

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO-OESTE - PPGSD

NATHÁLIA MANZANO GONÇALVES DE SOUZA

**CORRELAÇÃO DOS ACHADOS CITOPATOLÓGICOS E INCIDÊNCIA DE HPV
EM PREVENTIVOS ANAL**

CAMPO GRANDE
2025

NATHÁLIA MANZANO GONÇALVES DE SOUZA

**CORRELAÇÃO DOS ACHADOS CITOPATOLÓGICOS E INCIDÊNCIA DE HPV
EM PREVENTIVOS ANAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso de Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste. Linha de pesquisa: Carcinogênese e estudos do câncer na região Centro-Oeste.

Orientador: Dr. Albert Schiaveto de Souza

Coorientadores: Prof. Dr. Rondon Tosta Ramalho. Dr. Carlos Henrique Marques da Silva; Prof. Dr. Luiz Carlos Takita.

CAMPO GRANDE
2025

Dedico a mim mesma essa dissertação, que foi quem plantou essa semente, sem saber se seria totalmente e adequadamente cultivada, e que quando, nos momentos mais difíceis, não faltou água para a rega. Hoje existe a colheita dos frutos germinados!

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, quem me impulsionou a focalizar, nos diversos momentos em que pensei em desistir. Ela quem insistiu e acreditou em mim na conclusão e encerramento deste ciclo, ouviu reclamações e frases negativas a respeito da minha capacidade, e em todos momentos me amparou e me segurou para que o fim se aproximasse e chegasse.

À Deus, que na sua misericordiosa graça, sempre me iluminou, e me guiou no caminho desta jornada, me dando forças para perseverar quando achei já não mais a tinha, superar as dificuldades e por me colocar na direção certa. Sem Ele eu nada seria e não teria conseguido o tão visado término.

As minhas queridas amigas que depositaram entusiasmo na condução e conclusão desta dissertação, e que me deixaram em paz por um breve período para que eu me dedicasse exclusivamente a este momento.

A UFMS, Programa de Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, por ter me dado a oportunidade de evoluir nos conhecimentos necessários, trazendo importância para o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu inicialmente orientador, e posteriormente coorientador, Prof. Dr. Rondon, pelo seu dom em se fazer um pai ouvinte, me ajudar em todas as adversidades, em todos momentos, me dando suporte necessário para a conclusão.

Ao meu terceiro e último orientador, Prof. Dr. Albert, que mesmo assumindo o cargo no meio desta pesquisa, executou com a maestria a função de me orientar e ajudar na conclusão; Obrigada.

Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar".

(Josué 1:9 – Bíblia)

RESUMO

O Papilomavírus (HPV) é reconhecido como a principal causa de um subtipo de câncer anal; o carcinoma de células escamosas do canal anal (CEC), sendo responsável por sua carcinogênese na grande maioria das vezes. Em casos em que a infecção é persistente, o vírus pode levar ao desenvolvimento de lesões displásicas precursoras, que se não forem identificadas e tratadas podem progredir para câncer anal. O objetivo desse estudo foi correlacionar os achados citopatológicos e a incidência do HPV-DNA em exames de preventivo do canal anal coletados em meio líquido. Foi realizado um estudo epidemiológico retrospectivo incluindo homens e mulheres, com idade acima de 18 anos, que foram submetidos à triagem citológica anal com um teste de papanicolau em meio líquido em um serviço de coloproctologia de março de 2020 a setembro de 2022 sob a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS. Como resultado, pode – se dizer que houve associação significativa no achado entre os resultados citopatológicos e a positividade do HPV-DNA ($p=0,003$), demonstrando que podem ser evidenciadas maiores alterações citológicas no canal anal na presença de HPV-DNA. Com a utilização da citologia anal como meio de prevenção, é possível evitar a evolução das lesões displásicas para o CEC anal, auxiliando no rastreamento dos doentes em risco e na seleção de pacientes para a realização de modalidades terapêuticas mais específicas como a colposcopia anal, biópsias, exérese, e cauterização lesionais.

Descritores: Infecções por Papillomavirus Humano; Canal Anal; Neoplasias do ânus; Exame Papanicolau; Biópsia Líquida.

ABSTRACT

Papillomavirus (HPV) is recognized as the main cause of a subtype of anal cancer, the squamous cell carcinoma of the anal canal (SCC), being responsible for its carcinogenesis in the vast majority of cases. In cases where the infection is persistent, the virus can lead to the development of precursor dysplastic lesions, which, if not identified and treated, can progress to anal cancer. The objective of this study was to correlate the cytopathological findings and the incidence of HPV in preventive exams of the anal canal collected in liquid. A retrospective epidemiological study was conducted, including men and women aged over 18 years, who underwent anal cytology screening with a liquid-based Pap smear test in a coloproctology service from March 2020 to September 2022, with the approval of the UFMS Research Ethics Committee. As a result, it can be said that there was a significant association in the finding between the cytopathological results and the positivity of HPV-DNA ($p=0.003$), demonstrating that greater cytological changes in the anal canal can be evidenced in the presence of HPV-DNA. With the use of anal cytology as a means of prevention, it is possible to avoid the evolution of dysplastic lesions to anal SCC, helping in the screening of patients at risk and in the selection of patients to undergo more specific therapeutic modalities such as anal colposcopy, biopsies, excisions, and lesional cauterization.

Descriptors: Human Papillomavirus Infections; Anal Canal; Neoplasms of the anus; Pap test; Liquid Biopsy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. O canal anal.....	12
Figura 2. O HPV e seu genoma.....	14
Figura 3. Diferenciação celular anormal causada pela infecção do HPV:.....	15
Figura 4. Kit de Coleta CellPreserv:.....	22
Figura 5. Posição adotada pelo paciente para a coleta do preventivo anal:.....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra e suas variáveis.....	26
Tabela 2. Resultados da avaliação da associação (ou comparação?) entre as variáveis sexo, faixa etária, e resultados citopatológicos, em relação à positividade do HPV DNA, entre os pacientes avaliados nesse estudo.....	27
Tabela 3. Resultados da avaliação da associação (ou comparação?) entre as variáveis sexo, faixa etária, e resultados citopatológicos, em relação às variáveis de risco oncogênico do HPV, entre os pacientes avaliados nesse estudo.....	28
Tabela 4. Resultados da avaliação da associação (ou comparação?) entre as variáveis sexo, faixa etária, presença do HPV DNA, oncogenicidade do HPV, e resultados citopatológicos, em relação a quantidade dos fatores de riscos encontrados nos pacientes avaliados nesse estudo.....	29
Tabela 5. Resultados da avaliação da associação (ou comparação?) entre as variáveis sexo, faixa etária, presença do HPV DNA, oncogenicidade do HPV, e resultados citopatológicos, em relação a dois fatores de riscos encontrados nos pacientes avaliados nesse estudo.....	30
Tabela 6. Resultados da avaliação da associação (ou comparação?) entre as variáveis sexo, faixa etária, presença do HPV DNA, oncogenicidade do HPV, e resultados citopatológicos, em relação a dois fatores de riscos encontrados nos pacientes avaliados nesse estudo.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	American Cancer Society
ASC-H*	Células escamosas atípicas, não podem excluir lesão intraepitelialescamosa de alto grau
ASC-US*	Células escamosas atípicas de significado indeterminado
ASIL*	Lesões intraepiteliais escamosas anais
CEC	Carcinoma de células escamosas
DNA*	Ácido Desoxirribonucleico
GIST*	Tumor estromal gastrointestinal
HIV*	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV*	Papilomavírus
HSH	Homens que fazem sexo com outros homens.
H-SIL*	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
INCA	Instituto Nacional de Câncer
L-SIL*	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
NIA	Neoplasia intraepitelial anal
NILM	Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade
pRB	Proteína retinoblastoma
PrEP*	Profilaxia pré-exposição
PRR	Papilomatose respiratória recorrente
SCC*	Carcinoma de células escamosas
SOTR*	Receptores de transplante de órgão sólido
SBCP	Sociedade Brasileira de Coloproctologia
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

* Abreviaturas mantidas na forma usada na língua inglesa.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1	CÂNCER ANAL.....	12
2.2	FATORES DE RISCOS DO CÂNCER ANAL.....	13
2.3	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER ANAL.....	13
2.4	O HPV.....	14
2.5	INFECÇÃO PELO HPV.....	15
2.6	ONCOGÊNESE.....	16
2.7	RASTREAMENTO.....	18
2.8	VACINA.....	19
3	OBJETIVOS.....	20
3.1	OBJETIVO GERAL.....	20
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
4	METODOLOGIA.....	21
4.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	21
4.2	DESCRIÇÃO DO ESTUDO.....	21
4.3	SUJEITOS DO ESTUDO.....	21
4.4	PROCEDIMENTOS DE INTERVENÇÃO E COLETA.....	22
4.5	ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	24
5	RESULTADOS.....	26
6	DISCUSSÃO.....	32
7	CONCLUSÃO.....	37
	REFERÊNCIAS.....	38
	APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	43
	APÊNDICE II - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA.....	45
	APÊNDICE III - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	46
	APÊNDICE IV – TERMO DE ANUÊNCIA PARA EXECUÇÃO DE PESQUISA..	47
	APÊNDICE V - ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO.....	48

1 INTRODUÇÃO

O câncer anal representa uma minoria dentre os tumores do trato gastrointestinal baixo; é o segundo câncer mais comumente relacionado ao HPV, imediatamente atrás do câncer de colo do útero, e vem crescendo em incidência de casos novos e em mortes por todo o mundo, e acentuando-se com a prática de sexo anal, principalmente em pacientes homossexuais e imunossuprimidos. Quase 90% dos carcinomas de células escamosas do canal anal (CEC) são atribuíveis ao Papillomavírus – HPV, sendo responsável por sua carcinogênese na grande maioria das vezes.

Estudos prévios demonstram a necessidade da prevenção do câncer anal, bem como da correlação dos achados citopatológicos e a presença do HPV. Com base no grande sucesso da triagem citológica cervical em mulheres, há a necessidade em realizar triagem semelhante para prevenção do câncer anal. O câncer cervical e o câncer anal compartilham várias características semelhantes: ambos os cânceres estão estritamente associados a uma infecção persistente de células epiteliais por tipos oncogênicos de HPV, e ambos são precedidos por lesões displásicas neoplásicas pré-invasivas que pode ser identificada com o Papanicolaou – exame preventivo cervical.

Diante do exposto e com base na necessidade em se aprofundar na influência do HPV, seus genótipos; e correlação de achados citopatológicos na patogênese do CEC de canal anal, é indicado a realização deste estudo; onde objetiva-se a avaliação da utilidade e desempenho da coleta da citologia anal em meio líquido em escovados de canal anal, e seus achados citopatológicos, como uma ferramenta de triagem para prevenção e detecção precoce de displasias e câncer anal, sua correlação com a presença do DNA-HPV e sua oncogenicidade, em pacientes com necessidade de avaliação proctológica por meio do exame de preventivo anal.

A pesquisa tem importância, e sua aplicabilidade poderá ser justificada e vir a incentivar ações que possam prevenir o câncer anal; tais como a vacinação e avaliação rotineira de pacientes em risco de displasia através de exame preventivo. Os avanços na investigação do câncer anal também ajudam a avançar as pesquisas em outras doenças malignas relacionadas ao HPV: câncer de colo do útero, câncer de cabeça e pescoço, e câncer de pênis. Com a prática da vacinação contra o HPV, com base nas diretrizes para imunização de ambos os sexos do ministério da saúde, tem-se diminuído a incidência de displasia anogenital de alto grau e doença cancerosa.

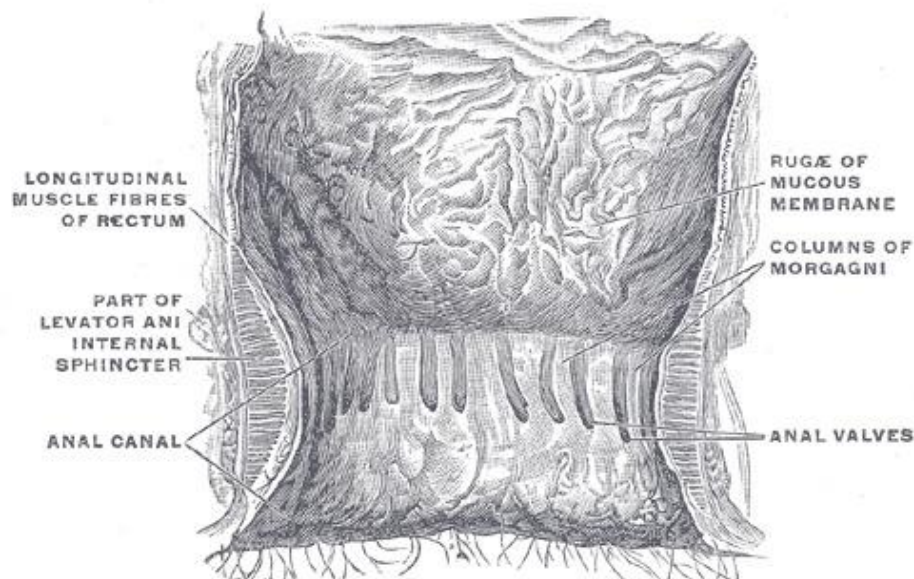
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER ANAL:

O cancer do canal anal pode abranger alguns subtipos; o carcinoma de células escamosas (CEC), o adenocarcinoma, o cancer de células basais, o melanoma, linfoma, tumores estromais gastrointestinal (GIST), e os tumores neuroendócrinos; O CEC representa mais de 80% de todos os casos de câncer anal, sendo o subtipo mais comum (CATHY ENG *et al.*, 2022).

O canal anal se estende da junção anorretal até a margem anal. É revestido por mucosa glandular que faz a transição para epitélio escamoso distalmente (AHMED; ARBOR; QURESHI, 2023). A definição cirúrgica do canal anal, proposta pelo American Joint Committee on Cancer, é a mais amplamente aceita. Por sua definição, o canal anal se estende do ápice do complexo do esfíncter anal até o sulco interesfincteriano palpável na borda distal do músculo esfíncter interno.

Figura 1: O canal anal:



Fonte: AHMED; ARBOR; QURESHI, 2023.

O CEC do canal anal é uma neoplasia relativamente incomum, sendo, em sua maioria, um câncer local-regional, de baixo potencial metastático (apenas 15%), resultando em cura na maioria dos casos tratados com quimiorradiação definitiva (VALADÃO *et al.*, 2024).

2.2 FATORES DE RISCOS DO CÂNCER ANAL:

Como a maioria dos casos de câncer anal estão relacionados à infecção por HPV (a maioria está associada à infecção por HPV16), os fatores que aumentam o risco de infecção persistente por HPV; como por exemplo o sexo anorreceptivo e o alto número de parceiros sexuais; influenciam a incidência de câncer anal (LIN; FRANCESCHI; CLIFFORD, 2018).

O cancer anal geralmente é um doença estigmatizante associada à promiscuidade, orientação sexual, e padrões de prática sexual (LONGABAUGH *et al.*, 2017). Embora seja raro na população em geral, o câncer anal afeta desproporcionalmente várias populações específicas, incluindo pessoas com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), homens que fazem sexo com homens (HSH), pacientes receptores de transplante de órgãos sólidos (SOTR) e mulheres com histórico de câncer ou pré-câncer vulvar (CLIFFORD *et al.*, 2021). Pacientes vivendo com HIV tem 19 vezes mais chance de desenvolver CEC do canal anal, comparado com a população em geral, e estima-se que 90% dos pacientes com CEC estejam infectados pelo HPV, principalmente o HPV-16 (CATHY ENG *et al.*, 2022).

Além disso, a idade avançada, o sexo feminino e o tabagismo foram atribuídos como fatores de risco para o câncer anal (LIN *et al.*, 2019)

2.3 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER ANAL:

O câncer anal é responsável por cerca de 2% de todas as neoplasias malignas do trato gastrointestinal (GONDAL *et al.*, 2023). Apesar da disponibilidade de uma vacina preventiva multivalente contra o HPV, os dados demonstram que esta malignidade tem aumentado anualmente nas últimas três décadas (CATHY ENG *et al.*, 2022).

Esse tipo de câncer é incomum em pessoas com idade inferior a 35 anos, e é encontrado mais em idosos, com idade média no início dos 60 anos. O risco de ter câncer anal é um pouco maior em mulheres do que em homens e em pessoas com fatores de riscos presentes (SHIHABUDDI, 2017).

A American Cancer Society (ACS) estimou 8.300 novos casos (5530 em mulheres e 2770 em homens) e 1280 mortes (760 em mulheres e 520 em homens), nos Estados Unidos, para o ano de 2019 de cancer anal (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019). As estimativas para câncer anal nos Estados Unidos para 2024 são: Cerca de 10.540 novos casos (3.360 em homens e 7.180 em mulheres) e cerca de 2.190 mortes (1.000 em homens e 1.190 em mulheres), (**Key Statistics for Anal Cancer**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/anal-cancer/about/what-is-key-statistics.html>>. Acesso em: 7 fev. 2025). A incidência anual de carcinoma de células escamosas do ânus nos EUA

continua a aumentar em 2,7% ao ano, enquanto a taxa de mortalidade aumenta em 3,1% (CATHY ENG et al., 2022).

Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) referem o câncer anal como sendo raro e representando cerca de 1 a 2% de todos os tumores colorretais. Em 2015, dados mostraram 406 mortes por câncer anal, sendo 148 homens e 258 mulheres. Observa-se um aumento na incidência do câncer anal ao longo dos anos, afetando predominantemente o sexo feminino. É importante salientar que os dados disponíveis sobre a incidência e mortalidade do câncer de canal anal no Brasil são limitados, refletindo provavelmente a raridade da doença e possíveis subnotificações. O INCA não disponibilizou estimativas específicas para o número de casos de câncer anal no Brasil em 2023; no entanto, dados levantados pela Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBCP) indicam que, entre 2015 e outubro de 2024, ocorreram 38.196 internações por câncer de ânus e canal anal no país, resultando em 6.814 óbitos entre 2015 e 2023.

2.4 O HPV:

O HPV é um vírus não-envelopado, de simetria icosaédrica com 72 capsômeros e genoma DNA de fita dupla circular. É um vírus DNA com genoma de dupla hélice, e mais externamente recoberto por capsídeo. É dividido em três regiões: precoce (early = genes E), tardia (late = genes L) e região regulatória contracorrente (URR). Os genes “L” codificam as proteínas do capsídeo viral e os genes “E” codificam as proteínas com funções reguladoras da atividade celular, destacando-se as oncoproteínas E6 e E7, que interferem com a função dos genes celulares supressores de tumores - p53 e proteína retinoblastoma (pRb) (AKSOY; GOTTSCHALK; MENESES, 2018; SZYMONOWIC; CHEN, 2020; ENTIAUSPE, *et al.*, 2006). O genoma do HPV inclui as proteínas E1 e E2, que estão envolvidas na replicação do DNA viral e na regulação da expressão do gene viral; E4 está implicado na montagem do vírus e E5, E6 e E7 são responsáveis pela imortalização e transformação de células epiteliais infectadas. A integração do DNA viral leva à superexpressão das duas oncoproteínas virais E6 e E7, que formam complexos com os produtos do gene supressor de tumor p53 e pRb, respectivamente, inibindo sua função (INDINNIMEO, *et al.*, 2011).

Os HPVs são classificados em genótipos, baseados na homologia do DNA, sendo considerado um novo genótipo distinto aquele HPV que tiver seu genoma isolado e apresentar uma diversidade de 10% na sequência de nucleotídeos do gene L1 de todos os tipos de HPV anteriormente descritos (ENTIAUSPE, *et al.*, 2006) – Figura 2.

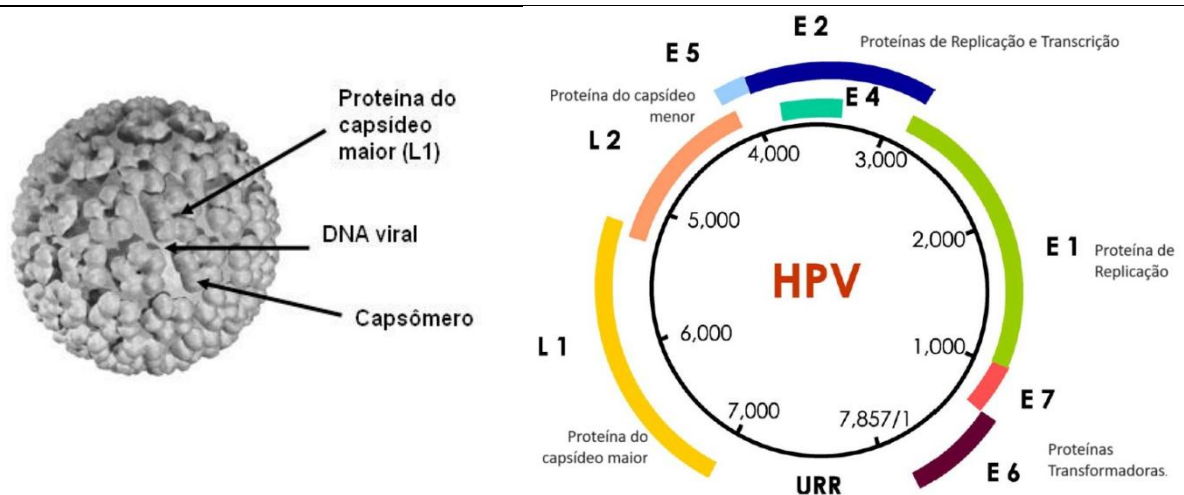
Esses vírus são altamente específicos de tecido, e infectam tanto o epitélio cutâneo

quanto a mucosa. Mais de 200 tipos de HPV foram identificados e caracterizados, sendo aproximadamente o número de 40, os subtipos com tropismo pelo trato anogenital; e pelo menos 14 subtipos de alto risco que podem causar câncer (SZYMONOWICZ; CHEN, 2020).

O HPV é o agente responsável por mais de 90% dos cânceres anais e cervicais, e são divididos em dois grupos de acordo com o potencial oncogênico: De baixo risco são os subtipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e 108, os quais desenvolvem os condilomas e lesões de baixo grau; e os de alto risco, que são os subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 que são envolvidos na patogênese de displasia de alto grau e câncer (HOFF; COUDRY; MONIZ, 2017; INDINNIMEO, *et al.*, 2011).

Vários genótipos de HPV foram identificados, com HPV16 e HPV18 sendo os mais fortemente ligados ao desenvolvimento de câncer anal. Esses dois subtipos sozinhos respondem por 79% de todos os cânceres anais (SYMER, M. M.; YEO, H. L.. 2018).

Figura 2: O HPV e seu genoma:



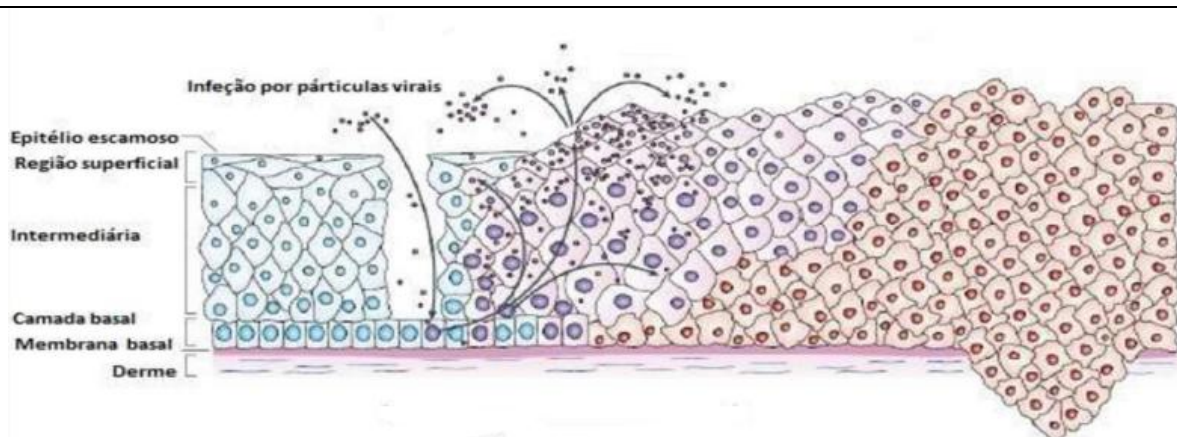
Fonte: ENTIAUSPE, *et al.*, 2006.

Fonte: MUÑOZ, *et al.*, 2006.

2.5 INFECÇÃO PELO HPV:

O HPV é transmitido principalmente por via sexual, mas também pode ser transmitido pelo contato pele a pele. Segundo Hidalgo-Tenorio *et al.* (2019) aproximadamente 80% das pessoas, tanto homens quanto mulheres, terão uma infecção pelo HPV em algum momento de suas vidas. Todas as pessoas sexualmente ativas podem ser infectadas pelo HPV de baixo ou alto risco e geralmente se tornar infectadas logo após o início da atividade sexual. No entanto, na maioria das vezes o sistema imunológico elimina o vírus, mas para alguns, a infecção persiste e pode levar a alterações carcinogênicas.

Figura 3: Diferenciação celular anormal causada pela infecção do HPV:



Fonte: WOODMAM; COLLINS; YOUNG, 2007.

A fase produtiva do vírus ocorre no estrato suprabasal. A diferenciação celular anormal como resultado da infecção pelo HPV é um processo totalmente dependente da expressão dos genes virais. A liberação dos vírus ocorre nos queratinócitos localizados mais superficialmente, à medida que estes morrem por apoptose. Os vírus liberados ficam imediatamente disponíveis para infectar um novo tecido, e sua localização na superfície do papiloma é indispensável para maior eficiência de contágio (ENTIAUSPE, *et al.*, 2006) – Figura 3.

Células infectadas pelo HPV de alto risco aumentam sua taxa de proliferação e podem formar displasia e evoluir para um tumor. Para ambos os sexos, os fatores de risco para o CEC anal são: infecção por HPV, infecção por HIV, supressão imunológica em transplantados, tabagismo, relação anal receptiva, número de parceiros sexuais ao longo da vida, idade, mulheres em uso de contraceptivo e história prévia de câncer cervical invasivo, câncer de vulva ou vaginal (MURESU *et al.*, 2020; SERUP-HANSEN *et al.*, 2014; SZYMONOWICZ; CHEN, 2020).

2.6 ONCOGÊNESE:

A p16 (também conhecida como p16INK4a ou inibidor de quinase dependente de ciclina 2A - CDKN2A) é uma proteína que retarda a divisão celular, retardando a progressão do ciclo celular da fase G1 para a fase S, atuando assim como um supressor de tumor. O nome p16 é derivado de seu peso molecular, e o nome alternativo p16INK4a refere-se ao seu papel na inibição da quinase dependente de ciclina CDK4 (SERRANO; HANNON; BEACH, 1993).

Cânceres associados ao HPV muitas vezes têm uma sequência viral integrada ao

genoma das células cancerígenas. Dois dos genes estruturais iniciais do HPV; o E6 e E7 são conhecidos como oncogenes que promovem o crescimento do tumor e a transformação maligna. Symer e Yeo (2018) referem que o E6 e E7 contribuem para a instabilidade genética através de inativação de p53 e pRb. PRb é um regulador negativo da quinase inibidora de p16 dependente de ciclina, e a inativação do pRb leva à regulação do p16.

A p16 tem sido identificada como um marcador da infecção por HPV. Uma vez que as células transformadas pelos oncogenes virais E6 e E7 do HPV apresentam alteração na apoptose e na regulação do ciclo celular, expressando fortemente a p16 para controlar a ativação do ciclo celular irregular. Este biomarcador tem sido utilizado com frequência em lesões cervicais para prever o risco de progressão, e poderia ser utilizado, da mesma forma, nas lesões anal (FERREIRA *et al.*, 2019).

A expressão do p16 é usada como um biomarcador prognóstico para certos tipos de câncer. A razão para isso é que diferentes tipos de câncer podem ter efeitos diferentes na expressão p16: cânceres que tem superexpressão do p16 geralmente são causados pelo HPV, enquanto os cânceres em que o p16 é rebaixado geralmente terão outras causas. A presença do biomarcador está associada a um prognóstico mais favorável medido pela sobrevida específica do câncer, sobrevivência livre de recorrência, e controle locorregional (SZYMONOWICZ; CHEN, 2020).

A inativação das proteínas do hospedeiro p53 e pRb por E6 e E7, respectivamente, resulta em um ciclo celular com supressão de pontos de verificação e proliferação celular descontrolada. Apenas HPV de alto risco podem se ligar ao p53 ou pRb confirmando que os cânceres relacionados ao HPV se originam apenas de tipos de HPV de alto risco. A degradação de p53 e pRb mediados por HPV de alto risco leva ao desenvolvimento de displasia de alto grau com potencial progressão para carcinoma invasivo (HOFF; COUDRY; MONIZ, 2017).

Estudos indicam que a detecção do HPV-DNA e a expressão da proteína p16 concomitantemente podem ser de utilidade prognóstica ou terapêutica na avaliação dos fatores que contribuem para o CEC anal. Testar amostras de tumores para a expressão HPV DNA e p16 pode afetar indiretamente as decisões de tratamento (BERNARD *et al.*, 2008; SUN *et al.*, 2017).

As oncoproteínas E6 e E7 tornam-se superexpressas na transformação das infecções pelo HPV, iniciando e mantendo o fenótipo transformado em toda a carcinogênese relacionada ao vírus. E7 aumenta a atividade da desmetilase KDM6B resultando em superexpressão da proteína celular p16. Consequentemente, p16 é considerado um indicador de transformação

nas infecções por HPV de alto risco. Tanto o DNA HPV quanto a p16 foram identificados comofatores prognósticos positivos em outros cânceres relacionados ao HPV, com melhor sobrevida de pacientes com DNA HPV e/ou p16 positivos em comparação com negativos (SONG *et al.*, 2020).

Tumores p16 negativos são provavelmente dependentes de vias oncogênicas que não sejam a patogênese induzida pelo HPV e, portanto, representam uma biologia tumoral diferente. Em estudos futuros em carcinoma anal, deve-se considerar estratificação de acordo com o estado p16. Isso pode selecionar candidatos para um acompanhamento mais rigoroso e facilitar o início de estudos com regimes de tratamento alternativos para este grupo com prognóstico desfavorável. Extrapolando de outros SCCs (por exemplo, HNSCC), radioterapia hiperfracionada, adição de um inibidor de receptor de fator de crescimento epidérmico ou um modificador hipóxico podem ser regimes de tratamento alternativos a serem perseguidos (SERUP-HANSEN *et al.*, 2014).

2.7 RASTREAMENTO:

As estimativas de incidência de câncer anal por idade entre grupos de risco forneceram a base para identificar limiares de risco para recomendar o rastreamento.

O início do rastreamento aos 35 anos foi recomendado para:

- HSH e mulheres transgênero com HIV.

O início do rastreamento aos 45 anos foi recomendado para:

- Pacientes com HIV.
- HSH sem HIV.
- Mulheres transgênero sem HIV.

Para receptores de transplante de órgãos sólidos, o início do rastreamento a partir de 10 anos após o transplante é recomendado.

Para mulheres com histórico de pré-câncer ou câncer vulvar, o início do rastreamento foi recomendado a partir de 1 ano do diagnóstico.

Pacientes com idade ≥ 45 anos com histórico de displasia de alto grau cervical/vaginal ou câncer, verrugas perianais, presença de HPV 16 cervical persistente (>1 ano), ou condições autoimunes, podem ser consideradas para triagem com tomada de decisão compartilhada, desde que haja capacidade adequada para realizar procedimentos diagnósticos como a anuscopia de alta resolução (STIER *et al.*, 2023).

Citologia anal, teste de HPV de alto risco (incluindo genotipagem para HPV16 e co-

teste de citologia de HPV de alto risco são estratégias atualmente usadas para triagem de câncer anal que mostram desempenho aceitável (STIER *et al.*, 2023).

2.8 VACINA:

Vacinar-se contra o HPV é a medida mais eficaz de se prevenir contra a infecção do mesmo. A vacina tetravalente é distribuída gratuitamente pelo SUS e é indicada para:

- Meninas e meninos de 9 a 14 anos, com esquema de dose única;
- Mulheres e homens que vivem com HIV, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea ou pacientes oncológicos na faixa etária de 9 a 45 anos, com esquema de três doses independentemente da idade, aplicadas ao 0 – 2 – 6 meses (segunda dose dois meses após a primeira e terceira 6 meses após a primeira dose);
- Vítimas de abuso sexual, imunocompetentes, de 15 a 45 anos (homens e mulheres) que não tenham tomado a vacina HPV ou estejam com esquema incompleto, com esquema de 2 doses para as pessoas de 9 a 14 anos e 3 doses para as pessoas de 15 a 45 anos;
- Usuários de Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de HIV, com idade de 15 a 45 anos, que não tenham tomado a vacina HPV ou estejam com esquema incompleto (de acordo com esquema preconizado para idade ou situação especial), com esquema de 3 doses.
- Pacientes portadores de Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR) a partir de 2 anos de idade.

A vacina não previne infecções por todos os tipos de HPV, mas é dirigida para os tipos mais frequentes: 6, 11, 16 e 18. (Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv/hpv>>. Acesso em: 9 fev. 2025).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Correlacionar os achados citopatológicos e a incidência do HPV-DNA em exames preventivos do canal anal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar a presença ou não do HPV-DNA nos exames de preventivo anal.
- b) Identificar o risco oncogênico do HPV envolvido nos exames de preventivo anal por teste de captura híbrida e sua correlação com os achados citopatológicos.
- c) Caracterizar e correlacionar as variáveis amostrais dos exames de preventivo anal coletados: sexo, idade (estratificada em faixa etária- jovem, adulto, idoso), fatores de risco que justificaram a coleta do preventivo, resultado citopatológico, e risco oncogênico do HPV.

4 METODOLOGIA

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo passou pela avaliação do comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS, e teve toda sua condução com base na autorização realizada na data de 28 de Março de 2023 sob o número do parecer: 5.970.119. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão de Ética em Seres Humanos após aprovado pela mesma. Todos os sujeitos participantes envolvidos no estudo deram consentimento informado.

4.2 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo epidemiológico retrospectivo do tipo transversal, quantitativo e descritivo, envolvendo o consultório de coloproctologia da médica pesquisadora e os dados de prontuários de pacientes selecionados em consultas com a médica assistente pesquisadora, que se enquadraram e preencheram os critérios de inclusão desta pesquisa. Foi avaliado dentro do prontuário destes participantes selecionados, os dados de preventivo anal em meio líquido e captura híbrida de HPV já coletados em consultas médicas retrospectivamente, no período de março de 2020 a setembro de 2022 de homens e mulheres, com idade acima de 18 anos, que foram submetidos à triagem por anamnese médica e apresentaram queixas ou fatores de risco que justificaram a coleta dos exames citados.

Um formulário eletrônico foi preparado para coleta de dados demográficos, clínicos, e variáveis epidemiológicas, a fim de avaliar sua relação com os achados citopatológicos nos preventivos anal, a presença do HPV-DNA e seu risco oncogênico.

4.3 SUJEITOS DA PESQUISA

4.3.1 Foram incluídos:

- Homens e mulheres com idade maior que 18 anos que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).
- Para ambos os sexos, fator de risco para o CEC anal identificados durante a anamnese médica que justificou a coleta do preventivo anal:
 - História atual ou prévia de infecção por HPV.
 - Infecção por HIV.
 - Supressão imunológica em transplantados.
 - Relação anal receptiva para sexo masculino ou feminino.

- Para mulheres, história prévia de alteração em preventivo vaginal, câncer cervical invasivo, câncer de vulva ou vagina.
- Resultados de preventivos anal e captura híbrida realizados em um mesmo laboratório de patologia.

4.3.2 Foram excluídos:

- Pacientes que não assinaram o TCLE.
- Pacientes com idade < 18 anos.
- População indígena.
 - A população indígena detém de normas e legislação própria (Resolução CNS nº 304/2000; Lei nº 14.874/2024; Instrução Normativa nº 001/PRES/1995 da FUNAI; Resolução CNS nº 466/2012) para a condução de pesquisa; por isso optado pela não inclusão desta população.

4.4 PROCEDIMENTOS DE INTERVENÇÃO E COLETA

Formulário eletrônico foi preparado para a coleta de dados demográficos, clínicos, e variáveis epidemiológicas, a fim de avaliar suas relações com os achados citopatológicos, presença de HPV e seu risco oncogênico por captura híbrida. Foram coletadas as seguintes variáveis: idade e estratificação em faixa etária (jovem, adulto e idoso), positividade ou não do HPV-DNA, risco oncogênico do HPV envolvido (alto e baixo) e achados citológicos com base na classificação Bethesda System 2014. Todos os pacientes que tiveram alteração nos exames citados mantiveram acompanhamento e seguimento clínico/cirúrgico pela médica coloproctologista assistente e pesquisadora.

4.4.1 Coleta do preventivo anal e captura híbrida do HPV:

A coleta do preventivo anal foi realizada nos pacientes cuja história clínica e anamnese médico-paciente identificou os fatores de risco detalhados nos critérios de inclusão desta pesquisa e que justificou o screening através do exame mencionado. Para a coleta de amostras biológicas celular para análise citológica em base líquida foi utilizado o Kit de Coleta CellPreserv (incluso no kit o frasco de coleta celular com solução de preservação a base de metanol, desenvolvido para preservar a morfologia celular, DNA e RNA, por até seis semanas em temperatura ambiente + escova cytobrush com ponta protegida e pré-corte a 2 cm da escova + espátula de Ayre). Uma escova cytobrush descartável e estéril inclusa no kit,

normalmente usada para coleta de exame papanicolau - preventivo do colo do útero em mulheres, foi inserida suavemente pela borda anal e por 3 a 5 cm no canal anal para obtenção de células da zona de transformação anal, representando toda a extensão da mucosa do canal anal. A posição adotada pelos pacientes para a coleta do preventivo foi a de decúbito lateral esquerdo com pernas fletidas – posição de Sims. Figura 2. Uma vez totalmente inserida no canal anal, a escova endobrush foi rodada três vezes no sentido horário e três vezes no sentido anti-horário, aplicando uma pressão lateral nas paredes do canal anal e também realizando movimento de vai e vem, para maximizar o rendimento celular. A escova removida do canal anal com a amostra celular era então colocada no frasco de meio líquido e girada e agitada por 10 segundos para facilitar o desprendimento das células, e assim quebrada e descartada dentro do frasco. A coleta de amostras foi realizada em todos os pacientes às cegas, ou seja, sem o auxílio de um anuscópio. A captura híbrida para a pesquisa do HPV foi analisada neste mesmo frasco coletado para análise de preventivo anal, não se usando outro tipo de kit para este exame.

Figura 4 – Kit de Coleta CellPreserv:



Fonte: <https://www.cellpreserv.com.br/produtos>

Figura 5 – Posição adotada pelo paciente para a coleta do preventivo anal:



Fonte: <https://enfermagemilustrada.com/posicoes-para-exames-2/>

4.4.2 Processamento da amostra:

As amostras coletadas foram enviadas ao laboratório de patologia e foram

confeccionados esfregaços citocentrifugados, pós-homogeneização no vórtex, processados da mesma forma que é processado a citologia cervico-vaginal. Amostras celulares consideradas adequadas compreenderam lâminas contendo entre 2.000 e 3.000 células escamosas nucleadas. Amostras classificadas como “inadequado/inconclusivo” foram aquelas com celularidade escassa ou presença de numerosas células escamosas anucleadas. A presença de células colunares e/ou de células escamosas metaplásicas não é critério de amostra adequada, mas ainda sim deve ser relatado, porque é uma indicação de que a zona de transformação foi amostrada.

4.4.3 Classificação do resultado do preventivo anal:

Os resultados citológicos foram classificados utilizando a classificação de Bethesda, de 2014, como:

- NILM - negativo para lesão intraepitelial ou malignidade.
- ASC-US - células escamosas atípicas de significado indeterminado.
- ASC-H - células escamosas atípicas, não podem excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau.
- L-SIL - lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.
- H-SIL lesão intraepitelial escamosa de alto grau.
- CEC: Carcinoma de células escamosas.

4.4.4 Classificação da captura híbrida do DNA/HPV

- HPV de baixo risco oncogênico (tipos: 6, 11, 42, 43 e 44).
- HPV de alto risco oncogênico (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68).

4.5 ANÁLISE DOS RESULTADOS

A avaliação da associação entre as variáveis sexo; idade em faixas etárias; fatores de riscos encontrados que indicaram a coleta; presença ou ausência de HPV-DNA; quando presença do HPV DNA, estratificação em risco oncogênico pela captura híbrida; e achados citopatológicos (NILM, ASC-US, ASC-H, L-SIL, H-SIL, CEC), em relação as variáveis sexo; idade em faixas etárias; fatores de riscos encontrados que indicaram a coleta; presença ou ausência de HPV-DNA; quando presença do HPV DNA, estratificação em risco oncogênico pela captura híbrida; e achados citopatológicos (NILM, ASC-US, ASC-H, L-SIL, H-SIL, CEC) foi realizada por meio do teste do qui-quadrado.

Já a comparação entre indivíduos de diferentes sexos, faixas etárias e presença ou ausência de HPV-DNA, em relação à quantidade de fatores de riscos relatados, foi realizada por meio do teste t-student.

A comparação entre indivíduos com diferentes riscos oncogênicos classificados através da captura híbrida e achados citopatológicos (NILM, ASC-US, ASC-H, L-SIL, H-SIL), foi realizada por meio do teste ANOVA de uma via.

Os demais resultados deste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas. A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico SPSS, versão 24.0, considerando um nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

O total da amostra incluiu 87 pacientes que realizaram o screening de displasia anal através do exame preventivo do canal anal no período de março de 2020 a setembro de 2022, e que através da anamnese médica apresentaram queixas ou fatores de riscos que justificaram a coleta deste exame citopatológico. A maioria deles (54%) era do sexo masculino. A idade mínima foi de 23 anos e a máxima de 79 anos, com a faixa etária de adultos (20 a 59 anos) expressando a maioria da população (83,9%).

Tabela 1: Caracterização da amostra e suas variáveis.

Variável	% (n)
Sexo	
Feminino	46,0 (40)
Masculino	54,0 (47)
Faixa etária	
Jovem (até 19 anos)	0,0 (0)
Adulto (20-59 anos)	83,9 (73)
Idoso (>60 anos)	16,1 (14)
Fatores de riscos*	
História atual ou prévia de infecção por HPV	56,3 (49)
Relação anal receptiva para sexo masculino ou feminino	47,1 (41)
Infecção por HIV	17,2 (15)
Para mulheres, história prévia de alteração em preventivo vaginal, câncer cervical invasivo, câncer de vulva ou vagina	19,5 (17)
Supressão imunológica em transplantados	0,0 (0)
Resultados citopatológicos[@]	
NILM	80,5 (70)
ASC-US	8,0 (7)
ASC-H	0,0 (0)
L-SIL	8,0 (7)
H-SIL	3,4 (3)
CEC	0,0 (0)
HPV-DNA negativo	46,0 (40)
HPV-DNA positivo	54,0 (47)
HPV de baixo risco oncogênico	14,9 (13)
HPV de alto risco oncogênico	14,9 (13)
HPV de alto e baixo risco oncogênico	24,1 (21)

Os resultados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta). *O mesmo paciente pode ter mais de um fator de risco. [@]NILM: Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade. ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC-H: Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau. L-SIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. H-SIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau. CEC: Carcinoma de células escamosas do canal anal.

Na avaliação em percentual dos fatores de riscos observados nos indivíduos incluídos neste estudo, o fator de risco que mais justificou a coleta do exame preventivo foi a história

atual ou prévia de infecção pelo HPV, relatada por 56,3% dos pacientes (que pode ter sido relacionada a uma história de achado atual pelo paciente na forma de verrugas, ou prévio em algum exame físico realizado; história de procedimento para tratamento do HPV como a cauterização química ou elétrica; história de achado de lesão consistente em colonoscopia ou retossigmoidoscopia), e logo a seguir, a prática de relação sexual anorreceptiva em ambos os sexos, em 47,1% dos pacientes. O relato de soropositividade pelo vírus HIV; e história de alteração em preventivo vaginal, câncer cervical invasivo, câncer de vulva ou vagina em mulheres, apareceram em uma minoria dos casos. O fator de risco supressão imunológica em transplantados não foi encontrado neste estudo.

Da totalidade dos pacientes avaliados, foi encontrado positividade do HPV-DNA em 47 deles (54%) configurando a maioria dos casos, sendo encontrado o número igual de casos de HPV de alto risco oncogênico e baixo risco oncogênico; com 14,9% cada. O achado concomitante de HPV de alto e baixo risco oncogênicos expressou maiores casos, 24,1%. O resultado citopatológico mais encontrado nos pacientes foi o de NILM em 80,5%, seguido em igualdade pelo achado de ASC-US e L-SIL em 8%, e na inferioridade dos casos o achado de H-SIL em 3,4%. As características da amostra do estudo e as variáveis estudadas estão detalhadas na Tabela 1.

Tabela 2: Resultados da avaliação da comparação entre as variáveis sexo, faixa etária, e resultados citopatológicos, em relação à positividade do HPV-DNA, entre os pacientes avaliados nesse estudo.

Variável	HPV-DNA Positivo % (n)	Valor de p
Sexo		
Feminino	55,0 (22)	0,122
Masculino	61,7 (29)	
Faixa etária		
Jovem (até 19 anos)	0	0,742
Adulto (20-59 anos)	54,8 (40)	
Idoso (>60 anos)	50,0 (7)	
Resultados citopatológicos[@]		
NILM	66,0 (31) ^a	0,003
ASC-US	12,8 (6) ^b	
ASC-H	0	
L-SIL	14,9 (7) ^b	
H-SIL	6,4 (3) ^b	
CEC	0	

Os resultados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p obtido utilizando o teste de múltiplas comparações com o qui-quadrado e correção de Bonferroni, $p > 0,05$). [@]NILM: Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade. ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC-H: Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau. L-SIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. H-SIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau. CEC: Carcinoma de células escamosas do canal anal. Letras diferentes na coluna representa diferença significativa entre os momentos de análise (pós-teste de Dunn, $p < 0,05$).

Não foi encontrada associação estatística significativa entre as variáveis sexo e faixa etária em relação à positividade do HPV-DNA no exame de captura híbrida. Por outro lado, houve associação significativa no achado entre os resultados citopatológicos e a positividade do HPV-DNA ($p=0,003$), demonstrando que podem ser evidenciadas maiores alterações citológicas no canal anal na presença de HPV-DNA. No entanto na comparação entre os diferentes resultados citopatológicos não houve diferença entre eles em relação ao percentual de positividade do HPV-DNA (teste de múltiplas comparações usando o qui-quadrado com correção de Bonferroni, $p>0,05$); Resultados expressos na tabela 2.

Tabela 3: Resultados da avaliação da comparação entre as variáveis sexo, faixa etária, e resultados citopatológicos, em relação às variáveis de risco oncogênico do HPV, entre os pacientes avaliados nesse estudo.

Variável	HPV-DNA Positivo			Valor de p
	HPV de baixo risco oncogênico % (n)	HPV de alto risco oncogênico % (n)	HPV de alto e baixo risco oncogênico % (n)	
Sexo				
Feminino	33,3 (6)	22,2 (4)	44,4 (8)	0,722
Masculino	24,1 (7)	31,0 (9)	44,8 (13)	
Faixa etária				
Jovem (até 19 anos)	0	0	0	0,542
Adulto (20-59 anos)	30,0 (12)	25,0 (10)	45,0 (18)	
Idoso (>60 anos)	14,3 (1)	42,9 (3)	42,9 (3)	
Resultados citopatológicos[@]				
NILM	46,2 (6)	76,9 (10)	71,4 (15)	0,398
ASC-US	23,1 (3)	15,4 (2)	4,8 (1)	
ASC-H	0	0	0	
L-SIL	23,1 (3)	0	19,0 (4)	
H-SIL	7,7 (1)	7,7 (1)	4,8 (1)	
CEC	0	0	0	

Os resultados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p no teste do qui-quadrado indeterminado. [@]NILM: Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade. ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC-H: Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau. L-SIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. H-SIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau. CEC: Carcinoma de células escamosas do canal anal.

Não houve associação significativa entre as variáveis sexo, faixa etária e resultado citopatológico, em relação aos achados de riscos oncogênicos do HPV através da captura híbrida (teste do qui-quadrado, valor de p variando entre 0,398 e 0,722); Resultados expressos na tabela 3.

Não houve diferença entre os indivíduos de diferentes sexos, faixas etárias, presença

ou ausência de HPV-DNA nos exames coletados, riscos oncogênicos do HPV nos exames coletados, achados dos resultados citopatológicos, em relação à quantidade de fatores de riscos observados nos mesmos (teste t-student ou ANOVA de uma via, $p>0,05$). Estes resultados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados da avaliação da comparação entre as variáveis sexo, faixa etária, presença do HPV-DNA, oncogenicidade do HPV, e resultados citopatológicos, em relação a quantidade dos fatores de riscos encontrados nos pacientes avaliados nesse estudo.

Variável	Quantidade de fatores de risco em um mesmo paciente:				Valor de p
	1	% (n)	2 ou mais	% (n)	
Sexo					
Feminino		67,5 (27)		32,5 (13)	0,054
Masculino		61,7 (29)		38,3 (18)	
Faixa etária					
Jovem (até 19 anos)		0		0	0,994
Adulto (20-59 anos)		64,4 (47)		35,6 (26)	
Idoso (>60 anos)		64,3 (9)		35,7 (5)	
HPV-DNA					
Positivo		61,7 (29)		38,3 (18)	0,574
Negativo		67,5 (27)		32,5 (13)	
HPV-DNA positivo					
HPV de baixo risco oncogênico		84,6 (11)		15,4 (2)	0,061
HPV de alto risco oncogênico		69,2 (9)		30,4 (4)	
HPV de alto e baixo risco oncogênico		45,0 (9)		55,0 (11)	
Resultados citopatológicos[@]					
NILM		68,6 (48)		31,4 (22)	0,202
ASC-US		28,6 (2)		71,4 (5)	
ASC-H		0		0	
L-SIL		57,1 (4)		42,9 (3)	
H-SIL		66,7 (2)		33,3 (1)	
CEC		0		0	

Os resultados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p obtido utilizando o teste de múltiplas comparações com o qui-quadrado e correção de Bonferroni, $p>0,05$. [@]NILM: Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade. ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC-H: Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau. L-SIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. H-SIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau. CEC: Carcinoma de células escamosas do canal anal.

A tabela 5 mostra significância estatística na comparação entre as variáveis sexo em relação à história de relação anorreceptiva para ambos os sexos, demonstrando que esta relação é maior para o sexo masculino do que para o sexo feminino ($p=0,003$). As demais comparações entre as variáveis nesta tabela não demonstraram resultados significativos.

A tabela 6 mostra significância estatística na comparação entre as variáveis sexo em relação à história de infecção por HIV, demonstrando que esta relação é maior para o sexo

masculino do que para o sexo feminino ($p=0,001$). Mostra também significância estatística na comparação entre idade estratificada em faixa etária em relação à história prévia, em mulheres, de alteração em preventivo vaginal, câncer cervical invasivo, câncer de vulva ou vagina, demonstrando que esta relação é maior quanto maior a idade, onde há maior frequência em mulheres idosas. ($p=0,016$). As demais comparações entre as variáveis nesta tabela não mostrou resultado significativo.

Tabela 5: Resultados da avaliação da comparação entre as variáveis sexo, faixa etária, presença do HPV-DNA, oncogenicidade do HPV, e resultados citopatológicos, em relação a dois fatores de riscos encontrados nos pacientes avaliados nesse estudo.

Variável	Fatores de risco*			
	História atual ou prévia de infecção por HPV		Relação anal receptiva para sexo masculino ou feminino	
	% (n)	Valor de p	% (n)	Valor de p
Sexo				
Feminino	60,0 (24)	0,523	30,0 (12) ^b	0,003
Masculino	53,2 (25)		61,7 (29) ^a	
Faixa etária				
Jovem (até 19 anos)	0	0,213	0	0,129
Adulto (20-59 anos)	53,4 (39)		50,7 (37)	
Idoso (>60 anos)	71,4 (10)		28,6 (4)	
HPV-DNA				
Positivo	59,6 (28)	0,507	42,5 (17)	0,425
Negativo	52,5 (21)		51,1 (24)	
HPV-DNA positivo				
HPV de baixo risco oncogênico	46,2 (6)	0,484	61,5 (8)	0,616
HPV de alto risco oncogênico	69,2 (9)		46,2 (6)	
HPV de alto e baixo risco oncogênico	60,0 (12)		45,0 (9)	
Resultados citopatológicos[@]				
NILM	54,3 (38)	0,825	41,4 (29)	0,120
ASC-US	57,1 (4)		85,7 (6)	
ASC-H	0		0	
L-SIL	71,4 (5)		57,1 (4)	
H-SIL	66,7 (2)		66,7 (2)	
CEC	0		0	

Os resultados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta). *O mesmo paciente pode ter mais de um fator de risco. Valor de p obtido utilizando o teste de múltiplas comparações com o qui-quadrado e correção de Bonferroni, $p>0,05$. [@]NILM: Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade. ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC-H: Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau. L-SIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. H-SIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau. CEC: Carcinoma de células escamosas do canal anal. Letras diferentes na coluna representa diferença significativa entre os momentos de análise (pós-teste de Dunn, $p<0,05$).

Tabela 6: Resultados da avaliação da associação (ou comparação?) entre as variáveis sexo, faixa etária, presença do HPV-DNA, oncogenicidade do HPV, e resultados citopatológicos, em relação a dois fatores de riscos encontrados nos pacientes avaliados nesse estudo.

Variável	Fatores de risco*			
	Infecção por HIV		Para mulheres, história prévia de alteração em preventivo vaginal, câncer cervical invasivo, câncer de vulva ou vagina	
	% (n)	Valor de p	% (n)	Valor de p
Sexo				
Feminino	2,5 (1) ^b	0,001	42,5 (17)	-
Masculino	29,8 (14) ^a		-	-
Faixa etária				
Jovem (até 19 anos)	0	0,275	0	0,016
Adulto (20-59 anos)	19,2 (14)		15,1 (11) ^b	
Idoso (>60 anos)	7,1 (1)		42,9 (6) ^a	
HPV-DNA				
Positivo	23,4 (11)	0,099	14,9 (7)	0,236
Negativo	10,0 (4)		25,0 (10)	
HPV-DNA positivo				
HPV de baixo risco oncogênico	0	0,056	15,4 (2)	0,166
HPV de alto risco oncogênico	30,8 (4)		0	
HPV de alto e baixo risco oncogênico	35,0 (7)		23,8 (5)	
Resultado no citopatológico[@]				
NILM	15,7 (11)	0,573	22,9 (16)	0,385
ASC-US	28,6 (2)		14,3 (1)	
ASC-H	0		0	
L-SIL	28,6 (2)		0	
H-SIL	0		0	
CEC	0		0	

Os resultados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta). *O mesmo paciente pode ter mais de um fator de risco. Valor de p obtido utilizando o teste de múltiplas comparações com o qui-quadrado e correção de Bonferroni, $p > 0,05$. [@]NILM: Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade. ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC-H: Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau. L-SIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. H-SIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau. CEC: Carcinoma de células escamosas do canal anal. Letras diferentes na coluna representa diferença significativa entre os momentos de análise (pós-teste de Dunn, $p < 0,05$). Letras iguais na coluna indicam que não houve diferença significativa entre os resultados das variáveis.

Foi encontrado um total de 15 pacientes com o fator de risco HIV – 17,2%. Destes, a maioria era homem (93,3%), sendo apenas uma paciente mulher. Dentre os 14 pacientes do sexo masculino, metade deles eram HSH, sendo a maioria 85,7% com presença de HPV DNA.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a correlação entre achados citopatológicos no preventivo anal e a incidência de HPV nestes exames, abrangendo um total de 87 pacientes. Os resultados obtidos revelam importantes insights sobre a prevalência do HPV e seus impactos em diferentes grupos de pacientes, bem como a relação entre as alterações nos resultados citopatológicos e a positividade para o HPV-DNA. Há evidência indireta suficiente para apoiar o uso de ferramentas para triagem em populações com maior risco de desenvolver câncer anal. Esta evidência baseia-se na crescente incidência do câncer anal, na existência de testes sensíveis com resultados aceitáveis em detectar de lesões precursoras, na eficácia teórica do tratamento, na morbidade e mortalidade associada à doença e na relação custo-eficácia demonstrada.

Embora o câncer anal seja menos comum, determinados grupos apresentam maior risco de desenvolvimento da doença. Há a recomendação e estratégias de rastreamento específicas para esses grupos de alto risco: HSH; Pessoas vivendo com HIV; Pacientes imunossuprimidos, incluindo transplantados de órgãos sólidos e de medula óssea e mulheres com histórico prévio de câncer de vulva. A citologia anal e a anuscopia de alta resolução são métodos de rastreamento que visam à detecção precoce de lesões precursoras, possibilitando intervenções que podem prevenir a progressão para o câncer anal.

Lesões intraepiteliais escamosas anais (ASIL) ou neoplasias intraepiteliais anal (NIA) são alterações comuns encontradas em HSH, pacientes vivendo com HIV e praticantes de relação anorreceptiva. Diante desta afirmação, tem-se buscado associar a citologia anal e seus resultados com o status do HPV-DNA, como ferramenta de triagem para doenças displásicas do ânus e canal anal (LOPEZ-CAVANILLAS *et al.*, 2021).

A alta prevalência de HPV entre os pacientes estudados é notável, com 54% dos participantes testando positivo para HPV-DNA. Houve um predomínio de indivíduos do sexo masculino, refletindo um perfil populacional vulnerável a infecções anal por HPV. Embora o HPV possa afetar ambos os sexos, a prevalência da infecção é notavelmente maior em HSH. No entanto, é importante reconhecer que tanto homens heterossexuais quanto mulheres também estão em risco, especialmente quando apresentam comportamentos de risco associados. Esse achado é consistente com a literatura, que aponta uma alta taxa de infecção por HPV em populações de risco, especialmente entre HSH e pacientes imunossuprimidos (FARAHMAND; MONAVARI; TAVAKOLI, 2021; NEMCOVA *et al.*, 2021).

A infecção anal por HPV é mais prevalente em adultos jovens, especialmente na faixa

etária entre 20 a 40 anos, com pico de incidência entre 20 e 24 anos, tanto em homens quanto em mulheres. A faixa etária envolvida nos estudos, inclui a idade média de 57.9 anos (± 6.6 DP) encontrada no estudo de WILEY *et al* (2013) e a de 36,8 ($\pm 8,4$ DP), variando entre 21 e 65 encontrada em LOPEZ-CAVANILLAS *et al* (2021); sendo próxima a idade média de 39,15 ($\pm 1,90$ DP) encontrada neste estudo. É importante destacar que, embora a infecção anal por HPV seja mais comum em jovens adultos, indivíduos de outras faixas etárias também podem ser afetados, especialmente se apresentarem fatores de risco como imunossupressão ou comportamentos sexuais de risco.

A citologia anal é bem relevante para o rastreamento de grupos com maior risco de desenvolver lesões anais relacionadas ao HPV e câncer anal. Os autores LOPEZ-CAVANILLAS *et al* (2021), encontraram em sua população de estudo, resultado de 87,5% citologias normais e 11,3% de resultados anormais, além de detecção de HPV de alto risco oncogênico em 45,8% pacientes no estudo. Em uma revisão sistemática e meta-análise de LIN, C.; FRANCESCHI, S.; CLIFFORD, G. M.; (2018) foi identificado uma amostra de 18.646 indivíduos, sendo 8.534 pacientes com citologia normal, 5.730 (31%) com lesões de baixo grau, 2.024 (11%) com lesões de alto grau, e 2.358 (13%) com cancer anal. Coincidentemente, 80,5% dos resultados citológicos também foram normais no atual estudo, englobando a maioria da amostra, sendo NILM o achado citológico mais incidente; Em relação ao HPV de alto risco oncogênico, encontrado em estudo anteriormente descrito, e comparando-se ao atual, foi encontrado menores percentuais, com 13% dos casos.

Estudo de CIMIC e SAQI de 2021 demonstrou que em 333 preventivos anal estudados, a maior incidência em resultado citológico encontrado foi de ASC-US (38% dos casos) e em segundo lugar (26%) dos casos NILM, portando resultado discordante do atual estudo, onde a maior incidencia foi de NILM. Neste mesmo estudo anteriormente citado, CIMIC e SAQI referem que em relação ao achado citopatológico e o genotipo do HPV envolvido, todos os pacientes caracterizados como ASC-H tiveram o HPV de alto risco; e entre os pacientes caracterizados como ASC-US, 70.9% tiveram o HPV de alto risco envolvido. Casos com HPV de baixo risco foram encontrados nas classificações de NILM. Opondo estes dados, no atual estudo não foi encontrado pacientes classificados como ASC-H, e nos pacientes classificados como ASC-US (5 casos – 15,2%) foi encontrado HPV de alto risco em apenas 2 casos – 50% dos casos em que se encontrou HPV-DNA positivo. NILM é de fato o resultado mais frequente e desejado em uma citologia anal, indicando que não foram encontradas células indicativas de lesões precoces ou câncer. Isso é semelhante ao que ocorre na citologia cervical, onde o resultado NILM é considerado normal.

No estudo de MARNACH *et al* de 2020, em que foi realizado um estudo apenas com mulheres, com 592 resultados de citologia anal, foi encontrado NILM como resultado predominante - 363 (61.3%), e em segundo lugar ASC-US com 71 (12.0%) achados e ausência de CEC. Achando semelhante foi encontrado neste estudo, onde a maioria citológica encontrada foi NILM e nenhum resultado de CEC, porém com o resultado de L-SIL em segundo lugar de frequência junto com o achado de ASC-US. A prevalência do HPV-DNA variou amplamente nas citologias normais daquele estudo, de 42% em mulheres sem o vírus HIV até 76% em homens com positividade ao HIV. Observa-se achado de 31 casos de citologias negativas, sendo a maioria dos resultados neste estudo com a presença do HPV-DNA, com achado de significância.

Mulheres com infecção por HPV de alto risco oncogênico na região cervical apresentam uma maior probabilidade de também possuírem infecção anal pelo mesmo tipo de vírus. Pesquisa realizada com mulheres imunocompetentes revelou que aquelas com lesões genitais causadas pelo HPV apresentaram uma frequência significativamente maior de infecção anal por HPV de alto risco em comparação ao grupo sem tais lesões. Além disso, a detecção simultânea de HPV oncogênico no colo do útero e no ânus foi mais comum entre as mulheres com lesões genitais induzidas pelo HPV (MELO, 2020). A citologia anal anormal foi um achado com aumento de incidência em mulheres com idade superior a 40 anos, independentemente do estado de displasia cervical atual ou anterior (LOPEZ-CAVANILLAS *et al.*, 2021). Além disso, mulheres com HPV de alto risco localizado em região cervical têm maior probabilidade de apresentar HPV de alto risco anal concomitante segundo o estudo citado. A presença de HPV-DNA anal pode ser explicado por um mecanismo de autoinoculação viral na região anal em pacientes com infecção genital por HPV (PAMNANI *et al.* 2016). Das 171 pacientes recrutadas nesse estudo citado anteriormente, 84,2% apresentavam algum resultado alterado no exame preventivo do colo do útero.

No atual estudo, não foi feita a análise de dados relacionados especificamente aos resultados do preventivo vaginal relatado como alterado pelas mulheres, apenas houve o relato por elas da história de alteração ginecológica prévia por tal exame, e que por si só já justificou a coleta do preventivo anal. Houve significância na comparação entre idade em relação à história prévia, em mulheres, de alteração em preventivo vaginal, câncer cervical invasivo, câncer de vulva ou vagina, demonstrando que esta relação é maior quanto maior a idade, onde há maior frequência em mulheres idosas. Corroborando estes dados, no atual estudo foi avaliado resultados citológicos de 40 mulheres; encontrou-se nestas a porcentagem de 55% de alteração no preventivo anal; 19,5% das pacientes femininas tinham alguma

história de alteração ginecológica em preventivo vaginal, destas que tinham este fator de risco, apresentavam a negatividade do HPV-DNA em 58,8% dos casos e consequente ausência de displasia anal.

A população HIV positiva apresenta coinfeção com múltiplos tipos de HPV, incluindo os de alto risco oncogênico, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas e câncer anal. A redução na contagem de linfócitos T CD4+ nesta população compromete a resposta imunológica, dificultando o controle da infecção pelo HPV e favorecendo a persistência viral. Pacientes com contagem de CD4+ inferior a 200 células/mm³ apresentam maior taxa de recidiva de lesões anais associadas ao HPV. A infecção pelo HIV está associada a uma maior taxa de persistência e progressão das lesões induzidas pelo HPV, resultando em um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias.

Uma revisão sistemática e metanálise mostraram que a prevalência da infecção anal por HPV em pessoas HIV positivas dentre HSH foi de 92,6% e que a prevalência de H-SIL anal foi 29,1%. Em HSH HIV negativos, a prevalência da infecção anal por HPV foi de 63,9% e a prevalência de HSIL anal foi de 21,5% (MACHALEK *et al.*, 2012). No estudo atual, houve significância estatística na comparação entre sexo em relação à história de infecção por HIV, demonstrando que esta relação é maior para o sexo masculino do que para o sexo feminino, mostrou também que foi no sexo masculino que houve maiores achados de fatores de riscos, mas sem significância estatística a essa associação. Pacientes com soropositividade para o HIV têm um risco aumentado de alterações na citologia anal, além da presença do HPV-DNA em comparação com pacientes não infectados (HESSOL *et al.*, 2009; LIN *et al.*, 2018). O estudo atual não encontrou correlação significativa entre o estado de imunossupressão por HIV em relação a uma maior probabilidade de presença de HPV-DNA no ânus ou de alterações citológicas; mas, de acordo com o que corrobora a literatura, encontrou que os pacientes com positividade para HIV, sendo a maioria homem (93,3%), e destes pacientes do sexo masculino, 50% eram HSH, sendo a maioria destes, 85,7% com presença de HPV-DNA.

No momento, existem evidências fortes sobre a história natural da displasia anal e coinfeção do HPV em homens HIV positivos (MACHALEK *et al.*, 2012). A citologia anal pode ser uma ferramenta de rastreio útil para detectar ASIL, particularmente em homens seropositivos. O grau da doença na citologia anal nem sempre corresponde ao grau histológico, e a citologia anal deve ser utilizada em conjunto com a confirmação histopatológica (PALEFSKY *et al.*, 1991).

Vários estudos relataram a alta taxa de infecção anal por HPV em pacientes HIV-

positivos. No atual estudo, onde 15 pacientes relataram coinfeção pelo vírus HIV, encontrou-se a maioria associado com HPV-DNA positivo, porém sem achado de correlação com significância, provavelmente devido N reduzido. No estudo de Indinnimeo, *et al.*, de 2011, foi encontrado uma taxa mais alta de infecção anal por HPV por PCR em pacientes HIV-positivos do que em pacientes HIV negativos com uma diferença estatisticamente significativa. Embora a infecção anal por HPV em pacientes vivendo com HIV seja mais prevalente em homens, especialmente HSH, mulheres HIV positivas também apresentam risco significativo de lesões anais associadas ao HPV. A imunossupressão induzida pelo HIV compromete a capacidade do organismo de controlar a infecção pelo HPV, aumentando a probabilidade de desenvolvimento e recidiva de lesões displásicas.

7 CONCLUSÃO

Este estudo retrospectivo foi limitado devido à quantidade de participantes, podendo ter sido mais expressivo, com maior impacto estatístico diante de um número maior de coleta de preventivos anal. As limitações deste estudo também incluiu uma população nula de pacientes com supressão imunológica por transplante. Isso provavelmente reflete a falta de conhecimento desta população acerca do benefício do rastreamento anal citológico com o exame de preventivo anal.

O HPV é um alvo prioritário claro para a prevenção do câncer anal. Foi demonstrado uma correlação significativa entre a positividade para HPV-DNA e os achados citopatológicos, destacando a eficácia do exame citopatológico em meio líquido na detecção precoce de infecções por HPV. O achado de significância estatística entre os resultados citopatológicos e a positividade do HPV-DNA com a alta prevalência do vírus entre os pacientes ressalta a importância de monitoramento contínuo desta infecção, especialmente em populações de risco como os HSH e HIV positivos.

Esses achados sublinham a relevância de estratégias de triagem e políticas públicas voltadas para a prevenção e detecção precoce do HPV no canal anal. Com relação à prevenção primária, as vacinas têm o potencial de prevenir o câncer anal, com o ganho em proteção oferecido pela vacina nonavalente versus as vacinas quadrivalentes. Os dados coletados podem ser utilizados para auxiliar no desenvolvimento de diretrizes para o rastreamento do câncer anal em homens e mulheres sujeitos a exposição a fatores de riscos.

REFERÊNCIAS

- AKSOY, P.; GOTTSCHALK, E. Y.; MENESES, P. I. HPV entry into cells. **Mutation Research. Reviews in Mutation Research**, v. 772, n. 8187, p. 13–22, 2017. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.09.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383574216301077?via%3Dihub>. Acesso em: 26 abr. 2021.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. 2019. **Key Statistics for Anal Cancer**. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/anal-cancer/about/what-is-key-statistics.html>. Acesso em: 7 fev. 2025.
- AHMED, A.; ARBOR, T. C.; QURESHI, W. A. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Anal Canal. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119418/>. Acesso em: 7 fev. 2025.
- HEEGAARD, S. et al. The AJCC TNM Cancer Staging Manual, Eighth Edition: Ocular adnexal lymphoma. Em: **The AJCC TNM Cancer Staging Manual, Eighth Edition**. [s.l.] Springer Publishing Company, 2017. p. 849–54. <http://www.springer.com/us/book/9783319406176>
- BERNARD, J. E.; BUTLER, M. O.; SANDWEISS, L.; WEIDNER, N. Anal intraepithelial neoplasia: correlation of grade with p16INK4a immunohistochemistry and HPV in situ hybridization. **Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM**, v. 16, n. 3, p. 215–220, maio 2008. DOI: <https://dx.doi.org/10.1097/PAI.0b013e3181454a95>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18301250/>. Acesso em: 26 abr. 2021.
- CIMIC, A.; SAQI, A. Anal cytology and high-risk human papilloma virus testing in atypical squamous categories: Value of concurrent testing in management of high-risk population. **Diagnostic Cytopathology**, v. 49, n. 6, p. 793–798, jun. 2021. DOI: 10.1002/dc.24740. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33871174.
- CLIFFORD, G. M. GEORGES, D.; SHIELS, M. S.; ENGELS, E. A.; ALBUQUERQUE, A.; POYNTEN, I. M.; 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**, v. 148, n. 1, p. 38–47, 1 jan. 2021. <https://doi.org/10.1002/ijc.33185>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621759/>
- ENTIAUSPE, L.; GONÇALVES, C. V.; MENDOZA-SASSI, R. A.; MARTINEZ, A. M. B. D. PAPILOMAVÍRUS HUMANO: UMA ABORDAGEM ATUAL. **VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde**, v. 18, n. 2, p. 51–62, 2006. DOI: 10.14295/vittalle.v18i2.7666. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/7666>. Acesso em: 10 set. 2023.
- FARAHMAND, M.; MONAVARI, S. H.; TAVAKOLI, A. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in different anatomical sites among men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 6, p. e2219, 2021.
- FERREIRA L. C.; FEITOSA B. H. S.; TAKANO D. M.; MONTEIRO L. K. M.; HERÁCLIO S. A. Expressão da proteína P16 na Neoplasia Intraepitelial Anal Grau 2 (NIA2) em mulheres

imunocompetentes: estudo de série de casos. 2020. Dissertação - Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, 2019. Disponível em: <http://tcc.fps.edu.br:80/handle/fpsrepo/865>. Acesso em: 26 abr. 2021.

HIDALGO-TENORIO, C.; GIL-ANGUITA, C.; LOPEZ RUZ, M. A.; OMAR, M.; LOPEZ-HIDALGO, J.; PASQUAU, J. ART is key to clearing oncogenic HPV genotypes (HR-HPV) in anal mucosa of HIV-positive MSM. **PloS One**, v. 14, n. 10, p. e0224183, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6813028/>. Acesso em: 26 abr. 2021.

HOFF, P. M.; COUDRY, R.; MONIZ, C. M. V. Pathology of Anal Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 26, n. 1, p. 57–71, jan. 2017. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.07.013>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889037/>. Acesso em: 26 abr. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. **Câncer anal**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/anal>. Acesso em: 7 fev. 2025.

LIN, C.; 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. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 18, n. 2, p. 198–206, fev. 2018.

LIN, C.; SLAMA, J.; GONZALEZ, P.; GOODMAN, M. T.; XIA, N.; KREIMER, A. R.; WU, T.; HESSOL, N. A.; SHVETSOV, Y.; ORTIZ, A. P.; GRINSZTEJN, B.; MOSCICKI, A. B.; HEARD, I.; LOSA, M. D. R. G.; KOJIC, E. M.; SCHIM VAN DER LOEFF, M. F.; WEI, F.; LONGATTO-FILHO, A.; MBULAWA, Z. A.; PALEFSKY, J. M.; SOHN, A. H.; HERNANDEZ, B. Y.; ROBISON, K.; SIMPSON, S. JR.; CONLEY, L. J.; DE POKOMANDY, A.; VAN DER SANDE, M. A. B.; DUBE MANDISHORA, R. S.; VOLPINI, L. P. B.; PIERANGELI, A.; ROMERO, B.; WILKIN, T.; FRANCESCHI, S.; HIDALGO-TENORIO, C.; RAMAUTARSING, R. A.; PARK, I. U.; TSO, F. K.; GODBOLE, S.; D'HAUWERS, K. W. M.; SEHNAL, B.; MENEZES, L. J.; HERÁCLIO, S. A.; CLIFFORD, G. M. Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 19, n. 8, ago. 2019. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30164-1

LOPEZ-CAVANILLAS B, BENITEZ C. G.; SERRANO M.; SENDAGORTA E.; HERNANDEZ A.; BARTHA J. L. Analysis of the prevalence of human papillomavirus and abnormal anal cytology in women at risk. **Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology**, v. 41, n. 7, p. 1139–1144, out. 2021.

LONGABAUGH, M. Patient Perspective and Personal Journey of Treating a “Rare Cancer”. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 26, n. 1, p. 1–7, jan. 2017. Doi: 10.1016/j.soc.2016.07.014.

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, maio 2012. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70080-3.

MARNACH, M. L.; LARISH, A. M.; KIM, S. J.; MARA, K. C.; HENRY, M. R.; CHANTIGIAN, P. D. M. Retrospective 15-Year Review of Anal Cytology Screening in Women at Mayo Clinic Rochester, Minnesota. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 24, n. 3, p. 238–242, jul. 2020. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000535.

MELO, K. M. R. L. Fatores Associados a infecção por HPV e lesão intraepitelial em canal anal de mulheres imunocompetentes com lesão intraepitelial genital. 2020. 68 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde da Mulher e da Criança) - Faculdade de Medicina, Univerisdade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

MUÑOZ, N.; CASTELLSAGUÉ, X.; GONZÁLEZ, A. B.; GISSMANN, L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, v. 24 Suppl 3, p. S3/1-10, 31 ago. 2006. DOI:10.1016/j.vaccine.2006.05.115

MURESU, N.; SOTGIU, G.; SADERI, L.; SECHI, I.; COSSU, A.; MARRAS, V.; MELONI, M.; MARTINELLI, M.; COCUZZA, C.; TANDA, F.; PIANA, A. Distribution of HPV Genotypes in Patients with a Diagnosis of Anal Cancer in an Italian Region. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 12, p. 4516, 23 jun. 2020. DOI:<https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17124516>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7345529/>. Acesso em: 26 abr. 2023.

NEMCOVA, J.; CERNA, K.; ROB, F.; SMAHELOVA, J.; TRESNAK HERCOGOVA, J.; MARX, J.; TRAXMANDLOVA, I.; ONDIC, O. Prevalence of high-risk human papillomavirus DNA and mRNA and its association with abnormal anal cytology in the Czech male anal cancer screening cohort. **Diagnostic Cytopathology**, v. 49, n. 11, p. 1188–1195, nov. 2021. DOI: 10.1002/dc.24873

PALEFSKY, J. M., HOLLY, E. A., HOGEBOOM, C. J., BERRY, J. M., JAY, N., & DARRAGH, T. M. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology: Official Publication of the International Retrovirology Association**, v. 14, n. 5, p. 415–422, 15 abr. 1997. doi: 10.1097/00042560-199704150-00004.

PAMNANI, S. J., NYITRAY, A. G., ABRAHAMSEN, M., ROLLISON, D. E., VILLA, L. L., LAZCANO-PONCE, E., HUANG, Y., BORENSTEIN, A., & GIULIANO, A. R. Sequential Acquisition of Anal Human Papillomavirus (HPV) Infection Following Genital Infection Among Men Who Have Sex With Women: The HPV Infection in Men (HIM) Study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. 8, p. 1180–1187, 15 out. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw334>

ROWE, P. **Essential Statistics for the Pharmaceutical Sciences**. Second Edition. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltda, 2007. First published:17 July 2015. Print ISBN: 9781118913383. Online ISBN: 9781119109075. DOI:10.1002/9781119109075. . Disponível em: <<https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.wiley-c9781119109075>>. Acesso em: 7 fev. 2025.

SERRANO, M.; HANNON, G. J.; BEACH, D. A new regulatory motif in cell-cycle control

causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. **Nature**, v. 366, n. 6456, p. 704–707, 16 dez. 1993. DOI: <https://dx.doi.org/10.1038/366704a0>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/366704a0>. Acesso em: 26 abr. 2021.

SERUP-HANSEN, E.; LINNEMANN, D.; SKOVRIDER-RUMINSKI, W.; HOGDALL, E.; GEERTSEN, P. F.; HAVSTEEN, H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 32, n. 17, p. 1812–1817, 10 jun. 2014. DOI: <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.52.3464>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821878/>. Acesso em: 26 abr. 2021.

SHIHABUDDIN, C. D. Anal Pap Tests to Decrease Anal Cancer Burden in HIV-Infected Patients. **The American Journal of Nursing**, v. 117, n. 8, p. 11, ago. 2017.

SONG, F.; DU, H.; XIAO, A.; WANG, C.; HUANG, X.; YAN, P. LIU, Z.; QU, X.; BELINSON, J. L.; WU, R. Evaluating the Performance of p16INK4a Immunocytochemistry in Cervical Cancer Screening. **Cancer Management and Research**, v. 12, p. 9067–9075, 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S273079>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33061601/>. Acesso em: 26 abr.

STIER, E. A.; CLARKE, M. A.; DESHMUKH, A. A.; WENTZENSEN, N.; LIU, Y.; POYNTEN, M.; CAVALLARI, E. N.; FINK, V.; BARROSO, L. F.; CLIFFORD, G. M.; CUMING, T.; GOLDSTONE, S. E.; HILLMAN, R. J.; ROSA-CUNHA, I.; LA ROSA, L.; PALEFSKY, J. M.; PLOTZKER, R.; ROBERTS, J. M.; JAY, N. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. **International Journal of Cancer**, v. 154, n. 10, p. 1694–1702, 15 maio 2024. DOI:10.1002/ijc.348501702.

SUN, G.; DONG, X.; TANG, X.; QU, H.; ZHANG, H.; ZHAO, E. The prognostic value of HPV combined p16 status in patients with anal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. **Oncotarget**, v. 9, n. 8, p. 8081–8088, 21 dez. 2017. DOI: <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.23545>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487716/>. Acesso em: 26 abr.

SYMER, M. M.; YEO, H. L. Recent advances in the management of anal cancer. **F1000Research**, v. 7, p. F1000 Faculty Rev-1572, 2018. DOI: <https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.14518.1>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6173125/>. Acesso em: 26 abr. 2021.

SZYMONOWICZ, K. A.; CHEN, J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. **Cancer Biology & Medicine**, v. 17, n. 4, p. 864–878, 15 nov. 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33299640>abr. 2021.

WILEY, D. J.; HSU, H.; BOLAN, R.; VOSKANIAN, A.; ELASHOFF, D.; YOUNG, S.; DAYRIT, R.; BARMAN, P.; DEAZAMBUJA, K.; MASONGSONG, E. V.; MARTÍNEZ-MAZA, O.; DETELS, R. Comparison of 2 anal cytology protocols to predict high-grade anal intraepithelial neoplasia. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 17, n. 4, p. 414–424, out. 2013. Doi: 10.1097/LGT.0b013e318281d36e. PMID: 23595039; PMCID: PMC3788863.

WOODMAN, C. B. J.; COLLINS, S. I.; YOUNG, L. S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 1, p. 11–22, jan. 2007.

DOI:<https://doi.org/10.1038/nrc2050>. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17186016/>>. Acesso em: 7 fev. 2025.

VALADÃO, M.; RIECHELMANN R. P.; CUNHA E SILVA J. A.; MALI J.; AZEVEDO B.; AGUIAR S.; ARAÚJO R.; FEITOZA M.; COELHO E.; ROSA A. A.; JAY N.; BRAUN A.C.; PINHEIRO R.; SALVADOR H. Brazilian Society of Surgical Oncology: Guidelines for the management of anal canal cancer. **Journal of Surgical Oncology**, v. 130, n. 4, p. 810–829, set. 2024.

INDINNIMEO, M.; D’ETTORREB, G.; FIOREA, A.; CECCARELLIB, G.; CIARDIC, A.; DEGENERD, A.M.; MOSCHELLAA, C.M.; IZZOA, L.; IZZOA, S.; ANTONELLID, G.; D’ANGELIA, I.; VULLO, V. Diagnosis of anal human papillomavirus infection: polymerase chain reaction or cytology? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p. e232–e235, abr. 2011.

APENDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado participante, você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada “CORRELAÇÃO DOS ACHADOS CITOPATOLÓGICOS E INCIDÊNCIA DE HPV EM PREVENTIVOS ANAL”, desenvolvida pela pesquisadora Nathália Manzano G. de Souza; cujo objetivo central do estudo é verificar a correlação dos achados no exame de preventivo anal e a identificação do Papilomavírus - HPV no ânus, e se esse vírus está causando alguma alteração que possa ser identificada e tratada.

O convite para a sua participação se deve à sua inclusão em um grupo com fatores de riscos positivos para o câncer anal, fatores que foram identificados durante a sua anamnese médica e que justificou a coleta do preventivo anal na sua consulta de rotina com sua médica assistente. São eles: História atual ou prévia de infecção por HPV; Infecção por HIV; Supressão imunológica em transplantados; Relação anal receptiva para sexo masculino ou feminino; No sexo feminino, história prévia de alteração em preventivo vaginal, câncer cervical invasivo, câncer de vulva ou vagina.

Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória, e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento e essa recusa não trará nenhum prejuízo na relação com a médica assistente pesquisadora. Você não terá prejuízo algum caso decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma, contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa.

Não haverá gratificação financeira ou vantagens pessoais que proporcione um atendimento médico diferenciado em qualquer momento da pesquisa ou durante o seguimento da condição clínica com a médica assistente pesquisadora. A pesquisa não despende nenhuma despesa e não existirá nenhum tipo de ajuda financeira, auxílio transporte ou auxílio alimentação sob o aceite da participação da mesma.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa, e os instrumentos de coleta de dados serão armazenados em local seguro. Os resultados desta pesquisa serão divulgados em palestras dirigidas ao público participante, relatórios individuais para os entrevistados, artigos científicos e no formato de dissertação/tese, revistas médicas, congressos.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar ao pesquisador, informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

A sua participação consistirá, na autorização do uso dos resultados do exame de preventivo anal de rotina, avaliado em seu prontuário, exame este já coletado previamente na ocasião da sua consulta médica, onde durante a anamnese médico-paciente e exame físico foi indicado a coleta deste exame preventivo. Será feito a identificação nos resultados analisados da presença ou não do DNA HPV; genótipo do HPV envolvido; e análise das variáveis amostrais: sexo, idade, grau de displasia, e genótipo do HPV.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, sob guarda e responsabilidade do pesquisador responsável, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução CNS no 466/2012.

O benefício (direto ou indireto) relacionado com a sua colaboração nesta pesquisa será o incentivo de ações que possam prevenir o achado de lesões pré-cancerígenas no ânus e o câncer anal propriamente dito, tais como a vacinação contra o HPV e avaliação rotineira de pacientes em risco através de exame preventivo, melhorando o seguimento, tratamento global

Rubrica do pesquisador

Rubrica do participante

e longitudinalidade da doença em foco. Toda pesquisa possui riscos.

Nesta pesquisa há o risco de exposição e escape de dados privados de pacientes participantes com quebra no sigilo das informações; Risco de causar constrangimento nos participantes durante a leitura e assinatura deste termo; As medidas a serem adotadas para a minimização de riscos para os participantes irão ser tomadas: para evitar que dados privados sejam dispersos, as informações de prontuários serão avaliadas apenas pela pesquisadora, e os dados serão passados em forma de tabela ou formulário para processamento de dados sem que haja qualquer menção de participantes. O constrangimento nos participantes será minimizado através de conversa e escuta qualificada, reduzindo qualquer desconforto psicológico ou social. O risco físico decorrente de procedimento de coleta de preventivo anal – dor ou sangramento – será minimizado com o tratamento adequado prescrito pela pesquisadora em consultório.

Este termo é redigido em duas vias, sendo uma minha, participante da pesquisa e a outra da pesquisadora. Em caso de dúvidas quanto à minha participação, poderei entrar em contato com a pesquisadora responsável através do email “clinicacoloproctológica@hotmail.com”, do telefone “(67) 3047-6693”, ou por meio do endereço (profissional) “Clínica Tebet, consultório 9 no 2º andar. Avenida Hiroshima 773. Campo Grande – MS. CEP: 79036-360”, podendo tirar minhas dúvidas sobre o projeto e minha participação, agora ou a qualquer momento.

Dra. Nathália Manzano leu o consentimento junto comigo, explicando-me cada parágrafo e respondendo as minhas dúvidas. Entendi os objetivos, riscos e ausência de benefícios pessoais na minha participação, e mesmo assim concordo em participar.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS (CEP/UFMS), localizado no Campus da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, prédio das Pró-Reitorias ‘Hércules Maymone’ – 1º andar, CEP: 79070900. Campo Grande – MS; e-mail: cepconep.propp@ufms.br; telefone: (67)3345-7187; atendimento ao público: 07:30-11:30 no período matutino e das 13:30 às 17:30 no período vespertino.

O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma, o comitê 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.

_____ Nathália Manzano G. de Souza– CRM/ MS 8648 _____, _____ de _____ de _____	_____ Nome e assinatura do participante da pesquisa _____, _____ de _____ de _____
---	--

APENDICE II - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO DOS ACHADOS CITOPATOLÓGICOS E INCIDÊNCIA DE HPV EM PREVENTIVOS ANAL

Pesquisadora Responsável: Nathália Manzano Gonçalves de Souza

Como pesquisadora acima qualificada comprometo-me em cumprir rigorosamente, sob as penas da Lei, as Normas Internas aqui estabelecidas para a utilização de dados de prontuários de pacientes de meu consultório particular, localizado na Clínica Tebet, que se constituem na base de dados do presente Projeto de Pesquisa, tomando por base as determinações legais previstas nos itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 466/2012) e Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 1993), que dispõem:

- i. o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins de pesquisa científica (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) será autorizado apenas para pesquisadores do Projeto de Pesquisa devidamente aprovado pelas instâncias competentes da UFMS e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFMS).
- ii. os pesquisadores (auxiliares, adjuntos, coordenador) terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados pesquisados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes.
- iii. os dados obtidos (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) somente poderão ser utilizados neste presente projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer todo o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão da verdade, firmo o presente Termo de Compromisso.

Campo Grande (MS) _____/_____/_____

Nome da Investigadora Principal

APENDICE III – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

TABELA PARA COLETA DE DADOS					
SEXO					
F			M		
IDADE					
Jovem (até 19 anos) _____		Adulto (20-59 anos) _____		Idoso (>60 anos) _____	
Fatores de riscos para sexo F:					
() História atual ou prévia de infecção por HPV.	() Infecção por HIV.	() Supressão imunológica em transplantados.	() Relação anal receptiva.	() História prévia de alteração em preventivo vaginal, câncer cervical invasivo, câncer de vulva ou vagina.	
Fatores de riscos para sexo M:					
() História atual ou prévia de infecção por HPV.	() Infecção por HIV.	() Supressão imunológica em transplantados.	() Relação anal receptiva.	-	
Resultado do exame preventivo:					
() NILM	() ASC-US	() ASC-H	() L-SIL	() H-SIL	() CEC
Classificação de risco oncogênio:					
() ALTO RISCO		() BAIXO RISCO		() ALTO E BAIXO RISCO	

APENDICE IV - TERMO DE ANUÊNCIA PARA EXECUÇÃO DE PESQUISA

TERMO DE ANUÊNCIA PARA EXECUÇÃO DE PESQUISA

Eu, Eduarda Nassar Tebet, na qualidade de médica responsável técnica pela "Clínica Tebet – CNPJ 18.659.454/0001-34", autorizo a realização da pesquisa intitulada "CORRELAÇÃO DOS ACHADOS CITOPATOLÓGICOS E INCIDÊNCIA DE HPV EM PREVENTIVOS ANAL" a ser conduzida sob a responsabilidade da médica pesquisadora "Nathália Manzano G. de Souza"; em consultório localizado nesta clínica e declaro estar ciente e autorizo à realização da referida pesquisa.

A autorização para realização da pesquisa fica condicionada à obediência de procedimentos de autorização do Comitê de Ética em Pesquisa e sua aprovação.

Declaro a ciência de que a instituição é coparticipante do presente projeto de pesquisa, e requero o compromisso da pesquisadora responsável com o resguardo da segurança e bem-estar dos participantes de pesquisa nela recrutados. Autorizo a citação do nome da instituição nos títulos e textos das futuras publicações dos resultados do estudo.



Dr^a Nathália Manzano
Coloproctologista
CRM-MS 8648 RQE 6546

Nathália Manzano G. de Souza - CRM/ MS 8648



Eduarda Tebet
Endoscopia Digestiva
CRM-MS 3115 RQE 2890

Eduarda Nassar Tebet - CRM/ MS 3115

Campo Grande, 05 de janeiro de 2023

Tebet
Clínica Médica

APENDICE VI – ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO



Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Coordenadoria de Pós-Graduação (CPG/PROPP)
 Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste



Ata de Defesa de Dissertação Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste Mestrado

Aos dezessete dias do mês de fevereiro do ano de dois mil e vinte e cinco, às oito horas, na videoconferência, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Albert Schiaveto de Souza (UFMS), Eduarda Nassar Tebet (HRMS) e Luciana Nakao Odashiro (HRMS), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: NATHÁLIA MANZANO GONÇALVES DE SOUZA, CPF ***.078.891-**, Área de concentração em Tecnologia e Saúde, do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Curso de Mestrado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "CORRELAÇÃO DOS ACHADOS CITOPATOLÓGICOS E INCIDÊNCIA DE HPV EM PREVENTIVOS ANAL" e orientação de Albert Schiaveto de Souza. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Dissertação. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR(A)	ASSINATURA	AValiação
Dr. Albert Schiaveto de Souza (Interno) Presidente da Banca Examinadora	Documento assinado digitalmente ALBERT SCHIAVETO DE SOUZA Data: 17/02/2025 09:57:52-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br	☒ Aprovação ☐ Aprovação c/ revisão ☐ Reprovação
Dra. Eduarda Nassar Tebet (Externo)	Documento assinado digitalmente EDUARDA NASSAR TEBET Data: 17/02/2025 10:54:13-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br	☒ Aprovação ☐ Aprovação c/ revisão ☐ Reprovação
Dra. Luciana Nakao Odashiro (Externo)	Documento assinado digitalmente LUCIANA NAKAO ODASHIRO Data: 17/02/2025 11:17:47-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br	☒ Aprovação ☐ Aprovação c/ revisão ☐ Reprovação
Dr. Marcel Arakaki Asato (Externo) (Suplente)		☐ Aprovação ☐ Aprovação c/ revisão ☐ Reprovação

RESULTADO FINAL: ☒ APROVAÇÃO ☐ APROVAÇÃO COM REVISÃO ☐ REPROVAÇÃO

OBSERVAÇÕES: A aluna Nathália apresentou seu trabalho no tempo regulamentar e respondeu satisfatoriamente a todos os questionamentos feitos pelos membros da banca.

Documento assinado digitalmente
 gov.br NATHALIA MANZANO GONÇALVES DE SOUZA
 Data: 17/02/2025 12:31:46-0300
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura do(a) Aluno(a)

Nada mais havendo a ser tratado, o(a) Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.