	26 (100%)	11 (100%)	41 (100%)	16 (100%)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A análise das variáveis referentes a infecção como HIV demonstraram que o tempo de infecção pelo HIV e o tempo de TARV tiveram associação com a multiplicidade de subtipos de HPV encontrados em canal anal (Tabela 35). As correlações das demais variáveis relacionados com a infecção pelo HIV e histórico de IST não demonstraram significância estatística dentro do intervalo de confiança.

Tabela 35 — Presença de infecção única ou múltipla por HPV vs. tempo de infecção por HIV, tempo de TARV e VDRL

Variáveis	HPV		Total	Valor p
	Único	Múltiplo		
<i>Tempo HIV</i>				
Menos de 1 ano	10(13,88%)	28(24,56%)	38(20,32%)	<b>0,014</b>
1 a 5 anos	21(29,16%)	43(37,71%)	64(34,22%)	
5 a 10 anos	23(31,94%)	30(26,31%)	53(28,34%)	
Mais de 10 anos	18(25,00%)	11(9,64%)	29(5,88%)	
Total	72(100%)	114(100%)	187(100%)	
<i>Tempo TARV</i>				
Até 5 anos	32(43,83%)	70(61,94%)	102(54,83%)	<b>0,02</b>
Mais de 5 anos	26(36,11%)	31(27,43%)	57(30,64%)	
Mais de 10 anos	15(20,83%)	12(10,61%)	27(14,51%)	
Total	73(100%)	113(100%)	186(100%)	
<i>VDRL</i>				
Negativo	47(70,14%)	51(49,03%)	98(57,30%)	<b>0,01</b>
Positivo	20(29,85%)	53(50,96%)	73(44,44%)	
Total	67(100%)	104(100%)	171(100%)	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A tabela 36 mostra a análise da associação da infecção única ou múltipla por HPV por com algumas características sociodemográficas, tais como orientação sexual, raça, escolaridade, tabagismo, uso de drogas ilícitas, situação marital, número de parceiros e prática de sexo anal receptivo. Segundo os resultados apresentados, também não identificou-se nenhuma correlação significativa dentro do intervalo de confiança das análises de teste exato de Fisher e teste Qui-quadrado.

Tabela 36 — Perfil sociodemográfico por multi-infecção por HPV

Variáveis	Coinfecção HPV			Valor p
	Múltiplo	Única	Total	
<i>Orientação sexual</i>				
Assexual	1 (0,63%)	0 (0%)	1 (0,54%)	0,720
Bissexual	22 (13,75%)	2 (7,69%)	24 (12,9%)	
Heterossexual	40 (25%)	6 (23,08%)	46 (24,73%)	
Homossexual	97 (60,63%)	18 (69,23%)	115 (61,83%)	
Total	160 (100%)	26 (100%)	186 (100%)	
<i>Raça</i>				
Branco	84 (52,5%)	14 (53,85%)	98 (52,69%)	0,346
Negro	14 (8,75%)	0 (0%)	14 (7,53%)	
Pardo	62 (38,75%)	12 (46,15%)	74 (39,78%)	
Total	160 (100%)	26 (100%)	186 (100%)	
<i>Escolaridade</i>				
Ensino médio incompleto	35 (21,88%)	8 (30,77%)	43 (23,12%)	0,549
Ensino médio completo	63 (39,38%)	8 (30,77%)	71 (38,17%)	
Universitário	62 (38,75%)	10 (38,46%)	72 (38,71%)	
Total	160 (100%)	26 (100%)	186 (100%)	
<i>Tabagismo</i>				
Não	131 (82,91%)	20 (76,92%)	151 (82,07%)	0,422
Sim	27 (17,09%)	6 (23,08%)	33 (17,93%)	
Total	158 (100%)	26 (100%)	184 (100%)	
<i>Uso de Drogas ilícitas</i>				
Sim	26 (16,35%)	4 (15,38%)	30 (16,22%)	1
Não	133 (83,65%)	22 (84,62%)	155 (83,78%)	
Total	159 (100%)	26 (100%)	185 (100%)	
<i>Situação Marital</i>				
Casado	50 (31,25%)	9 (34,62%)	59 (31,72%)	0,732
Solteiro	110 (68,75%)	17 (65,38%)	127 (68,28%)	
Total	160 (100%)	26 (100%)	186 (100%)	
<i>Número de parceiros durante a vida</i>				
Até 15 parceiros	62 (38,75%)	14 (53,85%)	76 (40,86%)	0,146
Mais que 15 parceiros	98 (61,25%)	12 (46,15%)	110 (59,14%)	
Total	160 (100%)	26 (100%)	186 (100%)	
<i>Pratica sexo anal receptivo</i>				
Sim	123 (76,88%)	22 (84,62%)	145 (77,96%)	0,377
Não	37 (23,13%)	4 (15,38%)	41 (22,04%)	
Total	160 (100%)	26 (100%)	186 (100%)	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Já a expressão de E6 e E7, em relação à multi-infecção por HPV, está relacionada multi-infecção com  $p < 0,01$ , mostrando significância estatística entre a multi-infecção por HPV e a expressão de oncoproteínas.

Tabela 37 — Expressão de oncoproteína E6 e E7 vs. infecção por subtipo único ou múltiplo de HPV

E6/E7	HPV		Total	Valor p	RR
	Uni-infecção	Multi-infecção			
Negativo	57(79,16%)	41(35,96%)		<b>&lt;0,01</b>	3.41 (2.09, 5.57)
Positivo	15(20,80%)	73(64,03)			
Total	72(100%)	114(100%)	186 (100%)		

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

#### 4.4 Análise bivariada para fatores de risco associados a alterações citológicas:

Dezesseis pacientes apresentaram alterações citológicas durante as análises das citologias oncóticas em meio líquido, sendo encaminhados para exame de anoscopia de magnificação conforme descrito anteriormente. Na Tabela 14 é apresentado o cruzamento do serviço com as citologias alteradas, onde percebe-se que o percentual de pacientes do HUWC com citologias alteradas é superior ao percentual de pacientes com citologias alteradas atendidos na Unifor dentro do intervalo de confiança do teste qui-quadrado. O Risco Relativo encontrado para a variável serviço é 7,42, e como o intervalo de confiança do RR está entre 2,7 e 20,37, ou seja, não engloba o valor 1, pode-se afirmar com 5% de significância que os pacientes provenientes do HUWC têm 7,42 vezes mais risco de alterações citológicas do que os provenientes da Unifor.

Tabela 38 — Serviço versus frequência de alterações citológicas

Serviço	Citologias alteradas		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Não	Sim			
HUWC	40 (78,43%)	11 (21,57%)	51 (100%)	<b>&lt;0,001</b>	7,42 (2,7 - 20,37)
UNIFOR	167 (97,09%)	5 (2,91%)	172 (100%)		
Total	207 (92,83%)	16 (7,17%)	223 (100%)		

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

As medianas de idade para os pacientes com citologias alteradas foi de 39,5, enquanto a mediana de pacientes com citologia normal foi de 37. A análise da variável idade dentro do teste de Mann-Whitney concluiu dentro do intervalo de confiança que não existe

associação entre a idade do paciente e o desenvolvimento de alterações citológicas. O cruzamento das variáveis sociodemográficas identidade de gênero, orientação sexual, raça e escolaridade, tabagismo e uso de drogas ilícitas com as citologias alteradas também não mostraram associação estatisticamente significativa.

O cruzamento das variáveis situação marital, número de parceiros durante a vida, prática de sexo anal receptivo e tempo de HIV com alterações citológicas (Tabela 39), constatou que nenhuma dessas variáveis foi estatisticamente significativa. Apesar disso, destaca-se que as categorias “até 5 parceiros durante a vida” tiveram percentual de alterações citológicas maior do que aqueles com mais parceiros. Também aqueles que disseram ter HIV há mais de 10 anos possuem maior percentual de alterações citológicas do que os com menor tempo (15,15%), ainda que fora do intervalo de confiança.

Tabela 39 — Situação Marital, Número de parceiros durante a vida, Prática de sexo anal receptivo e Tempo de HIV versus alterações citológicas

Variáveis	Alterações citológicas		Total	Valor p
	Não	Sim		
<i>Situação Marital</i>				
Casado, morando junto	62 (88,57%)	8 (11,43%)	70 (100%)	0,066
Parceiro fixo mas não mora junto	41 (100%)	0 (0%)	41 (100%)	
Solteiro	104 (92,86%)	8 (7,14%)	112 (100%)	
Total	207 (92,83%)	16 (7,17%)	223 (100%)	
<i>Número de parceiros durante a vida</i>				
Até 5	28 (82,35%)	6 (17,65%)	34 (100%)	0,230
6 a 15	58 (96,67%)	2 (3,33%)	60 (100%)	
16 a 30	47 (92,16%)	4 (7,84%)	51 (100%)	
31 a 50	28 (93,33%)	2 (6,67%)	30 (100%)	
51 a 100	28 (96,55%)	1 (3,45%)	29 (100%)	
Mais que 100	18 (94,74%)	1 (5,26%)	19 (100%)	
Total	207 (92,83%)	16 (7,17%)	223 (100%)	
<i>Prática sexo anal receptivo</i>				
Sim	158 (91,86%)	14 (8,14%)	172 (100%)	0,536
Não	49 (96,08%)	2 (3,92%)	51 (100%)	
Total	207 (92,83%)	16 (7,17%)	223 (100%)	
<i>Tempo HIV</i>				
menos 1 ano	43 (97,73%)	1 (2,27%)	44 (100%)	0,151
1 a 5 anos	75 (94,94%)	4 (5,06%)	79 (100%)	
5 a 10 anos	61 (91,04%)	6 (8,96%)	67 (100%)	
mais de 10 anos	28 (84,85%)	5 (15,15%)	33 (100%)	
Total	207 (92,83%)	16 (7,17%)	223 (100%)	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A variável tempo de TARV apresenta valores p dentro do intervalo de confiança, possibilitando o cálculo do risco relativo a fim de quantificar essa associação. Dessa forma, a categoria “Mais de 10 anos” é estatisticamente significativa para o desenvolvimento de alterações citológicas — o intervalo de confiança do RR não engloba o valor 1 —, assim, com 95% de confiança, pode-se dizer que, quem tem tempo TARV maior que 10 anos, tem 3,03 vezes mais risco de alterações citológicas do que quem tem menos de 10 anos. As demais categorias da variável TARV não foram estatisticamente significantes.

Tabela 40 — Variáveis clínicas relacionadas ao HIV vs. Alterações citológicas

Variáveis	Alterações citológicas		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Não	Sim			
<i>Tempo TARV</i>					
1-5 anos	119 (95,97%)	5 (4,03%)	124 (100%)	<b>0,039</b>	0,36 (0,13 - 1)
5-10 anos	63 (91,3%)	6 (8,7%)	69 (100%)		1,33 (0,5 - 3,51)
Mais de 10 anos	24 (82,76%)	5 (17,24%)	29 (100%)		3,03 (1,13 - 8,08)
Total	206 (92,79%)	16 (7,21%)	222 (100%)		
<i>Timidina /análogo</i>					
Não	187 (92,12%)	16 (7,88%)	203 (100%)	0,372	-
Sim	20 (100%)	0 (0%)	20 (100%)		-
Total	207 (92,83%)	16 (7,17%)	223 (100%)		
<i>CD4</i>					
=<350	33 (97,06%)	1 (2,94%)	34 (100%)	0,477	-
Total	205 (92,76%)	16 (7,24%)	221 (100%)		
<i>CD4 mais baixo</i>					
=<350	34 (97,14%)	1 (2,86%)	35 (100%)	0,478	-
>350	171 (91,94%)	15 (8,06%)	186 (100%)		-
Total	205 (92,76%)	16 (7,24%)	221 (100%)		
<i>Carga viral</i>					
<50	7 (100%)	0 (0%)	7 (100%)	1	-
>51	16 (94,12%)	1 (5,88%)	17 (100%)		-
Indetectável	183 (92,42%)	15 (7,58%)	198 (100%)		-
Total	206 (92,79%)	16 (7,21%)	222 (100%)		

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

Analisando o cruzamento do histórico de IST dos pacientes com alterações citológicas, não há associação entre história de sífilis e alteração citológica. Também não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre as variáveis história de clamídia, história de herpesvírus, história de câncer genital, história de neoplasia, VDRL e sorologia de



Hepatite C com citologias alteradas. A Sorologia para Hepatite B foi a única variável que apresentou associação, com valor p menor que 5%, com RR de 0,27 para alterações citológicas.

Tabela 41 — Histórico de doenças versus alterações citológicas

Variáveis	Alterações citológicas		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	Não	Sim			
<i>História de sífilis</i>					
Não	97 (92,38%)	8 (7,62%)	105 (100%)	0,808	-
Sim	110 (93,22%)	8 (6,78%)	118 (100%)		-
Total	207 (92,83%)	16 (7,17%)	223 (100%)		
<i>História de Clamídia</i>					
Não	197 (93,81%)	13 (6,19%)	210 (100%)	1	-
Sim	7 (100%)	0 (0%)	7 (100%)		-
Total	204 (94,01%)	13 (5,99%)	217 (100%)		
<i>História de Herpesvírus</i>					
Não	187 (92,57%)	15 (7,43%)	202 (100%)	0,605	-
Sim	14 (100%)	0 (0%)	14 (100%)		-
Total	201 (93,06%)	15 (6,94%)	216 (100%)		
<i>Câncer genital</i>					
Não	201 (92,63%)	16 (7,37%)	217 (100%)	1	-
Sim	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)		-
Total	203 (92,69%)	16 (7,31%)	219 (100%)		
<i>Neoplasia</i>					
Não	206 (92,79%)	16 (7,21%)	222 (100%)	1	-
Sim, fez os dois	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)		-
Total	207 (92,83%)	16 (7,17%)	223 (100%)		
<i>VDRL</i>					
Negativo	116 (92,06%)	10 (7,94%)	126 (100%)	0,132	-
Positivo	79 (97,53%)	2 (2,47%)	81 (100%)		-
Total	195 (94,2%)	12 (5,8%)	207 (100%)		
<i>Sorologia Hep C</i>					
Negativo	177 (93,16%)	13 (6,84%)	190 (100%)	0,607	-
Positivo	17 (100%)	0 (0%)	17 (100%)		-
Total	194 (93,72%)	13 (6,28%)	207 (100%)		
<i>Sorologia Hep B</i>					
Negativo e vacinado	159 (95,78%)	7 (4,22%)	166 (100%)	<b>0,027</b>	0,27 (0,1 - 0,75)
Negativo e não vacinado	27 (84,38%)	5 (15,63%)	32 (100%)		3,36 (1,17 - 9,62)
Positivo	5 (83,33%)	1 (16,67%)	6 (100%)		2,75 (0,42 - 17,87)
Total	191 (93,63%)	13 (6,37%)	204 (100%)		

\*(Nota: Para a realização do teste as categorias “Sim, não tratada” e “Sim, em tratamento/Tratada” da variável História de sífilis foram agrupadas na categoria “sim”.)

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

Nas análises bivariadas, nenhum tipo específico de HPV parece ter associação com a incidência de citologias alteradas. Agrupando-se os tipos de HPV nos grupos de “alto risco” e “baixo risco”, 74,57% daqueles com citologias normais possuíam HPV de alto risco e 84,62% daqueles com citologias alteradas tiveram HPV de alto risco. A análise descritiva mostra que os voluntários com citologias alteradas apresentavam maior incidência de HPV de alto risco, porém, o valor p do teste de significância, 0,525, não demonstra intervalo de confiança para concluirmos que há associação entre subtipos de HPV de alto risco e alterações citológicas. A análise da associação da presença de alterações citológicas com infecção por múltiplos tipos de HPV também não mostrou significância estatística na amostra:

Tabela 42 — Alterações citológicas versus infecção por múltiplos tipos de HPV

HPV múltiplo	Alterações citológicas		Total	Valor p
	Não	Sim		
Múltiplo	148 (92,5%)	12 (7,5%)	160 (100%)	0,698
Único	25 (96,15%)	1 (3,85%)	26 (100%)	
Total	173 (93,01%)	13 (6,99%)	186 (100%)	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Com relação ao cruzamento da expressão das oncoproteínas E6/E7 com as citologias alteradas, a análise descritiva mostra maior incidência no grupo com expressão positiva mas o valor p obtido foi maior que o nível de significância adotado de 5%, o que pode ser explicado pela baixa incidência de lesões encontradas.

#### 4.5 Cruzamentos das variáveis entre os serviços onde o estudo foi conduzido

Como foi observado que o serviço apresentou relação significativa com alterações citológicas e com o HPV de alto risco, foi feita a verificação das variáveis que caracterizam os serviços a fim de averiguar alguma característica dos pacientes da UNIFOR e HUWC que possa estar causando esse maior risco de alterações citológicas para o serviço do HUWC.

A tabela 36 mostra que a idade mediana daqueles do hospital HUWC é 39 anos, um pouco superior àqueles da UNIFOR, cuja idade mediana é 36,5 anos, porém, como o teste de significância resultou valor p 0,361, concluiu-se que não existe diferença na idade dos pacientes em cada serviço.

Tabela 43 — Serviço por idade dos pacientes

Idade	Serviço		Total	Valor p
	HUWC	UNIFOR		
Mediana	39	36,5	37	0,361
Desvio interquartilico	14	16	15	
Mínimo	21	18	18	
Máximo	65	120	120	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na Tabela 44, a raça do paciente foi a única variável que apresentou significância estatística ( $p < 0,001$ ). Brancos têm 3,7 vezes mais chances de serem pacientes da UNIFOR. Negros tem 2,88 vezes mais chances de serem provenientes do HUWC; pardos tem 2,52 vezes mais chances de serem do HUWC.

Tabela 44 — Serviço de acordo com as variáveis Identidade de gênero, Orientação sexual, Raça e Escolaridade

Variáveis	Serviço		Total	Valor p	RC (IC 95%)
	HUWC	UNIFOR			
<i>Identidade de gênero</i>					
Agênero	0 (0%)	1 (0,58%)	1 (0,45%)	0,314	
Homem cis	39 (76,47%)	146 (84,88%)	185 (82,96%)		
Mulher cis	11 (21,57%)	20 (11,63%)	31 (13,9%)		
Mulher trans	1 (1,96%)	5 (2,91%)	6 (2,69%)		
Total	51 (100%)	172 (100%)	223 (100%)		
<i>Orientação sexual</i>					
Assexual	0 (0%)	1 (0,58%)	1 (0,45%)	0,513	
Bissexual	4 (7,84%)	25 (14,53%)	29 (13%)		
Heterossexual	16 (31,37%)	43 (25%)	59 (26,46%)		
Homossexual	31 (60,78%)	103 (59,88%)	134 (60,09%)		
Total Geral	51 (100%)	172 (100%)	223 (100%)		
<i>Raça</i>					
Branco	15 (29,41%)	104 (60,47%)	119 (53,36%)	<b>&lt;0,001</b>	0,27 (0,14 - 0,54)
Negro	7 (13,73%)	9 (5,23%)	16 (7,17%)		2,88 (1,02 - 8,17)
Pardo	29 (56,86%)	59 (34,3%)	88 (39,46%)		2,52 (1,33 - 4,78)
Total	51 (100%)	172 (100%)	223 (100%)		
<i>Escolaridade</i>					
Ensino médio incompleto	9 (17,65%)	43 (25%)	52 (23,32%)	0,179	
Ensino médio completo	25 (49,02%)	60 (34,88%)	85 (38,12%)		
Universitário	17 (33,33%)	69 (40,12%)	86 (38,57%)		
Total	51 (100%)	172 (100%)	223 (100%)		

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A tabela 45 mostra que não existe diferença estatisticamente significativa relativa ao tabagismo e ao uso de drogas ilícitas entre os dois serviços. No entanto, através do cruzamento dos tipos de drogas utilizadas pelos pacientes que fazem uso de drogas ilícitas com o serviço, percebe-se que existe associação estatisticamente significativa entre os pacientes que afirmam usar “outros tipos de drogas” com o serviço, uma vez que o valor p resultante do teste foi menor que o nível de significância adotado de 5%. Como não havia paciente algum que usasse outro tipo de droga no serviço UNIFOR, não foi possível o cálculo da razão de chances.

Tabela 45 — Serviço de acordo com tabagismo e uso de drogas ilícitas

Variáveis	Serviço		Total	Valor p
	HUWC	UNIFOR		
<i>Tabagismo</i>				
Não	44 (88%)	139 (81,29%)	183 (82,81%)	0,268
Sim	6 (12%)	32 (18,71%)	38 (17,19%)	
Total	50 (100%)	171 (100%)	221 (100%)	
<i>Uso de Drogas ilícitas</i>				
Sim	7 (14%)	27 (15,7%)	34 (15,32%)	0,769
Não	43 (86%)	145 (84,3%)	188 (84,68%)	
Total	50 (100%)	172 (100%)	222 (100%)	
<i>Tipo de droga ilícita</i>				
Maconha	4 (57,14%)	19 (70,37%)	23 (67,65%)	0,609
Cocaína	2 (28,57%)	6 (22,22%)	8 (23,53%)	1
Crack	2 (28,57%)	3 (11,11%)	5 (14,71%)	0,322
Heroína	1 (14,29%)	0 (0%)	1 (2,94%)	0,229
Ecstasy	1 (14,29%)	1 (3,7%)	2 (5,88%)	0,406
LSD	1 (14,29%)	0 (0%)	1 (2,94%)	0,229
Outro	3 (42,86%)	0 (0%)	3 (8,82%)	<b>0,011</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Da análise da Tabela 46, onde se analisa a variável serviço, de acordo com situação marital e práticas sexuais dos voluntários, evidencia-se que existe relação estatisticamente significativa entre a situação marital e o serviço, pois o valor p resultante do teste foi menor que 0,05. O cálculo da razão de chances mostra que os pacientes casados têm 2,71 vezes mais chances de serem do HUWC do que da UNIFOR.

Também foi constatada associação entre o tempo de HIV e o serviço (valor p < 0,05). De acordo com o cálculo da razão de chances pacientes com menos de 5 anos de HIV, tem 2,86 ( $1/0,35=2,86$ ) vezes mais chances de serem da UNIFOR do que do HUWC, e pacientes com mais de 10 anos de HIV tem 4,17 vezes mais chances de serem do HUWC do que da

UNIFOR. A razão de chances para a categoria “5 a 10 anos” não é significativa devido ao intervalo de confiança da mesma englobar o valor 1.

As variáveis número de parceiros durante a vida e prática de sexo anal receptivo, não apresentaram associação estatisticamente significativa com o serviço, uma vez que ambos valores p foram maiores que o nível de significância adotado de 5%.

Tabela 46 — Serviço de acordo com situação marital e práticas sexuais

Variáveis	Serviço		Total	Valor p	RC (IC 95%)
	HUWC	UNIFOR			
<i>Situação Marital</i>					
Casado	25 (49,02%)	45 (26,16%)	70 (31,39%)	<b>0,002</b>	2,71 (1,42 - 5,18)
Solteiro	26 (50,98%)	127 (73,84%)	153 (68,61%)		
Total	51 (100%)	172 (100%)	223 (100%)		
<i>Número de parceiros durante a vida</i>					
<=5	13 (25,49%)	21 (12,21%)	34 (15,25%)	0,215	
6 a 15	14 (27,45%)	46 (26,74%)	60 (26,91%)		
16 a 30	11 (21,57%)	40 (23,26%)	51 (22,87%)		
31 a 50	7 (13,73%)	23 (13,37%)	30 (13,45%)		
51 a 100	4 (7,84%)	25 (14,53%)	29 (13%)		
>100	2 (3,92%)	17 (9,88%)	19 (8,52%)		
Total	51 (100%)	172 (100%)	223 (100%)		
<i>Pratica sexo anal receptivo</i>					
Sim	39 (76,47%)	133 (77,33%)	172 (77,13%)	0,898	
Não	12 (23,53%)	39 (22,67%)	51 (22,87%)		
Total	51 (100%)	172 (100%)	223 (100%)		
<i>Tempo HIV</i>					
Menos de 5 anos	18 (35,29%)	105 (61,05%)	123 (55,16%)	<b>&lt;0,001</b>	0,35 (0,18 - 0,67)
5 a 10 anos	17 (33,33%)	50 (29,07%)	67 (30,04%)		
Mais de 10 anos	16 (31,37%)	17 (9,88%)	33 (14,8%)		
Total	51 (100%)	172 (100%)	223 (100%)		

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A Tabela 47 cruza, entre os serviços, as variáveis esquema de TARV, tempo de TARV, Timidina, dosagem de CD4, dosagem de CD4 mais baixo e carga viral. Observou-se que, dentre as variáveis citadas, a única que apresentou associação estatisticamente significativa com o serviço foi o tempo de TARV. No total dos pacientes do HUWC, 72% tinham menos de 10 anos de TARV, enquanto na UNIFOR esse percentual sobe para 91,28% dos pacientes desse

serviço. Considerando-se aqueles com mais de 10 anos de TARV, o HUWC possui maior proporção (28%) comparado à UNIFOR, com 8,72%. Analisando os resultados da razão de chances, os pacientes com tempo de TARV maior que 10 anos tem 4,07 vezes mais chances de serem do HUWC do que da UNIFOR.

Tabela 47 — Serviço de acordo com TARV, tempo TARV, Timidina, CD4, CD4 mais baixo, e carga viral

Variáveis	Serviço		Total	Valor p	RC (IC 95%)
	HUWC	UNIFOR			
<i>TARV</i>					
Inibidor de transcriptase reversa não-nucleotídeo	1 (2%)	0 (0%)	1 (0,45%)	0,226	
Os dois/outro esquema	49 (98%)	171 (99,42%)	220 (99,1%)		
Total	50 (100%)	172 (100%)	222 (100%)		
<i>Tempo TARV</i>					
<10 anos	36 (72%)	157 (91,28%)	193 (86,94%)	<b>&lt;0,001</b>	4,07 (1,8 - 9,18)
Mais de 10 anos	14 (28%)	15 (8,72%)	29 (13,06%)		
Total	50 (100%)	172 (100%)	222 (100%)		
<i>Timidina/análogo</i>					
Não	43 (84,31%)	160 (93,02%)	203 (91,03%)	0,056	
Sim	8 (15,69%)	12 (6,98%)	20 (8,97%)		
Total	51 (100%)	172 (100%)	223 (100%)		
<i>CD4</i>					
≤350	9 (18%)	25 (14,62%)	34 (15,38%)	0,560	
>350	41 (82%)	146 (85,38%)	187 (84,62%)		
Total	50 (100%)	171 (100%)	221 (100%)		
<i>CD4 mais baixo</i>					
≤350	7 (14%)	28 (16,37%)	35 (15,84%)	0,686	
>350	43 (86%)	143 (83,63%)	186 (84,16%)		
Total	50 (100%)	171 (100%)	221 (100%)		
<i>Carga viral</i>					
<50	1 (2%)	6 (3,49%)	7 (3,15%)	1	
>51	3 (6%)	14 (8,14%)	17 (7,66%)		
Indetectável	46 (92%)	152 (88,37%)	198 (89,19%)		
Total	50 (100%)	172 (100%)	222 (100%)		

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Observando o cruzamento do serviço com o histórico de IST (Tabela 47), nota-se que houve significância estatística com as variáveis VDRL e sorologia para hepatite B. Dos valores da razão de chances, observa-se que pacientes com VDRL negativo tem 4,44 vezes mais chances de serem do HUWC do que da UNIFOR.

Tabela 48 — Serviço de acordo com histórico de infecções sexualmente transmissíveis

Variáveis	Serviço		Total	Valor p	RC (IC 95%)
	HUWC	UNIFOR			
<i>História de sífilis</i>					
Não	22 (43,14%)	83 (48,26%)	105 (47,09%)	0,520	
Sim	29 (56,86%)	89 (51,74%)	118 (52,91%)		
Total	51 (100%)	172 (100%)	223 (100%)		
<i>História de Chlamydia</i>					
Não	44 (97,78%)	166 (96,51%)	210 (96,77%)	1	
Sim	1 (2,22%)	6 (3,49%)	7 (3,23%)		
Total	45 (100%)	172 (100%)	217 (100%)		
<i>História de Herpes vírus</i>					
Não	40 (88,89%)	162 (94,74%)	202 (93,52%)	0,175	
Sim	5 (11,11%)	9 (5,26%)	14 (6,48%)		
Total	45 (100%)	171 (100%)	216 (100%)		
<i>Câncer genital</i>					
Não	50 (98,04%)	167 (99,4%)	217 (99,09%)	0,412	
Sim	1 (1,96%)	1 (0,6%)	2 (0,91%)		
Total	51 (100%)	168 (100%)	219 (100%)		
<i>Neoplasia</i>					
Não	50 (98,04%)	172 (100%)	222 (99,55%)	0,229	
Sim, fez os dois	1 (1,96%)	0 (0%)	1 (0,45%)		
Total	51 (100%)	172 (100%)	223 (100%)		
<i>VDRL</i>					
Negativo	33 (84,62%)	93 (55,36%)	126 (60,87%)	<0,001	4,44 (1,76 - 11,15)
Positivo	6 (15,38%)	75 (44,64%)	81 (39,13%)		
Total	39 (100%)	168 (100%)	207 (100%)		
<i>Sorologia Hep C</i>					
Negativo	41 (97,62%)	149 (90,3%)	190 (91,79%)	0,205	
Positivo	1 (2,38%)	16 (9,7%)	17 (8,21%)		
Total	42 (100%)	165 (100%)	207 (100%)		
<i>Sorologia Hep B</i>					
Negativo e vacinado	19 (46,34%)	147 (90,18%)	166 (81,37%)	<0,001	0,09 (0,04 - 0,21)
Negativo e não vacinado	21 (51,22%)	11 (6,75%)	32 (15,69%)		
Positivo	1 (2,44%)	5 (3,07%)	6 (2,94%)		
Total	41 (100%)	163 (100%)	204 (100%)		

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Com relação à sorologia para hepatite B, vemos que: (a) Pacientes “Negativo e vacinado” tem 11,11 (1/0,09=11,11) vezes mais chances de serem da UNIFOR do que do HUWC; (b) Pacientes “Negativo e não vacinado” tem 14,51 vezes mais chances de serem do HUWC do que da UNIFOR; (c) A categoria “Positivo” não é significativa pelo fato de o intervalo de confiança da razão de chances englobar o valor 1.

Conforme os resultados da tabela 49, que avalia a distribuição de tipos de HPV entre os serviços, 25,95% dos pacientes cujo serviço fora prestado pela UNIFOR tiveram HPV 16, contra apenas 6,67% de pacientes do HUWC ( $p < 0,05$ ). O cálculo de razão de risco foi de 4,91 para o serviço UNIFOR. O tipo 52 também foi significativo: no total, 15,82% daqueles do serviço UNIFOR tiveram HPV 52, enquanto esse percentual para aqueles do HUWC foi de 2,22%. O valor p obtido é  $< 0,05$ , permitindo cálculo de RR de 8,27 para o serviço UNIFOR.

Tabela 49 — Serviço vs tipagem HPV

HPV tipagem	Serviço		Total	Valor p	RR (IC 95%)
	HUWC (N=45)	UNIFOR (N=158)			
HPV 6	33 (73,33%)	108 (68,35%)	141 (69,46%)	0,522	0,79 (0,37 - 1,65)
HPV 11	32 (71,11%)	108 (68,35%)	140 (68,97%)	0,724	0,88 (0,42 - 1,81)
HPV 16	3 (6,67%)	41 (25,95%)	44 (21,67%)	<b>0,006</b>	4,91 (1,44 - 16,69)
HPV 18	3 (6,67%)	19 (12,03%)	22 (10,84%)	0,419	1,91 (0,54 - 6,78)
HPV 31	3 (6,67%)	21 (13,29%)	24 (11,82%)	0,225	2,15 (0,61 - 7,55)
HPV 33	7 (15,56%)	25 (15,82%)	32 (15,76%)	0,965	1,02 (0,41 - 2,54)
HPV 39	0 (0%)	1 (0,63%)	1 (0,49%)	1	-
HPV 45	1 (2,22%)	20 (12,66%)	21 (10,34%)	0,051	6,38 (0,83 - 48,89)
HPV 52	1 (2,22%)	25 (15,82%)	26 (12,81%)	<b>0,016</b>	8,27 (1,09 - 62,83)
HPV 56	2 (4,44%)	9 (5,7%)	11 (5,42%)	1	1,3 (0,27 - 6,24)
HPV 58	6 (13,33%)	35 (22,15%)	41 (20,2%)	0,194	1,85 (0,72 - 4,73)
HPV 59	5 (11,11%)	11 (6,96%)	16 (7,88%)	0,356	0,6 (0,2 - 1,82)
Negativo	4 (8,89%)	7 (4,43%)	11 (5,42%)	0,266	0,48 (0,13 - 1,7)
Tipo não identificado	2 (4,44%)	4 (2,53%)	6 (2,96%)	0,616	0,56 (0,1 - 3,15)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

De acordo com os resultados da Tabela 49, não existe associação estatisticamente significativa entre as proteínas E6/E7 com o serviço, uma vez que o valor p obtido é maior que 0,05.



Tabela 50 — Serviço de acordo com E6/E7

E6/E7	Serviço		Total	Valor p
	HUWC	UNIFOR		
Negativo	33 (64,71%)	96 (55,81%)	129 (57,85%)	0,259
Positivo	18 (35,29%)	76 (44,19%)	94 (42,15%)	
Total	51 (100%)	172 (100%)	223 (100%)	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

O Quadro 1 resume as variáveis e as características diferente entre os grupos.

Quadro 1 — Características significantes dos grupos HUWC e UNIFOR

Variável	HUWC	UNIFOR
<i>Raça</i>	Mais pacientes de raça Parda e Negra	Mais pacientes de raça Branca
<i>Situação Marital</i>	Mais pacientes casados	Mais pacientes solteiros
<i>Tempo HIV</i>	Mais pacientes com mais de 10 anos de HIV	Mais pacientes com menos que 5 anos de HIV
<i>Tempo TARV</i>	Mais casos com mais de 10 anos de TARV	Mais casos com menos de 10 anos de TARV
<i>VDRL</i>	Mais casos negativos	Mais casos positivos
<i>Sorologia Hep. B</i>	Mais casos negativo e NÃO vacinado	Mais casos negativo e Vacinado

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

## 5. DISCUSSÃO

Estudos prévios indicam que a relação entre a coinfeção HPV e HIV está associada ao aumento potencial de desenvolvimento de lesões displásicas e neoplásicas no canal anal (DONADIO; RIECHELMANN, 2020; LACEY, 2019; PALEFSKY, 2011). Embora seja esperado que a maioria dos indivíduos sexualmente ativos tenham contato com pelo menos um tipo de HPV ao longo da vida, os pacientes que convivem com HIV costumam ter maior exposição ao HPV e a mais tipos de HPV por apresentarem comportamentos associados ao risco para a infecção (LIN, 2018).

A prevalência da coinfeção por HIV e HPV varia de acordo com diversos fatores, como localização geográfica, idade e comportamentos de risco. Palefsky *et al.* (2001), em um estudo conduzido em São Francisco (EUA), encontraram uma incidência de HPV em mulheres infectadas por HIV de 76% contra uma incidência de 42% em mulheres sem infecção por HIV. O mesmo estudo também correlacionou a infecção por tipos de HPV de alto risco com a infecção por HIV e a baixa contagem de CD4. A amostra do presente estudo, um perfil epidemiológico de fatores de risco associados ao câncer da região anal, em especial a presença de HPV na região anal de 223 voluntários convivendo com HIV em Fortaleza, mostra uma alta prevalência de coinfeção por HPV em (94,6%). A incidência de HPV de alto risco foi de 68,96% da amostra total, 75,97% se considerados apenas os casos positivos de infecção por HPV. Já a incidência da expressão das oncoproteínas E6 e E7 foi de 48,95% nos voluntários positivos para HPV. Os pacientes com multi-infecção por HPV representam 61,29% da amostra de positivos para HPV (114), todos eles apresentam algum tipo de HPV de alto risco. O perfil de multi-infecção mais comum foi a associação de HPV 6/11 com um tipo de alto risco (42,10% da amostra total). O HPV 16 foi o mais encontrado nos casos de multi-infecção (34,21%). O número de voluntários com alterações citológicas, porém, foi de 7,88% dos voluntários, onde a HRA não demonstrou nenhuma HSIL.

Guimarães *et al.* (2011) conduziram um estudo em 445 homens convivendo com HIV, e encontraram uma prevalência de 65,6% para HPV em canal anal. Destes, 40,7% eram tipos de HPV de alto risco, sendo o tipo mais comum o HPV 16 (22,3%). 44,9% dos voluntários tinham infecção por múltiplos tipos de HPV; 30,8% com mais de três tipos. Em sua amostra, Guimarães *et al.* (2011) tinha média de idade próxima a deste estudo, visto que a forma de captação dos pacientes foi semelhante, mas apenas 45,3% relatavam prática de sexo anal receptivo. Em 2018, um estudo com metodologia semelhante àquele apresentado, realizado no

estado do Espírito Santo, em uma amostra de pessoas vivendo com HIV de homens e mulheres, Boldrini *et al.* (2018) avaliaram 143 mulheres e 80 homens e identificaram uma prevalência da infecção por HPV menor do que a encontrada na presente amostra (68,6 % x 94,58%) e maior de alterações na citologia anal (25,5% x 7,88%).

Méndez-Martínez *et al.* (2014), em uma amostra de 324 HSH com infecção por HIV, encontrou uma positividade de 86% para coinfeção por HPV em HSH infectados com HIV. Destes, 27,5% foram positivos para tipo 16, 8,6% para tipo 18, 36% para tipos 16 e 18 e 64% para outros tipos de HPV. A média de idade do grupo estudado foi de 39 anos, semelhante à média de idade apresentada pelos voluntários do presente estudo, assim como tempo de diagnóstico de HIV, escolaridade, uso de TARV e controle de carga viral. Porém, o grupo de pacientes negativos para HPV apresentaram associação com idade e supressão de carga viral dentro do intervalo de confiança, o que não aconteceu no presente estudo apesar das análises descritivas apontarem nessa direção; o que pode dever-se à menor amostragem do grupo de voluntários sem infecção por HPV. Na análise das multi-infecções, há uma maior prevalência de coinfeção entre HPV 16 e 18 do que neste presente estudo; além de maior número de infecções por quatro tipos ou mais de HPV.

Nowak *et al.* (2020), em um estudo com 366 HSH onde 89% tinham menos de 30 anos e 60% eram PVHIV, encontraram uma positividade de 92% de positividade para infecção por HPV, e 74% positivos para HPV de alto risco. Quanto à multi-infecção por HPV, a maior parte dos voluntários apresentavam infecção concomitante por apenas 1 tipo de HPV de alto risco, o que também se demonstrou na presente amostra.

Em relação à comparação da análise descritiva da expressão de E6/E7, um estudo tailandês com amostra de 246 voluntários, onde 123 são PVHIV, mostrou prevalência de 56,1% para infecção por HPV de alto risco e expressão de E6/E7 de 49,2% em HSH positivos para HIV (PHANUPAK *et al.*, 2013). A incidência de expressão de oncoproteínas E6 e E7, na presente amostra, foi de 48,95% em uma população de pacientes HIV positivos. Porém, no estudo de Phanupak *et al.*, o número de alterações citológicas foi maior do que o presente estudo apesar da média de idade ao recrutamento ter sido de aproximadamente 29 anos; por outro lado, a amostra continha uma porcentagem maior de pacientes com carga viral detectável.

Durante a análise da amostra, verificou-se uma maior prevalência de infecção por HPV de alto risco em pacientes oriundos do serviço secundário vinculado à UNIFOR (78,91% dos pacientes), mostrando que esta variável apresenta risco relativo (RR) de 1,28 em relação ao segundo grupo estudado ( $p=0,025$ ). A incidência de HPV de alto risco também apresentou associação significativa com prática de sexo anal receptivo, (RR = 1,37 com  $p=0,005$ ), VDRL

positivo (RR = 1,25 com  $p=0,011$ ), sorologia positiva para hepatite C (RR = 1,38 com  $p=0,008$ ), tempo de HIV menor do que 5 anos (RR = 1,2 com  $p=0,022$ ), uso de TARV com inibidor de transcriptase reversa não-nucleosídeo (RR = 1,31 com  $p=0,021$ ). Outros fatores associados em estudos semelhantes como idade, número de parceiros, contagem de CD4 e carga viral não apresentaram associação com significância estatística com fatores de risco ou protetivos para infecção por HPV de alto risco. Há também a demonstração de que os subtipos de HPV de alto risco se correlacionam com a expressão das oncoproteínas E6 e E7 (Tabelas 24 e 25), especialmente os subtipos de HPV 16, 33, 45 e não identificados. A amostra do presente estudo estabelece que a infecção por HPV de alto risco está relacionada com RR de 1,57 para expressão das oncoproteínas E6 e E7, com  $p$  menor do que 0,001. Também há relação dentro do intervalo de confiança entre pluri-infecção por HPV e expressão das oncoproteínas E6 e E7, com RR de 3,41 para os casos de multi-infecção.

Modelos animais sugerem que a oncoproteína E7 atua como agente carcinogênico na mucosa de canal anal, papel que pode ser amplificado na presença da oncoproteína E6 (THOMAS *et al.*, 2011). Em metanálise recente, Clarke *et al.* (2022) demonstram que a sensibilidade e especificidade de mRNA E6/E7 específico para HR HPV foi de 74,2%(95% IC, 69-79%) e 64,3% (95% IC, 58-70%). Nos pacientes positivos para mRNA E6/E7, o risco de lesão intraepitelial anal foi de 49% dentro de um intervalo de confiança de 95%, e de 16% (IC 95%) para pacientes negativos. Estudo de Phanupak *et al.* (2013) também aponta que os marcadores E6/E7 se expressam mais em pacientes com lesão intraepitelial anal presente ou futura, apontando-os como sensíveis para a predição de pacientes com lesão intraepitelial anal no seguimento desses pacientes e em associação com a citologia oncótica. Estudos de seguimento de pacientes que apresentaram expressão positiva de oncoproteína E6 e E7 apontam para uma eventual tendência desses pacientes em desenvolver lesão intraepitelial anal ao longo dos anos (PHANUPAK, 2013; CLARKE *et al.*, 2019). O presente estudo, por limitações inerentes aos serviços envolvidos, não realizou anuscopias de magnificação em todos os pacientes positivos para E6/E7; mas um desdobramento do presente estudo, em um novo projeto já aprovado em Comitê de Ética e Pesquisa, avaliará esses pacientes com positividade por HPV e/ou positividade para E6/E7 através de anuscopias de magnificação após um intervalo de pelo menos 48 meses

A incidência de alterações nas citologias oncóticas da casuística estudada foi baixa, totalizando apenas 7,88% do total dos casos. Desses, a maioria foi encontrada no serviço do Hospital Universitário Walter Cantídio, com risco relativo de 7,42 com intervalo de confiança menor do que 0,001. Avaliando-se a celularidade das amostras recolhidas para citologia para

averiguar uma possível falha de coleta no grupo de pacientes da UNIFOR, observou-se que as amostras apresentavam celularidade descrita como adequada, bem como os voluntários vinculados ao HUWC. Houve também uma associação de aumento de risco relativo de alterações citológicas em canal anal com o tempo de uso de TARV acima de 10 anos (RR = 3,03 com  $p=0,039$ ); enquanto o status vacinal positivo para Hepatite B ficou com RR menor que 1 (RR=0,27 com  $p=0,02$ ). Não foram encontradas associações significativas com uso de timidina ou análogo, carga viral e dosagem de CD4. Não foi encontrada também associação entre a história de sífilis (VDRL) com citologias alteradas, dado que é corroborado em outros estudos (NELSON; BENSON, 2017).

Como a variável Serviço de Origem consistentemente mostrou significância estatística para a presença de alterações citológicas — mesmo apesar do baixo número de casos encontrados —, fez-se uma análise cruzada das variáveis avaliadas entre os dois serviços; verificou-se que a idade média dos voluntários de ambos os serviços é semelhante (valor  $p$  acima de 0,05). Entre os fatores identitários, apenas o fator raça demonstrou significância: o serviço do HUWC mostrou maior prevalência de negros e pardos com significância estatística, bem como situação marital mostrando número maior de casados. Os voluntários do HUWC também apresentam maior tempo médio de convívio com o HIV (maior percentual de pacientes com mais de 10 anos de infecção), maior tempo de uso de TARV, bem como menor percentual de pacientes vacinados para hepatite B, já delineado como fator protetor para citologias alteradas em canal anal nesse estudo.

O estudo não demonstrou associação estatística com tipos específicos de HPV e citologias alteradas, bem como infecção múltipla; e a expressão de oncoproteínas E6/E7. Também não houve diferença significativa entre a positividade para as oncoproteínas entre os serviços. Possivelmente tais resultados se devem ao fato de que, em nosso estudo, a frequência de achados anormais de citologia foi muito baixa, o que prejudica a análise estatística de fatores de risco para essas lesões. Uma das potenciais explicações seria a baixa média de idade, a alta adesão ao TARV e contagem de CD4 apropriadas para a maioria dos pacientes.

Apesar de se ter de forma bem estabelecida na literatura médica que o HPV é importante agente causador de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, quando presente na região anal (cerca de 88% dos tumores epidermóides do ânus são positivos para HPV), a compreensão de sua evolução ainda não é bem estabelecida como no caso dos tumores de colo de útero (BARROSO, 2021). Somado ao fato de ser uma neoplasia incomum, há grande dificuldade de se criar diretrizes nacionais ou de sociedades médicas direcionadas ao seu rastreamento e à prevenção, que sejam custo-efetividade. Em sua metanálise, Clarke *et al.* (2020) ressalta a

complexidade a ser considerada quando se avalia a literatura disponível sobre rastreamento de canal anal. A heterogeneidade dos resultados de prevalência em canal anal deve levar em consideração as diferenças entre populações estudadas e seus contextos particulares dos processos de saúde e doença, a limitação de dados disponíveis para outras populações além de PVHIV e HSH), e a disponibilidade de ferramentas de diagnóstico e rastreio. Em HSH vivendo com o HIV, a detecção de lesões intraepiteliais também parece ter sido impactada pelo advento dos atuais protocolos de TARV (CLARKE *et al.*, 2022).

Há recomendações para alguma forma de rastreio em pessoas com HPV e HIV, visto que está estabelecido na literatura que a coinfeção entre HPV e HIV está relacionada com o aumento da chance de transformação maligna de lesões induzidas pelo HPV em epitélio de transição de canal anal. Porém, ainda não se tem estabelecido, por exemplo, como rastrear, quando iniciar o rastreamento ou quando cessá-lo (XU, 2017).

Muitos programas de rastreio estabelecem, além do exame digital da região anorretal, a coleta de citologia como método inicial de escolha dos pacientes de maior risco. Esse método é dificultado na região anal por possuir celularidade bastante reduzida em relação ao colo de útero e por ter resultados inconstantes na literatura médica. Em estudo de revisão, Albuquerque, Rios e Schmitt (2019) mostraram que o exame tem sensibilidade de cerca de 82% com especificidade de 45% na detecção de lesões de alto grau em canal anal (HSIL) em homens infectados pelo HIV que fazem sexo com homens e que é desconhecida em outros grupos de risco.

Poucas sociedades médicas recomendam, então, a citologia anal anual para essa população específica; com o início do rastreamento em geral aos 35 anos. Algumas ampliam para todos os pacientes com infecção por HIV e a indicação de rastreio em outros grupos é ainda mais incerta, como pessoas que receberam transplantes de órgãos sólidos ou mulheres com neoplasias genitais (ALBUQUERQUE; RIOS; SCHMITT, 2019).

Clarke *et al.* (2019) observaram que, ao aplicar simultaneamente a anuscopia de magnificação associada a citologia oncótica, tipagem genética de HPV e biomarcadores, os pacientes com média de idade abaixo de 50 anos tiveram achados menos específicos; sugere-se que a idade deva ser um fator a ser levado em consideração ao estabelecimento de um protocolo de rastreamento de lesões intraepiteliais anais no grupo de pacientes infectados pelo HIV.

O exame padrão ouro na detecção de lesões suspeitas do tipo HSIL é a anuscopia de alta resolução (HRA). Procede-se um exame anorretal com a introdução de um anuscópio, coloração com ácido acético a 3%, observação de lesões com o auxílio de uma lente de aumento (colposcópico), seguida de biópsia de áreas suspeitas. No entanto, é um exame que gera algum

desconforto ao paciente e demanda clínica com equipamento específico e profissional treinado no procedimento, visto que se estima uma curva de aprendizagem entre 50 e 100 procedimentos (NEUKAN *et al.*, 2019). Esses fatores descritos limitam, em nosso meio, a utilização do mesmo como método de rastreamento inicial. Albuquerque, Rios e Schmitt (2019) mostraram em uma revisão sistemática que a citologia oncótica pode ser uma opção viável para rastreamento desses pacientes, reservando a HRA para os pacientes com achados alterados para melhorar a relação custo-benefício do rastreamento, mas o intervalo entre exames e início do rastreamento, bem como os grupos de risco a serem avaliados, permanecem em debate. Já em nossa amostra, os pacientes submetidos à HRA foram aqueles que apresentaram alterações na citologia oncótica. Todos os pacientes com citologia alterada e que foram submetidos à anoscopia de magnificação apresentavam áreas suspeitas de infecção por HPV, que foi confirmada por biópsia em somente metade dos exames. Em nenhum caso foi detectada neoplasia intraepitelial anal de alto grau no exame anátomo patológico. O presente estudo, porém, não foi desenhado com referência total para HRA, tendo sido esta indicada apenas nos casos de alteração citológica presente.

Em metanálise, Clarke *et al.* (2022) aponta que a detecção de lesões intra-epiteliais anais é maior quando a indicação de HRA é feita para todos os pacientes, chegando a 23% de detecção de neoplasia intra-epitelial anal em biópsias em amostras masculinas e 19% em amostras femininas. Estudos com indicação parcial de HRA, segundo a mesma metanálise, chegam em 13% em homens e 6% em mulheres.

A amostra de voluntários avaliada neste estudo, conforme mostra a análise univariada, é bastante homogênea; predominantemente jovem, masculina e com boa adesão ao esquema de TARV distribuído em rede pública de maneira gratuita. A maioria dos pacientes foi recrutada justamente durante os comparecimentos de retorno para dispensação das medicações antirretrovirais. O achado de poucas alterações citológicas nesses voluntários, mesmo na vigência de altos índices de infecção por HPV e seus subtipos de alto risco, pode ser um sinal de que se deve acrescentar um outro fator de corte para o início do rastreamento, tal como tipo de terapia antirretroviral utilizada, idade ou grau de escolaridade mais baixo.

Segundo Luma *et al.* (2017), doenças anorretais estão presentes em cerca de 5,9 a 34% dos pacientes com infecção por HIV, e apesar da incidência de lesões diretamente relacionadas com HIV, também são prevalentes nessa população as queixas relacionadas a doenças anorretais benignas, embora a prevalência de afecções específicas, como o condiloma acuminado, seja maior na população HIV positiva do que na população geral (MANZIONE *et al.*, 2020). O Ministério da Saúde normatiza pelo menos uma avaliação de pacientes HIV positivos por especialista em coloproctologia, seja para avaliação de sintomas existentes, seja

para exame proctológico em pacientes assintomáticos; mas, muitas vezes nessa consulta, não é feito nenhum tipo de rastreamento para infecção por HPV ou detecção de lesão anal de alto risco.

Na amostra do presente estudo, 53,6% dos voluntários avaliados tinham exame proctológico normal, e dos 49,4% restantes 13,5% deles tinham afecções que necessitavam de acompanhamento com cirurgia proctologista. Os resultados desse estudo, bem como os achados de outros estudos semelhantes, podem sugerir que a avaliação do paciente HIV positivo por um coloproctologista deve acontecer em algum momento de seu acompanhamento pelo sistema de saúde; ou por investigação de queixas relacionadas à área ou para estabelecimento de um protocolo de seguimento de lesões de alto risco induzidas por HPV em canal anal. A estratégia que representaria melhor custo-benefício, porém, ainda não está clara pelos achados atuais, mas, até o momento, os achados parecem mostrar que estratégias mais conservadoras envolvendo citologia oncótica em pacientes de grupos de risco, a partir de uma determinada idade, apresentam melhor custo-benefício, mantendo uma adequada segurança de rastreio dessas lesões (ALBUQUERQUE; RIOS; SCHMITT, 2019).

Phanupak *et al.* (2013) demonstraram que a citologia oncótica possui uma sensibilidade baixa para detecção de lesão intraepitelial anal (18,8%), mas associada à especificidade de 88,2%. O mesmo estudo mostrou sensibilidade maior da detecção de proteínas E6/E7 (64,7%), seguida da detecção de HPV de alto risco (50%). Porém, por meio de metanálise, Lima *et al.* (2019) avaliou 18 estudos e mostrou sensibilidade de 82% dentro do intervalo de confiança de 95%, com especificidade bem menor (45%). No entanto, a citologia tem baixa reprodutibilidade entre os centros, pois depende da expertise do patologista e também demanda repetição frequente para compensar a sua baixa sensibilidade (DARRAGH, 2013).

Clarke *et al.* (2019) mostraram que a sensibilidade da citologia oncótica varia de acordo com seu resultado: achado de ASC-US tinha 91,2% de sensibilidade e 43,5% de sensibilidade para lesão intra-anal, com a probabilidade de detecção de lesão intra-anal de 41,0% em dois anos e 51,6% em cinco anos. O achado de citologia normal, por sua vez, se associava com 8% de lesões intraepiteliais anais; mais uma probabilidade de achado futuro de lesão intra-anal de 11,9% em dois anos e 16,9% em cinco anos. No mesmo estudo, a sensibilidade da testagem para HPV de alto risco se associava com a mais alta sensibilidade para lesões intraepiteliais anais, mas com especificidade baixa (29,4%) devido à alta prevalência daquela amostra para HPV de alto risco. Porém, a probabilidade de lesão intra-anal nesse grupo chega até a 56,7% em cinco anos, enquanto o achado negativo de HPV de alto risco se associa ao achado de 7,3% de probabilidade de lesão. Na tipagem específica para HPV 16/18,



a especificidade foi a mais alta entre todos os grupos, associando-se a uma probabilidade de associação com lesão intra-anal de 48,6% no início do acompanhamento e de até 71,6% após seguimento de cinco anos.

Em sua metanálise, Clarke *et al.* (2022) ressaltam a importância da associação de genotipagem associada à citologia a fim de aumentar a sensibilidade de detecção de lesões intraepiteliais anais, mas os resultados dos estudos analisados na metanálise não comprovam benefício adicional na associação em co-teste. O estudo também pontua que em populações com alta positividade para HPV, como a apresentada neste estudo, o uso da genotipagem como ferramenta para este fim pode estar prejudicado pela diminuição de sua sensibilidade; a triagem adicional seria necessária mesmo em indivíduos HPV positivos. Clarke *et al.* (2019) mostrou que expressão de oncoproteína E6/E7 encontrou achados semelhantes ao da tipagem para HPV 16/18, com risco de lesão intra-anal de 48,2% e cumulativo em cinco anos de 72,7%. Clarke *et al.* (2022) estimam que biomarcadores adicionais, como p16/Ki-67, ainda não foram suficientemente estudados para *screening* de câncer anal.

Em nossa amostra, a tipagem do HPV não mostrou associação entre tipos de alto risco e citologias alteradas. Também não se comprovou uma relação significativa com alterações citológicas e expressão de oncoproteína E6 e E7. Porém, é notório que E6 e E7 têm correlação com tipos de HPV de alto risco, que segundo a literatura tem correlação com maior risco de lesão intraepitelial anal; e talvez a falta de significância estatística entre a expressão das oncoproteínas e as citologias alteradas neste estudo se deva ao baixo número de casos detectados. Também se nota que, apesar do elevado índice de infecção por HPV de alto risco e a incidência de expressão de oncoproteínas E6 e E7, dentro da média de outros estudos, o baixo índice de alterações citológicas detectadas aponta para uma especificidade diminuída dessas variáveis, achado consistente com o que foi verificado por Clarke *et al.* (2019), em seu estudo, ao observar o mesmo achado em voluntários abaixo dos 50 anos.

Clarke *et al.* (2019) também apontam para a importância do conhecimento epidemiológico dessa variável para se definir grupos de risco estratificados cujos biomarcadores podem fornecer evidências de quem deve ser submetido a exames mais frequentes e quem pode ter um acompanhamento mais esporádico. Por exemplo: pacientes com achado negativo para HPV de alto risco apresentam baixo risco acumulado para desenvolvimento de lesões intraepiteliais anais; e em pacientes com expressão negativa para E6/E7 essa prevalência ficou em 20%. A combinação de achados negativos para a expressão de HPV 16/18 e expressão de E6/E7 resultou em prevalência de apenas 9,4%.

Com a alta prevalência para os tipos de HPV de alto risco em nossa população, a associação de biomarcadores (mRNA E6/E7, Ki-67 ou p16) pode auxiliar na seleção de perfis de maior risco e ajudar a definir protocolos mais espaçados para seguimento nos perfis de risco mais baixo, facilitando o processo de adesão e concentrando recursos em populações com marcadores mais associados à expressão de lesão intraepitelial. Essa estratégia, porém, esbarra na indisponibilidade de exames de detecção para esses marcadores na rede de atenção básica brasileira, onde apenas a citologia oncológica é amplamente disponível e os demais exames — como a anoscopia de magnificação, genotipagem para HPV e expressão de oncoproteínas — estão restritos a centros de pesquisa com linhas específicas de estudo para o papilomavírus. Porém, o presente estudo será continuado com a análise por HRA em todos os pacientes com positividade para lesões intraepiteliais, HPV de alto risco, expressão de oncoproteínas E6 e E7; a fim de que se avalie a expressão de lesões intraepiteliais ao longo do tempo de seguimento.

## 6. CONCLUSÃO

Após análise dos resultados obtidos, chegou-se às seguintes conclusões:

1- Dentre os fatores de risco associados ao cancer da região anal em PVHIV, a coinfeção por HPV foi o mais prevalente.

2- Dentre os pacientes com HPV, o padrão de multi-infecção foi o mais comum, em especial a associação HPV 6/11 com tipo 16. Outras associações presentes foram quanto a tempo de infecção por HIV de um a cinco anos, tempo de TARV e titularidade positiva para VDRL.

3- A incidência da expressão das oncoproteínas E6 e E7 foi de 48,95% nos voluntários positivos para HPV, e apresentou correlação dentro do intervalo de confiança com HPV de alto risco e infecção por mais de um tipo de HPV.

4- A baixa presença de alterações na citologia oncótica, sugere que esse exame não demonstrou ser importante na avaliação dos pacientes estudados.

5- O estudo mostra ser possível a implementação de um programa de prevenção de neoplasias de canal anal dentro da rede integrada de serviços do Sistema Único de Saúde, e a necessidade deste programa é corroborada pela alta prevalência de infecção por HPV de alto risco em canal anal como também por achados no exame proctológico dos voluntários estudados.

## REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, A; RIOS, E; SCHMITT, F; Recommendations Favoring Anal Cytology as a Method for Anal Cancer Screening: A Systematic Review. **Cancers (Basel)**, v. 11, n. 12, p. 1942, Dec. 2019. doi: 10.3390/cancers11121942. PMID: 31817212; PMCID: PMC6966611.
- ANCHOR, A. C. H. O. R. S.-. Topical or Ablative Treatment in Preventing Anal Cancer in Patients With HIV and Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions - Full Text View. **Clinical Trials** , 2021. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02135419>>. Acesso em: 4 mar. 2021.
- ARENDS M.J; BENTON E.C; MCLAREN K.M; STARK L.A; HUNTER J.A; BIRD C.C. Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumours and a greater risk of anogenital malignancy. **British journal of cancer**, 75, n. 5, 1997 1997.
- ARENS, Y. et al. Risk of Invasive Anal Cancer in HIV-Infected Patients With High-Grade Anal Dysplasia: A Population-Based Cohort Study. **Diseases of the colon and rectum**, v. 62, n. 8, Aug. 2019. ISSN 1530-0358. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30888979>>. Acesso em: 28 nov. 2020.
- AULT, K. A. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female Genital Tract. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 2006, 2006. ISSN 1064-7449. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/idog/2006/040470/>>. Acesso em: 16 jan. 2021.
- BARBOSA, M. S. et al. In Vitro Biological Activities of the E6 and E7 Genes Vary Among Human Papillomaviruses of Different Oncogenic Potential. **Journal of virology**, v. 65, n. 1, Jan. 1991. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1845889>>. Acesso em: 15 out. 2021.
- BARBOSA, M. S.; SCHLEGEL, R. The E6 and E7 Genes of HPV-18 Are Sufficient for Inducing Two-Stage in Vitro Transformation of Human Keratinocytes. **Oncogene**, v. 4, n. 12, Dec. 1989. ISSN 0950-9232. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2556677>>. Acesso em: 10 maio 2021.
- BARROSO, L. F. The Natural History of Anal Dysplasia: Unwrapping the Riddle to Find an Enigma. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 222, n. 1, p. 7-8, 2020. ISSN 0022-1899. Available at: <<https://academic.oup.com/jid/article-pdf/222/1/7/33392401/jiz616.pdf>>.
- BEDELL, M. A.; JONES, K. H.; LAIMINS, L. A. The E6-E7 region of human papillomavirus type 18 is sufficient for transformation of NIH 3T3 and rat-1 cells. **Journal of Virology**, v. 61, n. 11, p. 3635-3640, Nov. 1987. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2822969/>>. Acesso em: 26 jan. 2021.
- BERNARDI, M. P. et al. Molecular Biology of Anal Squamous Cell Carcinoma: Implications for Future Research and Clinical Intervention. **The Lancet. Oncology**, v. 16, n. 16, Dec. 2015. ISSN 1474-5488. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26678214>>. Acesso em: 8 abr. 2020.

BERRY, J. M.; PALEFSKY, J. M.; WELTON, M. L. Anal Cancer and Its Precursors in HIV-positive Patients: Perspectives and Management. **Surgical oncology clinics of North America**, v. 13, n. 2, Apr. 2004. ISSN 1055-3207. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15137962> >. Acesso em: 17 jun. 2020.

BERRY-LAWHORN, J. M. et al. Who is ready to screen for anal squamous intraepithelial lesions and why should they perform high-resolution anoscopy? **Sexually transmitted diseases**, v. 41, n. 4, Apr. 2014. ISSN 1537-4521. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622637> >. Acesso em: 29 jul. 2020.

BERTISCH, B. et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. **American journal of epidemiology**, v. 178, n. 6, Sep. 15 2013. ISSN 1476-6256. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23900553> >. Acesso em: 14 maio 2020.

BOLDRINI, N. A. T. et al. Anal HPV infection and correlates in HIV-infected patients attending a Sexually Transmitted Infection clinic in Brazil. **PloS one**, v. 13, n. 7, May 7 2018. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29975716> >. Acesso em: 13 dez. 2021.

BOSHART, M. et al. A New Type of Papillomavirus DNA, Its Presence in Genital Cancer Biopsies and in Cell Lines Derived From Cervical Cancer. **The EMBO journal**, v. 3, n. 5, May 1984. ISSN 0261-4189. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6329740> >. Acesso em: 5 nov. 2020.

BOTES, L. P. et al. Anal cytological abnormalities are poor predictors of high-grade intraepithelial neoplasia amongst HIV-positive men who have sex with men. **Sexual health**, v. 10, n. 1, Mar. 2013. ISSN 1448-5028. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23256912> >. Acesso em: 24 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2021**. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hivaids-2021> >. Acesso em: 19 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicadores e Dados Básicos de Monitoramento Clínico de HIV**. Disponível em: < [indicadoresclinicos.aids.gov.br](http://indicadoresclinicos.aids.gov.br) >. Acesso em: 19 mar. 2021.

BURGOS, J. et al. Risk of Progression to High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-infected MSM. **AIDS (London, England)**, v. 29, n. 6, Mar. 27 2015. ISSN 1473-5571. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849833> >. Acesso em: 6 set. 2020.

BURGOS, J.; HERNÁNDEZ-LOSA, J.; LANDOLFI, S.; GUEJAR, A.; DINARES, M.; VILLAR, J.; NAVARRO, J.; RIBERA, E.; FALCÓ, V.; CURRAN, A. The role of oncogenic human papillomavirus determination for diagnosis of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected MSM. **AIDS (London, England)**, v. 31, n. 16, 10/23/2017 2017. ISSN 1473-5571. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723712> >. Acesso em: 26 set. 2021.

BUSSAB, W. O.; MORETTIN, P. A. **Estatística Básica**. 7. ed. São Paulo: Saraiva, 2011.  
CARLOS AUGUSTO RODRIGUES VÉO, S. S. S. **Análise da prevalência do**

**papilomavírus humano e da expressão das oncoproteínas E6 e E7 no canal anal e no colo do útero em doentes com neoplasia maligna da cervix uterina.** 2013. 92 f. Tese (Doutorado) — Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2013.

CHIAO, E. Y. *et al.* Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 43, n. 2, Jul. 15 2006. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16779751> >. Acesso em: 8 jan. 2021.

CHIN-HONG, P. V. *et al.* Age-Related Prevalence of Anal Cancer Precursors in Homosexual Men: The EXPLORE Study. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 12, p. 896-905, 2005. ISSN 0027-8874. Disponível em: < <https://academic.oup.com/jnci/article-pdf/97/12/896/7774812/dji163.pdf> >. Acesso em: 18 fev. 2021.

CHUN QING L.; FRANCESCHI S.; CLIFFORD, G. M. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 2, p. 198-206, Feb 2018. ISSN 1473-3099. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5805865/> >. Acesso em: 18 fev. 2021.

CLARKE, M. A. *et al.* 5-Year Prospective Evaluation of Cytology, Human Papillomavirus Testing, and Biomarkers for Detection of Anal Precancer in Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 69, n. 4, 8 jan. 2019 2019. ISSN 1537-6591. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30418518>>. Acesso em: 11 dez. 2021.

CLARKE, M.A., DESHMUKH, A.A., SUK, R., ROBERTS, J., GILSON, R., JAY, N., STIER, E.A. AND WENTZENSEN, N. A Systematic Review and Meta-Analysis of Cytology and HPV-related Biomarkers for Anal Cancer Screening Among Different Risk Groups. **International Journal of Cancer**, Accepted Author Manuscript, 2022.

CLIFFORD G.M, GEORGES D, SHIELS M.S, ENGELS E.A, ALBUQUERQUE A, POYNTEN I.M, DE POKOMANDY A, EASSON A.M, STIER E.A. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. **International journal of cancer**, 148, n. 1, 1 jan. 2021. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621759/>> Acesso em 17 jul. 2022.

CLIFFORD, G. M. *et al.* Determinants of high-grade anal intraepithelial lesions in HIV-positive MSM. **AIDS (London, England)**, v. 32, n. 16, 10/23/2018 2018. ISSN 1473-5571. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30005009> >. Acesso em: 30 jan. 2021.

COOPER H.S. *et al.* Cloacogenic carcinoma of the anorectum in homosexual men: an observation of four cases. **Dis Colon Rectum**, v. 22, p. 557-558, 1979.

DALING J.R, WEISS N.S, HISLOP T.G, MADEN C, COATES R.J, SHERMAN K.J, ASHLEY R.L, BEAGRIE M, RYAN J.A, COREY L. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. **The New England journal of medicine**, 317, n.

16, 10/15/1987 Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2821396/>>. Acesso em 17 jul. 2022.

DARRAGH, T. *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. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 32, n. 1, p. 76-115, 2013. ISSN 0277-1691. Disponível em: < <https://insights.ovid.com/article/00004347-201301000-00012> >. Acesso em: 19 abr. 2021.

DARRAGH, T. M.; WINKLER, B. Screening for anal neoplasia: anal cytology - sampling, processing and reporting. **Sexual health**, v. 9, n. 6, Dec. 2012. ISSN 1448-5028. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22950982> >. Acesso em: 7 ago. 2021.

DARRAGH, T.M., TOKUGAWA, D., CASTLE, P.E., FOLLANSBEE, S., BORGONOVO, S., LAMERE, B.J., SCHWARTZ, L., GAGE, J.C., FETTERMAN, B., LOREY, T., WENTZENSEN, N., Interrater agreement of anal cytology. **Cancer cytopathology**, v. 121, n. 2, Feb. 2013. Disponível em: <<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncy.21218>>. Acesso em: 18 ago. 2021.

DARWICH, L; VIDELA, S; CAÑADAS, MP; PIÑOL, M; GARCÍA-CUYÀS, F; VELA, S; MOLINA-LÓPEZ, RA; COLL, J; SIRERA, G; CLOTET, B; CAN RUTI HIV-HPV Team. Distribution of human papillomavirus genotypes in anal cytological and histological specimens from HIV-infected men who have sex with men and men who have sex with women. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 56, n. 9, p. 1043-1052, 2013 Sep. doi: 10.1097/DCR.0b013e31829c654f. PMID: 23929013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23929013/>>. Acesso em: 23 jun. 2021.

DESHMUKH A.A; SUK R; SHIELS M.S; SONAWANE K; NYITRAY A.G; LIU Y; GAISA M.M; PALEFSKY J.M; SIGEL K. Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001-2015. **Journal of the National Cancer Institute**, 112, n. 8, Aug. 1 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31742639/>>. Acesso em 17 jul 2022.

DIAS GONÇALVES LIMA, F.; VISET, J.D.; LEEFLANG, M.M.G.; LIMPENS, J.; PRINS, J.M.; DE VRIES, H.J.C. The Accuracy of Anal Swab-Based Tests to Detect High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, n. 5, p. 1-7, Apr. 16 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31123696/>>. Acesso em: 9 set. 2021.

DIÓGENES, C. V. V. N. **Modelo experimental de pesquisa do linfonodo sentinela no canal anal de cadela utilizando-se tecnécio e azul de metileno**. 2014. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médico-Cirúrgicas) — Programa de Pós-Graduação Strictu Sensu em Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.

DIVISION OF CANCER PREVENTION AND CONTROL. **How many cancers are linked with HPV each year?** Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. 2020. Disponível em < [How Many Cancers Are Linked with HPV Each Year? | CDC](https://www.cdc.gov/cancer/hpv/hpv_cancers_linked.htm) >. Acesso em 22 mai. 2020.

DONADIO, M. D. S.; RIECHELMANN, R. P. Anal canal cancer in Brazil: why should we pay more attention to the epidemiology of this rare disease? **Ecancer**, v. 14, n. 1037, 2020. Disponível em: <<https://ecancer.org/en/journal/article/1037-anal-canal-cancer-in-brazil-why-should-we-pay-more-attention-to-the-epidemiology-of-this-rare-disease#ref2>>. Acesso em: 22 set. 2020.

DÜRST, M. *et al.* A Papillomavirus DNA From a Cervical Carcinoma and Its Prevalence in Cancer Biopsy Samples From Different Geographic Regions. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 80, n. 12, Jun. 1983. ISSN 0027-8424.

DYSON, N. *et al.* The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. **Science**, v. 243, n. 4893, Feb. 17 1989. Disponível em: <<https://science.sciencemag.org/content/243/4893/934>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

FRISCH M, GLIMELIUS B, VAN DEN BRULE A.J, WOHLFAHRT J, MEIJER C.J, WALBOOMERS J.M, GOLDMAN S, SVENSSON C, ADAMI H.O, MELBYE M. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. **The New England journal of medicine**, 337, n. 19, Jun 1997. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9358129/>> Acesso em 17 jul 2022.

GOLDIE S. J, KUNTZ K.M, WEINSTEIN M.C, FREEDBERG K.A, WELTON ML, PALEFSKY J.M. . The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. **JAMA**, v. 281, n. 19, May 19 1999. ISSN 0098-7484. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340370>>. Acesso em: 10 jun. 2021.

GOLDIE, S. J. *et al.* Cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions and anal cancer in human immunodeficiency virus-negative homosexual and bisexual men. **The American journal of medicine**, v. 108, n. 8, Jun. 1 2000. ISSN 0002-9343. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856411>>. Acesso em: 16 abr. 2021.

GRULICH, A. E. *et al.* Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. **Lancet**, v. 370, n. 9581, p. 59-67, Jul. 2007. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000247862300031 >. Acesso em: 29 set. 2021.

GUDUR, A. *et al.* An Update on the Current Role of High Resolution Anoscopy in Patients With Anal Dysplasia. **Anticancer research**, v. 39, n. 1, Jan. 2019. ISSN 1791-7530. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30591436>>.

GUIMARÃES, M. D., GRINSZTEJN, B., MELO, V. H., ROCHA, G. M., CAMPOS, L. N., PILOTTO, J. H., CARMO, R. A., PALEFSKY, J. M. Anal HPV prevalence and associated factors among HIV-seropositive men under antiretroviral treatment in Brazil. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, 57 Suppl 3, 2011 Aug 2011.

HALBERT, C. L.; DEMERS, G. W.; GALLOWAY, D. A. The E7 Gene of Human Papillomavirus Type 16 Is Sufficient for Immortalization of Human Epithelial Cells. **Journal of virology**, v. 65, n. 1, 1991 Jan 1991. ISSN 0022-538X. Available at: <



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1845902> >. Acesso em: 3 dez. 2021.

HAWLEY-NELSON, P. et al. HPV16 E6 and E7 Proteins Cooperate to Immortalize Human Foreskin Keratinocytes. **The EMBO journal**, v. 8, n. 12, Jan. 12 1989. ISSN 0261-4189. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2555178>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

HERFS M., VARGAS S.O., YAMAMOTO Y., HOWITT B.E., NUCCI M.R., HORNICK J.L., MCKEON F.D., XIAN W., CRUM C. P. A novel blueprint for 'top down' differentiation defines the cervical squamocolumnar junction during development, reproductive life, and neoplasia. **The Journal of pathology**, 229, n. 3, 2013 Feb 2013.

HERFS, M., YAMAMOTO, Y., LAURY, A., WANG, X., NUCCI, M.R., MCLAUGHLIN-DRUBIN, M.E., MÜNGER, K., FELDMAN, S., MCKEON, F.D., XIAN, W., CRUM, C.P. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 109, n. 26, p. 10516-10521, 2012-06-26 2012.

HILLMAN, R. J. et al. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. **Journal of lower genital tract disease**, v. 20, n. 4, 2016 Oct 2016. ISSN 1526-0976. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27561134>>. Acesso em: 8 ago. 2021.

HOLLY, E. A. et al. Prevalence and Risk Factors for Anal Squamous Intraepithelial Lesions in Women. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 93, n. 11, p. 843-849, 2001. ISSN 0027-8874. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11390533/>>. Acesso em: 6 maio 2021.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Cancer today**. Lyon, FR: World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancer/> Acesso em: Acesso em: 31 mar. 2021.

JEON, S.; ALLEN-HOFFMANN, B. L.; LAMBERT, P. F. Integration of human papillomavirus type 16 into the human genome correlates with a selective growth advantage of cells., 1995-05-01 1995. Disponível em: < <https://jvi.asm.org/content/69/5/2989> >. 17 jan. 2022.

JOHNSON, L. G. et al. Anal cancer incidence and survival: The surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. **Cancer**, v. 101, n. 2, p. 281-288, Jul 2004. ISSN 0008-543X. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15241824/>>. Acesso em: 13 ago. 2021.

JONGEN, V. W. et al. Anal Squamous Intraepithelial Lesions (SILs) in Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men: Incidence and Risk Factors of SIL and of Progression and Clearance of Low-Grade SILs. **The Journal of infectious diseases**, v. 222, n. 1, Jun. 16 2020. ISSN 1537-6613. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755920/>>. Acesso em: 28 nov. 2021.

KIMURA, C. M. S. et al. High-risk HPV Testing in anal pap smear: Can it optimize the screening for anal cancer? **AIDS Journal**, v. 35, n. 5, p. 737-7450, 2021 Apr. 1. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755920/>>. Acesso em: 28 nov. 2021.

KLINGELHUTZ, A. J.; ROMAN, A. Cellular Transformation by Human Papillomaviruses: Lessons Learned by Comparing High- And Low-Risk Viruses. **Virology**, v. 424, n. 2, 03/15/2012 2012. ISSN 1096-0341. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284986>>. Acesso em: 12 fev. 2021.

LACEY, C. J. HPV Vaccination in HIV Infection. **Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)**, v. 8, 2019 Dec 2019. ISSN 2405-8521. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31252073>>. Acesso em: 4 jul. 2021.

LEÃO PHS, FERREIRA FVA. Histogênese dos carcinomas epidermóides do canal anal – descrição das lesões microscópicas associadas (“campos neoplásticos potenciais”). Tentativa de uniformização da nomenclatura histopatológica e proposição de métodos auxiliares para o diagnóstico precoce. **Rev Med Univ Fed Ceará**. v. 14, p. 3-15, 1974.

LEE C.H.; LEE S.H.; LEE S.; CHO H.; KIM K.H.; LEE J.E.; JUNG E.J.; LEE S.J.; KIM E.J.; KIM K.H.; MOON E.; CHO H.J.; Anal Human Papillomavirus Infection among HIV-Infected Men in Korea. **PLoS One**, v. 11, n. 8, e0161460, 2016 Aug. 22. doi: 10.1371/journal.pone.0161460. PMID: 27548632; PMCID: PMC4993367.

LEWIS R.M.; LAPRISE J.F.; GARGANO J.W.; UNGER E.R.; QUEREC T.D.; CHESSON H.W.; BRISSON M.; MARKOWITZ L.E. Estimated Prevalence and Incidence of Disease-Associated Human Papillomavirus Types Among 15- to 59-Year-Olds in the United States. **Sexually transmitted diseases**, 48, n. 4, 04/01/2021 2021.

LIU, Y.; SIGEL, K.; GAISA, M. M. Human Papillomavirus Genotypes Predict Progression of Anal Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. **The Journal of infectious diseases**, v. 218, n. 11, 10/20/2018 2018. ISSN 1537-6613. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30053247>>. Acesso em: 14 nov. 2020.

LONG, K. C. *et al.* Screening, Surveillance, and Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia. **Clinics in colon and rectal surgery**, v. 29, n. 1, 2016 Mar 2016. ISSN 1531-0043. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26929753>>. Acesso em: 31 mar. 2021.

LUMA H.N.; ELOUMOU S.A.; FUALEFEH-MORFAW E.A.; MALONGUE A.; TEMFACK E.; LEKPA F.K.; DONFACK-SONTSA O.; NDIP L; DITAH I.C.; Anorectal pathology amongst HIV infected patients attending the Douala General Hospital: a cross-sectional study. **International Journal of STD & AIDS**, v. 28, n. 4, p. 389-396, Mar. 2017. doi: 10.1177/0956462416650817. Epub 2016 Jul 10. PMID: 27178068.

MACHALEK, D. A. *et al.* A Composite Cytology-Histology Endpoint Allows a More Accurate Estimate of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Prevalence. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 25, n. 7, 2016 Jul 2016. ISSN 1538-7755. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197289>>. Acesso em: 2 maio 2021.

MACHALEK, D.A.; POYNTEN, M.; JIN, F.; FAIRLEY, C.K.; FARNSWORTH, A.; GARLAND, S.M.; HILLMAN, R.J.; PETOUMENOS, K.; ROBERTS, J.; TABRIZI, S.N.; TEMPLETON, D.J.; GRULICH, A.E. Anal human papillomavirus infection and associated

neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 5, p. 487-500, 2012 May 1. ISSN 1474-5488. Available at: <<http://www.thelancet.com/article/S1470204512700803/abstract>>. Acesso em: 3 set. 2021.

MANZIONE, T.S., MORGADO, L.M.A.; NADAL, S.R. Análise da prevalência de doenças proctológicas em pacientes HIV positivo e negativo. **Journal of Coloproctology**, [online], Rio de Janeiro, , v. 40, n. 4, pp. 326-333, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jcol.2020.06.007>>. Epub 07 Dez 2020. ISSN 2317-6423.

MARTEL, C. D. et al. Worldwide Burden of Cancer Attributable to HPV by Site, Country and HPV Type. **International journal of cancer**, v. 141, n. 4, 08/15/2017 2017. ISSN 1097-0215. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28369882> >. Acesso em: 10 abr. 2021.

MEISELS, A. et al. Human Papillomavirus Infection of the Cervix: The Atypical Condyloma. **Acta cytologica**, v. 25, n. 1, Jan.-Feb. 1981. ISSN 0001-5547. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6258367> >. Acesso em: 16 abr. 2021.

MEISELS, A.; FORTIN, R. Condylomatous Lesions of the Cervix and Vagina. I. Cytologic Patterns. **Acta cytologica**, v. 20, n. 6, Nov.-Dec. 1976 ISSN 0001-5547. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1069445>>. Acesso em: 16 abr. 2021.

MÉNDEZ-MARTÍNEZ, R.; RIVERA-MARTÍNEZ, N. E.; CRABTREE-RAMÍREZ, B.; SIERRA-MADERO, J. G. *et al.* Multiple human papillomavirus infections are highly prevalent in the anal canal of human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men. **BMC Infectious Diseases**, 14, n. 1, 2014-12-01 2014.

MILLER, J.; DAKIC, A.; CHEN, R.; PALECHOR-CERON, N. *et al.* HPV16 E7 Protein and hTERT Proteins Defective for Telomere Maintenance Cooperate to Immortalize Human Keratinocytes. **PLoS Pathogens**, 9, n. 4, p. e1003284, 2013-04-04 2013.

NAHAS, C. S. R. et al. Screening anal dysplasia in HIV-infected patients: is there an agreement between anal pap smear and high-resolution anoscopy-guided biopsy? **Diseases of the colon and rectum**, v. 52, n. 11, 2009 Nov 2009. ISSN 1530-0358. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966632> >. Acesso em: 2 dez. 2020.

NATHAN, M. *et al.* Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. **AIDS**, London, England, v. 24, n. 3, 01/28/2010 2010. ISSN 1473-5571. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20057313> >. Acesso em: 13 maio 2021.

NELSON, R. A. *et al.* Changing Patterns of Anal Canal Carcinoma in the United States. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 12, 2013 Mar. 18. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755920/>>. Acesso em: 18 dez. 2021.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2524>.

NELSON, V. M.; BENSON, A. B. Epidemiology of Anal Canal Cancer. **Surgical oncology clinics of North America**, v. 26, n. 1, 2017 Jan 2017. ISSN 1558-5042. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27889039>>. Acesso em: 18 dez. 2021.

NETWORK, N. C. C. NCCN - Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education. 2020. Disponível em: <<https://www.nccn.org/>>. Acesso em: 6 jun. 2021.

NEUKAM, K; GUISSADO, YM; FONTILLÓN, M; MERINO, L; SOTOMAYOR, C; ESPINOSA, N; LÓPEZ-CORTÉS, LF.; VICIANA, P. High-resolution anoscopy in HIV-infected men: assessment of the learning curve and factors that improve the performance. **Papillomavirus Research**, [S.L.], v. 7, p. 62-66, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2019.01.003>.

NOWAK R. G.; SCHUMAKER L. M.; AMBULOS N. P.; NDEMBI, N.; DAUDA, W.; NNAJI C. H.; MITCHELL, A.; MATHIAS, T. J.; JIBRIN, P. ; DARRAGH, T. M. ; OLAOMI, O.; CROWELL, T. A.; BARAL, S. D.; CHARURAT, M. E.; BENTZEN, S. M.; PALEFSKY, J. M.; CULLEN, K. J. Multiple HPV infections among men who have sex with men engaged in anal cancer screening in Abuja, Nigeria. **Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)**, 10, Dec 2020.

NUNES, L. N.; CAMEY, S. A. Por dentro da estatística — Probabilidade, risco ou chance? **Educação Continuada em Saúde Einstein**, v. 7, n. 4, p. 175-176, 2009 .

PALEFSKY JM, HOLLY EA, RALSTON ML, DA COSTA M, GREENBLATT RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, n. 3, p. 383-391. doi: 10.1086/318071. Epub 2000 Dec 29. PMID: 11133369.

PALEFSKY, J. M. Practising high-resolution anoscopy. **Sexual Health**, v. 9, n. 6, p. 580-586, 2012. ISSN 1448-5028. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23380236/>>. Acesso em: 19 jun. 2021.

PALEFSKY, J. M.; GIULIANO, A. R.; GOLDSTONE, S.; MOREIRA, E. D J. R.; ARANDA, C.; JESSEN, H.; HILLMAN, R.; FERRIS, D.; COUTLEE, F.; STOLER, M. H.; MARSHALL, J. B.; RADLEY, D.; VUOCOLO, S.; HAUPT, R. M.; GURIS D.; GARNER, E. I. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 17, p. 1576-1585, 2011 Oct. 27. ISSN 0028-4793. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22029979/>>. Acesso em: 16 fev. 2021.

PALEFSKY, J. M.; GONZALES, J.; GREENBLATT, R. M.; AHN, D. K.; & HOLLANDER, H. Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV disease. **JAMA**, v. 263, n. 21, 1990 Jun. 6. ISSN 0098-7484. Disponível: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2160023>>. Acesso em: 8 mar. 2021.

PALEFSKY, J. M.; HOLLY, E. A.; RALSTON, M. L.; ARTHUR, S. P.; JAY, N.; BERRY, J. M.; DACOSTA, M. M.; BOTTS, R. & DARRAGH, T. M. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. **Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology: official publication of the International Retrovirology Association**, v. 17, n. 4, Apr. 1 1998. ISSN 1077-9450. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9525432>>. Acesso em: 27 jul. 2021.

PALEFSKY, J.; BERRY, J. M.; JAY, N. Anal cancer screening. **Lancet Oncology**, v. 13, n. 7, p. E279-E280, Jul 2012. ISSN 1470-2045.

PENN I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. **Cancer**, 58, n. 3, 8 jan. 1986.

FERREIRA FVA, LEÃO PHS, EVANGELISTA JB Jr, PATROCÍNIO RMSV. Histogênese dos carcinomas epidermóides do canal anal – incidência de “lesões matrizes” – displasias e de carcinomas “ocultos” em material oriundo de hemorroidectomia. **Rev Med Univ Fed Ceará**. v. 15, p. 3-9, 1975

PERNOT, S. et al. Comparison of anal cancer screening strategies including standard anoscopy, anal cytology, and HPV genotyping in HIV-positive men who have sex with men. **British journal of cancer**, v. 119, n. 3, 2018 Aug 2018. ISSN 1532-1827. Disponível em : <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30026613> >.. Acesso em: 28 jan. 2021.

PETRY, K. U. et al. Cellular Immunodeficiency Enhances the Progression of Human Papillomavirus-Associated Cervical Lesions. **International Journal of Cancer**, v. 57, n. 6, 1994 Jun. 15. ISSN 0020-7136. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7911455> >. Acesso em: 12 out. 2021.

PHANUPHAK, N. et al. Use of human papillomavirus DNA, E6/E7 mRNA, and p16 immunocytochemistry to detect and predict anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. **PloS one**, v. 8, n. 11, 11/12/2013 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265682> >. Acesso em: 5 jul. 2021.

ROBERTS, J. M.; THURLOE, J. K. Comparison of the performance of anal cytology and cervical cytology as screening tests. **Sexual health**, v. 9, n. 6, Dec. 2012. ISSN 1448-5028. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951325>>. Acesso em: 11 abr. 2021.

ROBERTS, J. R.; SIEKAS, L. L.; KAZ, A. M. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 9, n. 2, p. 50-61, 2017 Feb. 15. ISSN 1948-5204 (Electronic). Available at: <<http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v9.i2.50> >. Acesso em: 1 abr. 2021.

RYAN P.D., COMPTON C.C., MAYER R.J. Carcinoma of the anal canal. **N Engl J Med**, v.342, p.792–800, 2000.

SAHAI, A.; KODNER, I. J. Premalignant Neoplasms and Squamous Cell Carcinoma of the Anal Margin. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 19, n. 2, p. 88-93, May 2006. ISSN 1531-0043 (Print)1530-9681 (Electronic). Available at: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-942349>>. Acesso em: 15 fev. 2021.

SCHOFIELD, A. et al. A prospective study of anal cancer screening in HIV-positive and negative MSM. **Aids**, v. 30, n. 9, p. 1375-1383, 2016. ISSN 0269-9370. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/article/00002030-201606010-00007>>. Acesso em: 14 jan. 2021.

SCHOLEFIELD, J. H.; CASTLE, M. T.; WATSON, N. F. Malignant Transformation of

High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia. **The British Journal of Surgery**, v. 92, n. 9, 2005 Sep 2005. ISSN 0007-1323. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044425>>. Acesso em: 22 jun. 2021.

SCHWARZ, E. *et al.* Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. **Nature**, v. 314, n. 6006, p. 111-114, 1985. ISSN 1476-4687/1476-4687. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/314111a0> >. Acesso em: 7 ago. 2021.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ. Núcleo de Vigilância epidemiológica e Coordenadoria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS**, Fortaleza, 2019. Disponível em: <[https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/BOLETIM\\_-AIDS\\_-2019\\_29\\_11\\_2019.pdf](https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/BOLETIM_-AIDS_-2019_29_11_2019.pdf)>. Acesso em: 15 ago. 2020.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ. Núcleo de Vigilância epidemiológica e Coordenadoria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS**, Fortaleza, 2021. Disponível em: < <https://www.saude.ce.gov.br/download/boletins/>>. Acesso em: 15 ago. 2020.

SEDMAN, S. E. *et al.* The Full-Length E6 Protein of Human Papillomavirus Type 16 Has Transforming and Trans-Activating Activities and Cooperates With E7 to Immortalize Keratinocytes in Culture. **Journal of virology**, v. 65, n. 9, 1991 Sep 1991. ISSN 0022-538X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651408> >. Acesso em: 19 out. 2021.

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**, v. 57, n. 4, 2014 Apr 2014. ISSN 1530-0358. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608304> >.

SHIELS, M. S. *et al.* Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 20, 10/17/2012 2012. ISSN 1460-2105. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23042932>>. Acesso em: 16 fev. 2021.

SIDDHARTHAN, R. V.; LANCIAULT, C.; TSIKITIS, V. L. Anal Intraepithelial Neoplasia: Diagnosis, Screening, and Treatment. **Annals of gastroenterology**, v. 32, n. 3, May-Jun 2019 2019. ISSN 1108-7471. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31040622> >. Acesso em: 25 jun. 2021.

SILVA DALLA LIBERA, L. S. *et al.* Human Papillomavirus and Anal Cancer: Prevalence, Genotype Distribution, and Prognosis Aspects from Midwestern Region of Brazil. **Journal of Oncology**, v. 2019, Sep. 18 2019. ISSN 1687-8450. Available at: <<https://www.hindawi.com/journals/jo/2019/6018269/>>. Acesso em: 24 jun. 2021.

SILVERBERG, M. J. *et al.* Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 54, n. 7, 2012 Apr 2012. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291097>>. Acesso em: 3 jul. 2021.

SMOTKIN, D.; PROKOPH, H.; WETTSTEIN, F. O. Oncogenic and Nononcogenic Human Genital Papillomaviruses Generate the E7 mRNA by Different Mechanisms. **Journal of virology**, v. 63, n. 3, Mar. 1989. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2536845>>. Acesso em: 10 set. 2021.

STONE, K. M. *et al.* Seroprevalence of Human Papillomavirus Type 16 Infection in the United States. **The Journal of infectious diseases**, v. 186, n. 10, 11/15/2002 2002. ISSN 0022-1899. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12404154>>. Acesso em: 2 mar. 2021.

TANG, S. *et al.* The E7 Oncoprotein Is Translated From Spliced E6\*I Transcripts in High-Risk Human Papillomavirus Type 16- Or Type 18-positive Cervical Cancer Cell Lines via Translation Reinitiation. **Journal of virology**, v. 80, n. 9, 2006 May 2006. ISSN 0022-538X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611884>>. Acesso em: 12 jan. 2021.

THOMAS, M. K., PITOT, H. C., LIEM, A., LAMBERT, P. F. Dominant role of HPV16 E7 in anal carcinogenesis. **Virology**, v. 421, n. 2, p. 114-118, 2011. doi:10.1016/j.virol.2011.09.018.

TONG, W. W. Y. *et al.* Progression to and Spontaneous Regression of High-Grade Anal Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-infected and Uninfected Men. **AIDS**, London, England, v. 27, n. 14, 2013 Sep. 10. ISSN 1473-5571. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24157904>>. Acesso em: 24 out. 2021.

URONIS H. E., BENDELL J. C. Anal cancer: an overview. **Oncologist**, v.12, p.524–534, 2007.

VICIANA, P. *et al.* High-risk Human Papilloma Virus Testing Improves Diagnostic Performance to Predict Moderate- to High-grade Anal Intraepithelial Neoplasia in Human Immunodeficiency Virus-infected Men Who Have Sex With Men in Low-to-Absent Cytological Abnormalities. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 69, n. 12, 2019 Nov. 27. ISSN 1537-6591. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30770528>>. Acesso em: 13 ago. 2021.

VOUSDEN, K. H. *et al.* The E7 Open Reading Frame of Human Papillomavirus Type 16 Encodes a Transforming Gene. **Oncogene research**, v. 3, n. 2, Sep. 1988. ISSN 0890-6467. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2852339>>. Acesso em: 9 dez. 2021.

VOUSDEN, K. H.; JAT, P. S. Functional Similarity Between HPV16E7, SV40 Large T and Adenovirus E1a Proteins. **Oncogene**, v. 4, n. 2, Feb. 1989. ISSN 0950-9232. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2538790>>. Acesso em: 16 mar. 2021.

WATSON, A. J. M. *et al.* Malignant Progression of Anal Intra-Epithelial Neoplasia. **ANZ Journal of Surgery**, v. 76, n. 8, Aug. 2006. ISSN 1445-1433. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16916390/>>. Acesso em: 4 fev. 2021.

WELLS, J. S. *et al.* Knowledge of Anal Cancer, Anal Cancer Screening, and HPV in HIV-Positive and High-Risk HIV-Negative Women. **Journal of Cancer Education**, v. 35, n. 3, p.

606-615, Jun 2020. ISSN 0885-8195. Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850945/>>. Acesso em: 14 maio 2021.

WERNES, B.; LEVINE, A.; HOWLEY, P. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. 1990-04-06 1990. Disponível em:  
<<https://science.sciencemag.org/content/248/4951/76>>. Acesso em: 5 abr. 2021.

WIELAND, U. K.; ALEXANDER. Anal cancer risk: HPV-based cervical screening programmes - The Lancet Infectious Diseases. **The Lancet**, v. 19, n. 8, p. 799-800, 2019. Disponível em: < [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30296-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30296-8/fulltext) >. Acesso em: 16 jun. 2021.

WIELAND, U.; OELLIG, F. [Anal dysplasia and anal cancer]. **Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete**, v. 71, n. 4, p. 284-292, 2020. ISSN 1432-1173. Disponível em: < <https://europepmc.org.ez11.periodicos.capes.gov.br/article/med/32065247>>. Acesso em: 23 out. 2021.

WIELAND, U.; OELLIG, F.; KREUTER, A. Anale Dysplasien und Analkarzinom. **Der Hautarzt**, v. 71, n. 4, p. 284-292, 2020-02-17 2020. ISSN 1432-1173. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00105-020-04548-9>>. Acesso em: 16 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Agency for Research on Cancer**. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 6 jun. 2020.

XU, J; ZHOU, H. Screening for Anal Cancer in HIV Positive Patients: should we make it a standard-of-care? **Journal of Investigative Surgery**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 93-94, 27 set. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/08941939.2017.1369608>. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28952827/>>. Acesso em: 22 set. 2021.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 5, p. 342-350, 2002. ISSN 1474-1768/1474-1768. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/nrc798> >. Acesso em: 30 nov. 2021.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 9, 05/03/2000 2000. ISSN 0027-8874. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793105> >. Acesso em: 19 maio 2021.



## APÊNDICE A — PROTOCOLO DE LIBERAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA

### — DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Implementação de programa de prevenção de câncer de ânus em hospital terciário e serviço ambulatorial secundário.

**Pesquisador Responsável:** Rodrigo Dornfeld Escalante

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAÉ:** 84651417.5.0000.5052

**Submetido em:** 04/05/2018

**Instituição Proponente:** Fundação Edson Queiroz

**Situação da Versão do Projeto:** Aprovado

**Localização atual da Versão do Projeto:** Pesquisador Responsável

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**APÊNDICE B - EDITAL DO PROGRAMA DE PESQUISA PARA O SUS E  
INSTITUIÇÃO DE FOMENTO**

Ref. Proc. Nº 3975160/2017

Convênio 837577/2016

Chamada 01/2017-Programa Pesquisa para o SUS-PPSUS-Funcap-SESA-Decit/SCTIE/MS-  
CNPq

**APÊNDICE C — TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**TÍTULO DA PESQUISA :** Implementação de programa de prevenção de câncer de ânus em hospital terciário e serviço ambulatorial secundário.

**NOME DO PESQUISADOR:** Rodrigo Dornfeld Escalante

**ENDEREÇO:** Rua Desembargador Floriano Benevides 221

**TELEFONE:** 3477-3658

Prezado(a) Participante,

Você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa, desenvolvida por (Rodrigo Dornfeld Escalante) que irá investigar fatores individuais relacionados a um maior risco de desenvolver câncer no anus. Nós estamos desenvolvendo esta pesquisa porque queremos descobrir quais pessoas tem mais chance de desenvolver câncer na região do ânus. Nós iremos analisar a história clínica, fazer um exame local onde será realizada uma coleta de material através de uma escova de algodão para fazer um exame de laboratório chamado de citologia e avaliar a presença de um vírus chamado HPV. Dependendo do resultado da citologia (se houver suspeita de lesões malignas ou pré malignas), poderá ser proposta a realização de outro exame local, chamado de colposcopia anal, onde iremos realizar avaliar a região com uma lente de aumento e aplicação de corantes para saber se você tem lesões relacionadas com o câncer de anus. Em caso de suspeita de lesões positivas você será encaminhado(a) para tratamento adequado. Caso contrário, você manterá o seu acompanhamento no ambulatório normalmente. Em qualquer momento do tratamento e das avaliações das lesões, você pode pedir para sair do estudo. Nós lhe asseguramos que independentemente de participar do estudo ou não, seu tratamento será mantido normalmente.

---

Assinatura do pesquisador

---

Assinatura da participante ou do seu responsável

### 1. POR QUE VOCÊ ESTÁ SENDO CONVIDADO A PARTICIPAR?

O convite para a sua participação se deve à apresentar algum fator de risco para desenvolver cancer de ânus, que pode ser a infecção por HPV, a infecção por HIV, a presença de tumores ginecológicos ou a prática de sexo anal sem proteção.

### 2. COMO SERÁ A MINHA PARTICIPAÇÃO?

Ao participar desta pesquisa você será avaliado por um médico especialista. Será feita uma entrevista e a seguir o exame físico e a raspagem do anus com um “cotonete” de algodão. O material que estiver presente no algodão, será encaminhado para dois exames chamados de citologia e presença do vírus HPV. Se o exame de citologia mostrar células suspeitas para câncer de ânus, um exame mais detalhado será realizado, a Colposcopia anal. Na Colposcopia anal, utilizamos o mesmo equipamento do exame físico, porém aplicamos dois corantes no local e avaliamos a região do ânus com uma lente de aumento. Se nesse exame forem detectadas lesões, você será encaminhado para tratamento adequado e será acompanhado clinicamente no ambulatório. Lembramos que a sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória, e você tem plena autonomia e liberdade para decidir se quer ou não participar. Você pode desistir da sua participação a qualquer momento, mesmo após ter iniciado os exames ou a coleta das informações clínicas sem nenhum prejuízo para você. Não haverá nenhuma penalização caso você decida não consentir a sua participação, ou desistir da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

### 3. QUEM SABERÁ SE EU DECIDIR PARTICIPAR?

Somente o pesquisador responsável e sua equipe saberá que você está participando desta pesquisa. Ninguém mais saberá da sua participação. Entretanto, caso você deseje que o seu nome / seu rosto / sua voz ou o nome da sua instituição conste do trabalho final, nós respeitaremos sua decisão. Basta que você marque ao final deste termo a sua opção.

---

Assinatura do pesquisador

---

Assinatura da participante ou do seu responsável

#### 4. GARANTIA DA CONFIDENCIALIDADE E PRIVACIDADE:

Todos os dados e informações que você nos fornecer serão guardados de forma sigilosa. Garantimos a confidencialidade e a privacidade dos seus dados e das suas informações.

Tudo que nos fornecer por meio de avaliações físicas, entrevistas ou os exames coletados e realizados, será utilizado somente para esta pesquisa. O material da pesquisa, com os seus dados e informações, será armazenado em local seguro e guardado em arquivo por, pelo menos, 5 anos após o término da pesquisa. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa. Caso você autorize que sua voz seja publicada, teremos o cuidado de anonimizá-la, ou seja, sua voz ficará diferente e ninguém saberá que é sua. Caso você autorize que sua imagem seja publicada, teremos o cuidado de anonimizá-la, ou seja, seu rosto ficará desfocado e/ou colocaremos uma tarja preta na imagem dos seus olhos e ninguém saberá que é você.

#### 5. EXISTE ALGUM RISCO SE EU PARTICIPAR?

O presente estudo propõe avaliar pacientes com fatores de risco aumentado para câncer de anus. Para se estratificar os riscos referentes ao desenvolvimento de câncer de anus são necessários procedimentos como a coleta de história clínica, realização de exame físico proctológico, coleta de citologia anal e, se essa for alterada, a realização da colposcopia anal. Todos esses procedimentos são realizados rotineiramente na prática clínica e em acordo a protocolos internacionais. Não existe estudo sem riscos, mas no presente caso, os riscos relativos ao estudo podem ser quantificados como MÍNIMOS e serão a seguir pormenorizados.

1) Durante a coleta da história clínica há perguntas sobre prática sexual e tratamentos prévios, o que pode gerar algum desconforto emocional ou reação de pudor. Pretende-se minimizar, por meio de sistematização de entrevistas com um entrevistador experiente e que se esforce para compreender eventuais desconfortos e se necessário interromper a coleta de dados quando presentes.

2) Durante a realização dos exames físicos proctológicos e da coleta de material biológico para citologia, pode ocorrer reações semelhantes à descrita na

---

Assinatura do pesquisador

---

Assinatura da participante ou do seu responsável

coleta da história clínica e além de desconforto emocional e reação de pudor. Pode se ter também algum desconforto físico ou reação de dor por se tratar de área sensível do corpo humano. O pesquisador pretende minimizar esses riscos por meio de obediência à protocolos de boas práticas clínicas, prestando atenção e esclarecendo todas as dúvidas, se utilizando de lubrificantes com anestésicos durante a realização do exame físico e respeitando as limitações individuais de cada pessoa participante.

3) Riscos referentes a colposcopia anal: semelhantes aos descritos no exame físico e citologia, acrescido da possibilidade de se ter um desconforto físico ou dor um pouco mais evidente pois se trata de exame core duração de alguns minutos. À tentativa de minimização se dará de forma semelhante a descrita acima, tentando se realizar os exame com a maior brevidade possível.

4) Riscos gerados por deslocamento/retornos ao serviço de saúde. Os retornos estão sendo programados para que coincidam com as consultas de retorno de rotina, dessa forma são minimizados ao não se solicitar retornos exclusivamente para realização do estudo. Caso o paciente sinta a necessidade de retomar para mostrar um exame ou esclarecer dúvidas, terá suas despesas de deslocamento ressarcidas.

5) Riscos relacionados com a coleta e armazenamento das amostras. Os riscos de perda de amostras ou exposição de material biológico em frascos com identificação serão minimizados ao se guardar os frascos em armário chaveado e com único acesso pelo pesquisador. Os frascos devem ser identificados por números e não por letras ou informações que permitam a uma pessoa não relacionada ao estudo identificar a origem do material.

6) Risco de exposição dos dados coletados. Pretende se minimizar utilizando computador pessoal com senha para acesso aos dados que permitam identificar os pacientes. Acesso exclusivo pelo pesquisador.

## 6. EXISTE ALGUM BENEFÍCIO SE EU PARTICIPAR?

O benefício esperado com a pesquisa é ajudar a identificar pessoas com risco aumentado de desenvolver câncer de anus e dessa forma poder ajudar na prevenção dessa doença. Se você apresentar alguma dessas lesões, o tratamento será feito imediatamente.

---

Assinatura do pesquisador

---

Assinatura da participante ou do seu responsável

## 7. FORMAS DE ASSISTÊNCIA E RESSARCIMENTO DAS DESPESAS:

Se você for uma pessoa com risco aumentado e detectado, será inserida em programa de prevenção de longo prazo. No caso de algum gasto resultante da sua participação na pesquisa e dela decorrentes, você será ressarcida, ou seja, o pesquisador responsável cobrirá todas as suas despesas e de seus acompanhantes, quando for o caso, para a sua vinda até o centro de pesquisa.

## 8. ESCLARECIMENTOS:

Se você tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa e/ou dos métodos utilizados nela, pode procurar a qualquer momento o pesquisador responsável presencialmente, por telefone ou e-mail.

NOME DO PESQUISADOR: Rodrigo Dornfeld Escalante

ENDEREÇO: Rua Desembargador Floriano Benevides 221

TELEFONE: 3477-3658

EMAIL: [Rodrigo.escalante@unifor.br](mailto:Rodrigo.escalante@unifor.br)

Se você desejar obter informações sobre os seus direitos e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa, poderá consultar o Comitê de Ética da Universidade de Fortaleza ou o Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio. O Comitê de Ética tem como finalidade defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade, e tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto, de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade de Fortaleza COÉTICA.

Av. Washington Soares, 1321, Bloco da Reitoria, Sala da Vice-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, 1º andar. Bairro Edson Queiroz. CEP 60811 -341.

Horário de Funcionamento: 08:00h às 12:00h e 13:30h às 18:00h.

Telefone (85) 3477-3122, Fortaleza-CE.

---

Assinatura do pesquisador

---

Assinatura da participante ou do seu responsável

### 9. CONCORDÂNCIA NA PARTICIPAÇÃO:

Se o Sr. ou a Sra. estiver de acordo em participar da pesquisa, deve preencher e assinar este documento, que será elaborado em duas vias: uma via deste Termo ficará em sua posse e a outra ficará com o pesquisador.

O participante de pesquisa ou seu representante legal, quando for o caso, deve rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, apondo a sua assinatura na última página do referido Termo. O pesquisador responsável deve, da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

### 10. USO DE VOZ OU IMAGEM:

Caso a Senhora deseje que seu nome, seu rosto, sua voz ou o nome da sua instituição apareça nos resultados da pesquisa, sem serem anonimizados, marque um dos itens abaixo:

\_\_\_\_ Eu desejo que o meu nome conste do trabalho final.

\_\_\_\_ Eu desejo que o meu rosto/face conste do trabalho final.

\_\_\_\_ Eu desejo que a minha voz conste do trabalho final.

\_\_\_\_ Eu desejo que o nome da minha instituição conste do trabalho final.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura da participante ou do seu responsável



**CONSENTIMENTO:**

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o(a) Sr.(a).

portadora da cédula de identidade \_\_\_\_\_, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas e esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores. Ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, e não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Fortaleza-CE, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Ass. da participante ou do seu responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Impressão dactiloscópica

## APÊNDICE D — QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO UTILIZADO PARA COLETA DAS INFORMAÇÕES CLÍNICAS VIA GOOGLE FORMS

06.03/2022 00:36

Questionário HPV

### Instruções: Questionário HPV

Preencher todo o formulário de acordo com a sugestão de cada item.

\*Obrigatório

1.

**Data \***

*Exemplo: 7 de janeiro de 2019*

2.

**Nome: \***

3.

**Data de nascimento**

*Exemplo: 7 de janeiro de 2019*

4.

**Telefone para contato \***

5.

**Prontuário/Registro Hospitalar \***

6.

**Serviço \***

**Marcar apenas uma oval.**

HUWC

UNIFOR

Questionário HPV

7. **Idade \***

---

8. **Identidade de gênero \***

*Marcar apenas uma oval.*

- Homem cis
- Mulher cis
- Homem trans
- Mulher trans
- Não-binário
- Outro
- Não respondeu
- Outro: \_\_\_\_\_

9. **Orientação sexual \***

*Marcar apenas uma oval.*

- Heterossexual
- Homossexual
- Bissexual
- Assexual
- Outro
- Não respondeu

06/03/2022 00:36

Questionário HPV

10.

**Raça \******Marcar apenas uma oval.***

- Branco
- Negro
- Pardo
- Indígena
- Outro

11.

**Escolaridade \******Marcar apenas uma oval.***

- Analfabeto
- Primeiro grau incompleto
- Segundo grau incompleto
- Ensino médio completo
- Universitário
- Pós-graduação
- Não sabe/não respondeu

12.

**Tabagismo*****Marcar apenas uma oval.***

- Mais de 20cg/dia
- Menos de 20cg/dia
- Não
- Não respondeu

08/03/2022 00:36

Questionário HPV

13.

**Uso de drogas ilícitas \****Marque todas que se aplicam.*

- Não
- Maconha
- Cocaína
- Crack
- Heroína
- Ecstasy
- LSD
- Outro
- Não respondeu

14.

**Situação marital \****Marcar apenas uma oval.*

- Solteiro
- Casado, morando junto
- Parceiro fixo mas não mora junto
- Não sabe/não respondeu

15.

**Número de parceiros durante a vida \***

---

16.

**Pratica sexo anal receptivo? \****Marcar apenas uma oval.*

- Sim
- Não
- Não respondeu

06/03/2022 00:36

Questionário HPV

17.

**Tempo HIV \******Marcar apenas uma oval.***

- menos 1 ano
- 1 a 5 anos
- 5 a 10 anos
- mais de 10 anos

18.

**TARV \******Marcar apenas uma oval.***

- Inibidor de Protease
- Inibidor de transcriptase reversa não-nucleosídeo
- Os dois/outro esquema
- Não está usando

19.

**Especificar drogas TARV \***

---

20.

**Tempo TARV*****Marcar apenas uma oval.***

- 1-5 anos
- 5-10 anos
- Mais de 10 anos
- Não se aplica

06/03/2022 00:36

Questionário HPV

21. **Contato com Timidina/análogo \***

*Marcar apenas uma oval.*

Sim

Não

22. **CD4 (cel/mm<sup>3</sup>) atual \***

*Marcar apenas uma oval.*

>350

=<350

Desconhecido

23. **CD4 (cel/mm<sup>3</sup>) mais baixo nos últimos 90 dias \***

*Marcar apenas uma oval.*

>350

201-350

51-200

<50

Desconhecido

24. **Carga Viral (cópias/ml) \***

*Marcar apenas uma oval.*

Indetectavel

<50

>51

Desconhecido

06/03/2022 00:36

Questionário HPV

25.

**História de Sífilis*****Marcar apenas uma oval.***

- Sim não tratada
- Em tratamento/ Tratada
- Não

26.

**História de Chlamydia \******Marcar apenas uma oval.***

- Sim
- Não
- Desconhecido

27.

**História de herpesvirus \******Marcar apenas uma oval.***

- Sim
- Não
- Não sabe/não respondeu

28.

**Câncer genital / NIC / Citologia alterada*****Marcar apenas uma oval.***

- Sim
- Não



06/03/2022 00:36

Questionário HPV

29.

**Neoplasia***Marcar apenas uma oval.*

- Sim, fez QT
- Sim, fez RXT
- Sim, fez os dois
- Não
- Outro: \_\_\_\_\_

30.

**Transplante \****Marcar apenas uma oval.*

- Sim
- Não

31.

**Exame proctológico \***

32.

**VDRL***Marcar apenas uma oval.*

- Negativo
- Positivo

33.

**Sorologia hepatite C***Marcar apenas uma oval.*

- Negativo
- Positivo

06/03/2022 00:36

Questionário HPV

34.

**Sorologia Hepatite B*****Marcar apenas uma oval.*** Negativo não vacinado Negativo vacinado Positivo

35.

**Citologia anal*****Marcar apenas uma oval.*** Negativa LSIL ASCUS ASC-H HSIL

36.

**HRA*****Marcar apenas uma oval.*** Não fez Normal LSIL HSIL/Neoplasia CA Invasivo

37.

**PCR - TIPAGEM**

---

---

---

---

06/03/2022 00:36

Questionário HPV

38.

PCR - Perfil E6/E7

---

---

---

---

---

---

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários