

Universidade Federal de Juiz de Fora
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Núcleo de Pesquisa em Gastroenterologia

Lorena Nagme de Oliveira Pinto

Prevalência e fatores de risco associados à infecção pelo Papilomavirus Humano
16 e 18 em canal anal de pacientes com Doença de Crohn

Juiz de Fora

2026

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

Pinto, Lorena Nagme de Oliveira .

Prevalência e fatores de risco associados à infecção pelo Papilomavirus Humano 16 e 18 em canal anal de pacientes com doença de Crohn / Lorena Nagme de Oliveira Pinto. -- 2026. 118 f.

Orientador: Júlio Maria Fonseca Chebli

Coorientador: Aripuanã Sakurada Aranha Watanabe

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde, 2026.

1. Doença de Crohn . 2. HPV anal de alto risco . 3. Neoplasia intraepitelial anal . 4. qPCR. 5. Anuscopia de alta resolução. I. Chebli, Júlio Maria Fonseca , orient. II. Watanabe, Aripuanã Sakurada Aranha, coorient. III. Título.

Lorena Nagme de Oliveira Pinto

Prevalência e fatores de risco associados à infecção pelo Papilomavirus Humano
16 e 18 em canal anal de pacientes com Doença de Crohn

Tese apresentada ao Programa de pós-graduação
em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de
Fora como requisito parcial à obtenção do título de
Doutor em Saúde. Área de concentração: Saúde
Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

Coorientador: Prof. Dr. Aripuanã Sakurada Aranha Watanabe

Juiz de Fora

2026

Lorena Nagme de Oliveira Pinto

Prevalência e fatores de risco associados à infecção pelo Papilomavirus Humano 16 e 18 em canal anal de pacientes com doença de Crohn

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Aprovada em 14 de setembro de 2026.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Aripuanã Sakurada Aranha Watanabe - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Mauro Toledo Sirimarco
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Karine Andrade Oliveira Zanini
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Luiz Carlos Bertges
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Prof. Dr. Klaus Ruback Bertges
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 13/08/2026.



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Carlos Bertges, Usuário Externo**, em 14/09/2026, às 19:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Júlio Maria Fonseca Chebli, Professor(a)**, em 14/09/2026, às 21:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lorena Nagme de Oliveira Pinto, Professor(a)**, em 14/09/2026, às 21:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aripuanã Sakurada Aranha Watanabe, Professor(a)**, em 14/09/2026, às 22:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Karine Andrade Oliveira Zanini, Professor(a)**, em 15/09/2026, às 16:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Dedico este trabalho a todos os pacientes
usuários do ambulatório da UFJF.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, inteligência suprema e causa primária de todas as coisas, por iluminar meu caminho e me conceder a oportunidade de concluir esta etapa tão significativa da minha trajetória.

Ao meu estimado Vagner e aos nossos amados filhos Arthur e Matheus, por serem meu porto seguro, minha maior fonte de amor e a razão que dá sentido a cada conquista. Nada seria completo sem vocês.

À Karine Zanini, pela amizade e extraordinária generosidade ao permitir que eu desse continuidade a um projeto de pesquisa concebido por ela. Sua grandeza foi fundamental para que este trabalho existisse.

Aos meus orientadores, Júlio Chebli e Aripuanã Watanabe, pela confiança, pelos ensinamentos e pelo exemplo constante de que o verdadeiro conhecimento se manifesta com humildade, generosidade e ausência de vaidade.

À Cristiane Bechara, cuja importância nesta caminhada ultrapassa qualquer possibilidade de tradução em palavras. Obrigada pela parceria incansável, pela paciência, pelo incentivo, pela amizade e por estar presente em tantos momentos decisivos desta jornada.

À Eva, pela dedicação, disponibilidade e inestimável contribuição, sempre oferecidas com gentileza e competência.

Às patologistas Thais Almeida e Louise Gracielle, por compartilharem generosamente seu tempo, experiência e conhecimento, enriquecendo de forma decisiva esta pesquisa.

A todos os alunos que participaram deste projeto, cada um deixando sua contribuição para a construção deste trabalho. Em especial, à Lorrane, ao João e à Júlia, pelo comprometimento, entusiasmo e dedicação.

Uma pesquisa jamais é fruto do esforço de uma única pessoa. Ela nasce da colaboração, da confiança e da generosidade de muitos.

A todos vocês, o meu mais sincero e eterno agradecimento.

“A possibilidade de detecção das lesões precursoras do carcinoma anal indica que programas padronizados de rastreamento e seguimento deveriam ser instituídos para pessoas com risco.” (Sidney Roberto Nadal)

RESUMO

Introdução: A doença de Crohn (DC) caracteriza-se por inflamação crônica, desregulação imunológica e exposição frequente a terapias imunossupressoras, fatores que podem favorecer a persistência da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e o desenvolvimento de neoplasias anais relacionadas ao HPV. Entretanto, os dados sobre a infecção anal pelo HPV em pacientes com DC ainda são limitados e inconsistentes. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência da infecção anal pelos tipos 16 e 18 do HPV em pacientes com doença de Crohn acompanhados em um centro de referência terciário e avaliar possíveis fatores de risco associados. **Métodos:** Neste estudo transversal, 100 pacientes com DC e 50 controles saudáveis foram submetidos a entrevistas padronizadas, citologia anal e detecção do HPV anal por reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR). Os participantes com resultados positivos na qPCR e/ou alterações na citologia anal foram submetidos à anoscopia de alta resolução, com realização de biópsia quando indicada. As participantes do sexo feminino também receberam avaliação ginecológica. **Resultados:** O HPV anal de alto risco foi detectado por qPCR em 6,0% dos pacientes com DC e em 8,0% dos controles. Alterações na citologia anal foram observadas em 5,3% e 10,2% dos participantes, respectivamente. A prevalência combinada de qPCR positiva e/ou citologia alterada foi de 9,6% no grupo com DC e de 18,4% no grupo controle. Não foram identificadas associações estatisticamente significativas entre a positividade para HPV e idade, duração da doença, comportamento sexual, terapia imunossupressora ou doença perianal. O tabagismo demonstrou a tendência mais forte de associação com a positividade para HPV, embora não tenha alcançado significância estatística. Apesar da baixa prevalência da infecção pelo HPV, algumas lesões intraepiteliais anais de alto grau foram identificadas em ambos os grupos. **Conclusões:** A infecção anal pelos tipos 16 e 18 do HPV foi incomum entre participantes com DC e controles saudáveis, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os fatores de risco clássicos não foram associados à positividade para HPV. Estudos prospectivos adicionais são necessários para estabelecer estratégias de rastreamento baseadas em evidências para essa população.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Papilomavírus Humanos; Canal Anal; Neoplasias do Ânus; Carcinoma in Situ; Proctoscopia; Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real.

ABSTRACT

Background: Crohn's disease (CD) is characterized by chronic inflammation, immune dysregulation, and frequent exposure to immunosuppressive therapies, factors that may favor persistent human papillomavirus (HPV) infection and the development of HPV-related anal neoplasia. However, data regarding anal HPV infection in patients with CD remain limited and inconsistent. **Objective** The aim of this study was to determine the prevalence of anal HPV types 16 and 18 infection in patients with Crohn's disease treated at a tertiary referral center and to evaluate potential associated risk factors. **Methods:** In this cross-sectional study, 100 patients with CD and 50 healthy controls underwent standardized interviews, anal cytology, and anal HPV detection by real-time polymerase chain reaction (qPCR). Participants with positive qPCR results and/or abnormal anal cytology underwent high-resolution anoscopy with biopsy when indicated. Female participants also received gynecological evaluation. **Results:** High-risk anal HPV was detected by qPCR in 6.0% of patients with CD and 8.0% of controls. Abnormal anal cytology was observed in 5.3% and 10.2% of participants, respectively. The combined prevalence of positive qPCR and/or abnormal cytology was 9.6% in the CD group and 18.4% in controls. No statistically significant associations were identified between HPV positivity and age, disease duration, sexual behavior, immunosuppressive therapy, or perianal disease. Smoking demonstrated the strongest trend toward HPV positivity, although statistical significance was not reached. Despite the low prevalence of HPV infection, some high-grade anal intraepithelial lesions were identified in both groups. **Conclusions:** Anal HPV types 16 and 18 infections was uncommon among patients with CD and healthy controls, with no significant difference between groups. Classical risk factors were not associated with HPV positivity. Additional prospective studies are needed to establish evidence-based screening strategies for this population.

Keywords: Crohn Disease, Human Papillomavirus Viruses; Anal Canal; Anus Neoplasms; Carcinoma in Situ; Proctoscopy; Real-Time Polymerase Chain Reaction.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 RESUMO DAS TERAPIAS PARA DC	21
FIGURA 2 ORGANIZAÇÃO DO GENOMA DO HPV E CICLO REPLICATIVO NO EPITÉLIO DO CANAL ANAL	24
FIGURA 3 ALTERAÇÕES TECIDUAIS INDUZIDAS PELA INFECÇÃO PERSISTENTE PELO HPV NO EPITÉLIO DO CANAL ANAL: PROGRESSÃO DA INFECÇÃO PARA LESÕES INTRAEPITELIAIS E CARCINOMA ESPINOCELULAR	25
FIGURA 4 PRINCIPAIS MÉTODOS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HPV NO CANAL ANAL	28
FIGURA 5 COMPARAÇÃO ENTRE INFECÇÃO TRANSITÓRIA E PERSISTENTE POR HPV	29
FIGURA 6 PERFIL IMUNOLÓGICO ASSOCIADO AO CLEARANCE VERSUS PERSISTÊNCIA	30
FIGURA 7 ESTRATÉGIA DE RETESTE MOLECULAR PARA AVALIAÇÃO DE CLEARANCE	30
FIGURA 8 PRINCIPAIS DOENÇAS CAUSADAS POR HPV E SOROTIPOS ENVOLVIDOS.....	31
FIGURA 9 FLUXOGRAMA DO ESTUDO.....	40
FIGURA 10 FLUXOGRAMA DO ENSAIO DE QPCR PARA DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DOS GENÓTIPOS HPV 16 E HPV 18.	44

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	48
TABELA 2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE CROHN	50
TABELA 3 PREVALÊNCIA DO HPV 16 E 18 NO CANAL ANAL AVALIADA PELOS RESULTADOS COMBINADOS DE qPCR E CITOLOGIA	51
TABELA 4 DISTRIBUIÇÃO DE SOROTIPOS DO HPV NOS GRUPOS DOENÇA DE CROHN E CONTROLE	52
TABELA 5 ACHADOS DE CITOLOGIA ANAL ENTRE GRUPOS DOENÇA DE CROHN E CONTROLE.	53
TABELA 6 SEXARCA E NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS NOS GRUPOS DOENÇA DE CROHN E CONTROLE	54
TABELA 7 PRÁTICAS SEXUAIS, PASSADO DE INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS E USO DE PRESERVATIVO	55
TABELA 8 CONSUMO DE ÁLCOOL E TABAGISMO ATUAL	55
TABELA 9 FATORES ASSOCIADOS À HPV POSITIVO E/OU CITOLOGIA ANAL ALTERADA NOS PARTICIPANTES COM DOENÇA DE CROHN*	56
TABELA 10 ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIANAL E PREVALÊNCIA DE HPV POR PCR POSITIVA E/OU CITOLOGIA ANAL ALTERADA	56
TABELA 11 ANÁLISE BIVARIADA DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, COMPORTAMENTAIS, RELACIONADAS À DOENÇA E AO TRATAMENTO SEGUNDO O RESULTADO DE COTESTE EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN	57
TABELA 12 FREQUÊNCIA DOS ACHADOS EM EXAMES ANORRETAIS, GINECOLÓGICOS, HISTOPATOLÓGICOS E MOLECULARES EM INDIVÍDUOS QUE TESTARAM POSITIVO PARA HPV OU APRESENTARAM ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS NO ESFREGAÇO DO CANAL ANAL	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ASA	Mesalazina
AAR	Anuscopia de alta resolução
Anti-TNF	Anti-Fator de Necrose Tumoral
ASC-H	Células escamosas atípicas não se podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau
ASC-US	Células escamosas atípicas com significado indeterminado
AZA	Azatioprina
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEC	Carcinoma Epidermóide de Células Escamosas
Células NK	Células <i>Natural Killer</i>
CM	Classificação de Montreal
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
E	<i>Early</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papilomavírus humano
HSH	Homens que fazem sexo com homens
HSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
HU-EBSERH/UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
IADC	Índice de Atividade da Doença de Crohn
IANS	<i>International Anal Neoplasia Society</i>
ICB	Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora
IFN- γ	Interferon gama
IHB	Índice de Harvey Bradshaw
IL	Interleucina
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-2	Interleucina 2
IST	Infecção sexualmente transmissível

L	<i>Late</i>
LAST	<i>Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization</i>
LCR	<i>Long control region</i>
LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
MP	Mercaptopurina
MTX	Methotrexate
NIA	Neoplasia intraepitelial anal
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
PCR	Proteína C Reativa sérica
PROEX	Programa de Excelência Acadêmica
qPCR	<i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i>
SES-CD	<i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i>
SISCCA	Carcinoma espinocelular superficialmente invasivo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato Gastrointestinal
Th Células	T auxiliares
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α

Sumário

1. Introdução	16
1.1 Doença de Crohn	16
1.1.1 Epidemiologia	16
1.1.2 Etiologia e alterações imunológicas	16
1.1.3 Manifestações clínicas	17
1.1.4 Classificação de Montreal	18
1.1.5 Diagnóstico	19
1.1.6 Avaliação da atividade da doença	19
1.1.7 Tratamento	20
1.1.8 Papilomavírus Humano	23
1.1.9 Diagnóstico do HPV	27
1.1.10 Manifestações clínicas do HPV	30
1.1.11 Prevenção, vacinação, fatores de risco e grupos de risco	35
2 Hipótese	39
3 Objetivo	40
4 Material e métodos	41
4.1 Desenho do estudo	41
4.2 População do estudo	41
4.3 Variáveis demográficas e clínicas	42
4.4 Coleta de material para citologia anal	43
4.5 Coleta de material para qPCR	43
4.6 Genotipagem pela técnica de qPCR	44
4.7 Anuscopia de Alta Resolução	47
4.8 Colposcopia	48
4.9 Biópsias	48
4.10 Pacientes com resultados positivos	48
4.11 Análise estatística	48
4.12 Financiamento do Projeto	49
4.13 Considerações éticas	49
5 Resultados	50
5.1 Análise descritiva	50
5.1.1 Características demográficas	50
5.1.2 Características clínicas dos indivíduos com DC	51
5.1.3 Prevalência do Papilomavirus Humano 16 e 18 no canal anal	53
5.1.4 Distribuição dos sorotipos nos indivíduos positivos	53
5.1.5 Comportamento sexual e social	55
5.2 Fatores associados à HPV positivo e/ou citologia anal alterada nos participantes com DC e controles.	57
6 Discussão	62
7 Conclusão	71
Referências	72
Apêndices	81

Apêndice A: Termo de consentimento livre e esclarecido	81
Apêndice B: Questionários sobre comportamentos de risco (Homens e Mulheres)	84
Apêndice C: Padronização da coleta de citologia anal e de qPCR	89
<i>Anexos</i>	<i>91</i>
Anexo A: Parecer consubstanciado do comitê de Ética em Pesquisa	91

1. Introdução

1.1 Doença de Crohn

A doença de Crohn (DC) é uma das principais entidades que compõem o espectro das doenças inflamatórias intestinais (DII). Descrita pela primeira vez em 1932, caracteriza-se por uma inflamação imunomediada, crônica e transmural do trato gastrointestinal (TGI), capaz de acometer qualquer segmento, da cavidade oral ao ânus, cursando com períodos alternados de remissão e atividade da doença (Petagna et al., 2020).

1.1.1 Epidemiologia

A incidência e a prevalência da DC têm aumentado de forma constante nas últimas décadas (Lichtenstein et al., 2018). Sua distribuição epidemiológica apresenta variações geográficas importantes. Em geral, a doença manifesta-se entre os 18 e os 35 anos de idade, com um segundo pico de incidência entre 50 e 60 anos, além de discreto predomínio entre mulheres e indivíduos caucasianos (Dolinger; Torres; Vermeire, 2024; Parra et al., 2019). As maiores taxas de incidência são observadas em países desenvolvidos do hemisfério norte. Entretanto, nessas regiões tem sido observada estabilização ou discreta redução do número de casos, enquanto países anteriormente considerados de baixa incidência, como aqueles da Ásia e da América do Sul, apresentam crescimento progressivo da doença (Dolinger; Torres; Vermeire, 2024).

No Brasil, a incidência da DC também se encontra em ascensão, principalmente nas regiões Sul e Sudeste, sugerindo a participação de fatores ambientais ainda não completamente esclarecidos. Entretanto, a obtenção de dados epidemiológicos precisos permanece limitada, uma vez que a doença não é de notificação compulsória no país (Lima Martins; Volpato; Zago-Gomes, 2018).

1.1.2 Etiologia e alterações imunológicas

A etiologia da DC é multifatorial e ainda não completamente elucidada. A doença resulta da interação entre suscetibilidade genética, fatores ambientais — como dieta, tabagismo e infecções —, alterações da microbiota intestinal e comprometimento da barreira epitelial da mucosa intestinal, culminando na perda da homeostase imunológica da mucosa e no desenvolvimento de uma resposta imune desregulada e persistente contra antígenos luminais, especialmente aqueles

derivados da microbiota intestinal. Esse modelo substitui o conceito clássico de uma resposta inflamatória simplesmente exacerbada por uma compreensão de desregulação imunológica complexa (Baumgart; Carding, 2007; Dharmasiri et al., 2021; Dolinger; Torres; Vermeire, 2024).

A resposta inflamatória é predominantemente mediada por linfócitos T CD4+, com polarização para os perfis Th1 e Th17, caracterizados pela produção de citocinas pró-inflamatórias, como interferon-gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-17 (IL-17) e interleucina-22 (IL-22). Em contrapartida, os mecanismos imunorregulatórios mediados por células T regulatórias (Treg) e pela interleucina-10 (IL-10) mostram-se insuficientes para conter a resposta inflamatória. Como consequência, ocorre ativação persistente de macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, acompanhada de produção contínua de citocinas pró-inflamatórias e metaloproteinases da matriz, promovendo o dano transmural característico da doença (Baumgart; Carding, 2007; Dharmasiri et al., 2021; Dolinger; Torres; Vermeire, 2024). Do ponto de vista clínico, a manutenção desse processo inflamatório pode resultar em dano intestinal irreversível (Lichtenstein et al., 2018; Lightner et al., 2017; Wu et al., 2025).

Além de contribuir para a progressão da doença, esse estado inflamatório crônico pode comprometer mecanismos essenciais da imunidade antiviral. Evidências sugerem que a inflamação persistente altera a função das células natural killer (NK), reduz a atividade citotóxica dos linfócitos T CD8+ e modifica a apresentação de antígenos pelas células dendríticas (Aebisher et al., 2024). Essas alterações podem prejudicar a resposta imune contra o Papilomavírus Humano (HPV), favorecendo a persistência da infecção e, potencialmente, o desenvolvimento de lesões intraepiteliais associadas ao vírus, uma vez que a imunidade celular íntegra é fundamental para a eliminação viral (Aebisher et al., 2024; Doorbar et al., 2015; Handisurya et al., 2016).

1.1.3 Manifestações clínicas

Na maior parte das vezes, a DC se manifesta com fenótipo inflamatório e atividade inflamatória intermitente. Apenas uma minoria dos indivíduos, cerca de 10%, tem doença indolente ou com atividade inflamatória intensa e constante (Lichtenstein et al., 2018; Lightner et al., 2020).

Os sintomas mais frequentes são diarreia persistente e dor abdominal em cólica em 75% dos casos; outros sintomas cardinais, presentes em 40 a 60% dos indivíduos, são febre, perda de peso, sangramento, fadiga, alterações de crescimento, anemia e outras carências nutricionais (Lichtenstein et al., 2018; Petagna et al., 2020; Wu et al., 2025).

A doença perianal, representada por fístulas, abscessos, fissuras e plicomas, presente em 10 a 20% dos indivíduos, além de predizer doença desfavorável, pode preceder as manifestações intestinais em 4% a 17% dos casos (Feuerstein et al., 2021; Munster et al., 2025).

Existem fatores preditores de DC grave, em que as complicações são mais frequentes e a evolução da doença é desfavorável ou mais resistente ao tratamento medicamentoso. São eles: idade de diagnóstico inferior a 30 anos, início da doença com manifestação perianal ou proctite intensa, úlceras muito profundas na endoscopia ou doença de segmento extenso, acometimento do TGI superior, íleo ou íleo e cólon e manifestações extraintestinais presentes ao diagnóstico (Chebli et al., 2021; De Groof et al., 2016; Lichtenstein et al., 2018; Xiang et al., 2023).

O local acometido pela DC tende a ser estável ao longo do tempo, porém o fenótipo pode sofrer alterações. Acredita-se que a atividade inflamatória persistente, mesmo durante os períodos de remissão clínica, influencia esse comportamento (Torres et al., 2017).

A compreensão de que os sintomas não são diretamente proporcionais à atividade da doença e que podem não refletir o verdadeiro estado inflamatório, o qual é melhor avaliado através de exames de imagem, endoscopia e biomarcadores, é de grande importância para o manejo clínico (Dolinger; Torres; Vermeire, 2024; Torres et al., 2017; Xiang et al., 2023).

1.1.4 Classificação de Montreal

A Classificação de Montreal (CM) é o instrumento mais utilizado, mundialmente, para classificar a DC enquanto ainda não se dispõe de um sistema mais avançado. As críticas à sua utilização se baseiam no fato de que ela não inclui os avanços nos métodos de imagem, que poderiam influenciar a estratificação da doença (Ukashi et al., 2025). Esta classificação se baseia em três elementos: idade ao diagnóstico A (A1: <16 anos, A2: 17 a 40 anos e A3: > 40 anos); localização da doença L (L1: íleo terminal,

L2: cólon, L3: ileocolônica e L4: TGI superior combinado ou não com L1, L2 ou L3); comportamento da doença B (B1: não estenosante, não penetrante, B2: estenosante, B3: penetrante) e o modificador de doença p: presença de doença perianal (Silverberg et al., 2005).

1.1.5 Diagnóstico

Durante a avaliação do paciente com suspeita de DC, a anamnese e o exame físico devem ser detalhados (Gomollón et al., 2017). O segundo passo compreende a solicitação de exames complementares. Até o momento, não existe um teste que, isoladamente, seja capaz de diagnosticar a DC, porém os achados endoscópicos, são considerados padrão-ouro (Torres et al., 2017). Dentre o arsenal propedêutico utilizado, destacam-se: estudos radiológicos (ultrassonografia, enterografia por tomografia computadorizada ou ressonância magnética), colonoscopia, cápsula endoscópica, testes bioquímicos e anatomopatologia (Gomollón et al., 2017).

A avaliação conjunta das manifestações clínicas, de exames de imagem, incluindo a avaliação endoscópica e de alterações histopatológicas e laboratoriais levam ao diagnóstico da DC (Baumgart; Sandborn, 2012).

Achados laboratoriais frequentes são anemia, trombocitose e elevação de proteínas de fase aguda; os biomarcadores, proteína C reativa (PCR) e calprotectina fecal, podem estar alterados, destacando-se que cerca de um terço dos pacientes pode nunca elevar a PCR e que a calprotectina fecal abaixo de 40 microgramas por grama relaciona-se com uma probabilidade menor do que 1% de diagnóstico de DC (Costa; Sassaki; Chebli, 2024; Gomollón et al., 2017).

À colonoscopia, a presença de edema, enantema, úlceras serpiginosas e aftoides, além do acometimento segmentar despertam a suspeita diagnóstica que deverá ser complementada com avaliação histopatológica. Adicionalmente, a avaliação endoscópica pode mostrar alterações que confirmam diagnóstico, avaliam fenótipo e resposta a medicações, identificam sequelas e complicações e estratificam a DC quanto a gravidade (Feakins et al., 2024).

1.1.6 Avaliação da atividade da doença

O monitoramento da atividade da DC é feito através de parâmetros clínicos e endoscópicos e de biomarcadores. A atividade, mesmo quando assintomática está

associada a desfechos desfavoráveis e uma maior taxa de complicação (Torres et al., 2020).

Para a aferição da atividade da DC, através de parâmetros clínicos, utiliza-se, mais comumente, o índice de atividade da Doença de Crohn (IADC). Esse método é o padrão utilizado pelos protocolos de pesquisa, uma vez que é o escore mais amplamente testado e comprovado (Karoui et al., 2007). Outro índice utilizado é o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB), que representa a versão simplificada do IADC, apresentando como vantagem a aplicação em etapa única e ausência da necessidade de exames laboratoriais (Khanna et al., 2025). Ambos os índices possuem limitações por não possuírem correspondência fidedigna com a atividade endoscópica (Torres et al., 2020).

Dentre os parâmetros endoscópicos utilizados para avaliação da atividade da DC, o Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) menor que 4, em pacientes precocemente tratados, parece estar relacionado com menor progressão de doença (menos de 10%), em um intervalo de acompanhamento de 3,2 anos, e tem sido utilizado como alvo de resposta ao tratamento tanto na prática quanto em ensaios clínicos (Narula et al., 2024).

Os biomarcadores PCR e calprotectina fecal podem auxiliar na avaliação da atividade de doença e no acompanhamento da resposta ao tratamento (Torres et al., 2017).

Os exames de imagem, junto com os resultados de endoscopia e os biomarcadores, compõem o quadro de parâmetros objetivos disponíveis para o acompanhamento da DC (Torres et al., 2020).

1.1.7 Tratamento

Uma vez que não existe etiologia definida, ainda não está disponível a terapia curativa. Diversos medicamentos estão disponíveis para a terapêutica da DC: esteroides com atividade local (budesonida), esteroides sistêmicos, tiopurinas (azatioprina – AZA e 6-mercaptopurina) methotrexate (MTX) e terapias biológicas (antifator de necrose tumoral (TNF), antagonistas da integrina, e de interleucinas (IL) 12/23 e IL-23, além de inibidores da Janus Kinase (upadacitinibe) (Cushing; Higgins, 2021; Torres et al., 2020). Didaticamente, três categorias de tratamento para a DC

podem ser descritas: terapia de indução, terapia de manutenção e terapia para doença fistulizante perianal. Essas modalidades encontram-se resumidas na Figura 1.

Os agentes imunossupressores e biológicos são os mais eficazes para indução e manutenção de remissão em DC moderada a grave. Em contrapartida, os corticoides não devem ser utilizados como terapia de manutenção no longo prazo pelo risco aumentado de efeitos colaterais graves. Em pacientes que alcançaram remissão através de terapia com biológicos, essa deve ser mantida (Chebli et al., 2021).

Em pacientes com DC e componente perianal, a terapia de primeira escolha é o infliximabe isolado ou associado a antibióticos e tiopurinas. O adalimumabe pode ser uma opção para pacientes com intolerância ou refratariedade ao infliximabe (Bhatnagar et al., 2025; Torres et al., 2020).

Figura 1 Resumo das terapias para DC

OBJETIVO TERAPÊUTICO	TERAPIA (CLASSE)	INDICAÇÃO PRINCIPAL	PRINCIPAIS ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS/LABORATORIAIS
INDUÇÃO DE REMISSÃO	Budesonida (corticoide tópico)	Doença de Crohn leve a moderada, limitada ao íleo e/ou cólon ascendente.	Efeitos sistêmicos mínimos; pode causar supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em uso prolongado.
INDUÇÃO DE REMISSÃO	Corticoides sistêmicos (prednisona, metilprednisolona)	Doença de Crohn moderada a grave.	Linfopenia, neutrofilia relativa e eosinopenia. Suprimem a resposta imune celular e a produção de citocinas pró-inflamatórias.
INDUÇÃO DE REMISSÃO	Anti-TNF (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe)	Doença de Crohn moderada a grave sem resposta à terapia convencional.	Risco moderado de infecções, especialmente reativação de tuberculose e hepatite B. Não há evidência consistente de aumento da prevalência de HPV ou lesões intraepiteliais associadas em adultos imunocompetentes.
INDUÇÃO DE REMISSÃO	Tiopurina + anti-TNF (azatioprina ou 6-mercaptopurina + infliximabe)	Doença de Crohn moderada a grave sem resposta adequada à terapia convencional.	Leucopenia, linfopenia, macrocitose. Maior risco de infecções oportunistas e neoplasias linfoproliferativas (especialmente linfoma não Hodgkin e câncer de pele não melanoma).
INDUÇÃO DE REMISSÃO	Ustekinumabe (anti-IL-12/23)	Doença de Crohn moderada a grave sem resposta à terapia convencional ou ao anti-TNF.	Geralmente bem tolerado. Risco aumentado de infecções de vias aéreas superiores e reativação de infecções latentes, como tuberculose.
INDUÇÃO DE REMISSÃO	Risanquizumabe e guselcumabe (anti-IL-23)	Doença de Crohn moderada a grave sem resposta à terapia	Geralmente bem tolerados. Possível aumento leve do risco de infecções de vias aéreas e reativação de tuberculose.

OBJETIVO TERAPÊUTICO	TERAPIA (CLASSE)	INDICAÇÃO PRINCIPAL	PRINCIPAIS ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS/LABORATORIAIS
		convencional ou ao anti-TNF.	
INDUÇÃO DE REMISSÃO	Vedolizumabe (anti-integrina $\alpha 4\beta 7$)	Doença de Crohn moderada a grave sem resposta à terapia convencional ou ao anti-TNF.	Efeito predominantemente intestinal; baixa imunossupressão sistêmica. Possível aumento de infecções gastrointestinais e nasofaríngeas.
INDUÇÃO DE REMISSÃO	Upadacitinibe (inibidor da JAK)	Doença de Crohn moderada a grave sem resposta à terapia convencional ou ao anti-TNF.	Linfopenia, neutropenia. Aumento do LDL-colesterol e da CPK. Maior risco de infecções virais (herpes-zóster) e tuberculose.
MANUTENÇÃO DA REMISSÃO	Azatioprina (AZA)	Manutenção em paciente dependente de corticoides.	Leucopenia, linfopenia, macrocitose. Risco aumentado de infecções e neoplasias (especialmente linfoma e câncer de pele não melanoma) com uso prolongado.
MANUTENÇÃO DA REMISSÃO	Metotrexato (MTX)	Manutenção em paciente dependente de corticoides.	Anemia, leucopenia, trombocitopenia. Aumento de transaminases e risco de toxicidade hepática.
MANUTENÇÃO DA REMISSÃO	Anti-TNF (infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe)	Manter se efetivo para remissão.	Risco moderado de infecções; monitorização para tuberculose e hepatite B.
MANUTENÇÃO DA REMISSÃO	Vedolizumabe (anti-integrina $\alpha 4\beta 7$)	Manter se efetivo para remissão.	Poucas alterações laboratoriais; perfil de segurança favorável.
MANUTENÇÃO DA REMISSÃO	Ustequinumabe, risanquizumabe ou guselcumabe (anti-IL-12/23 ou IL-23)	Manter se efetivo para remissão.	Poucas alterações laboratoriais; sem sinais de imunossupressão sistêmica relevante.
MANUTENÇÃO DA REMISSÃO	Upadacitinibe (inibidor da JAK)	Manter se efetivo para remissão.	Linfopenia, aumento de lipídios e CPK. Monitorização de infecções virais e risco tromboembólico.
MANUTENÇÃO DA REMISSÃO	Imunossupressores (tiopurinas ou MTX)	Considerar retirada após remissão sustentada, mantendo, quando possível, a terapia biológica.	Risco cumulativo de mielossupressão, infecções e neoplasias com uso prolongado.
DOENÇA PERIANAL	Infliximabe ou adalimumabe (anti-TNF)	Indução e manutenção de remissão.	Risco moderado de infecções. Não há evidência consistente de aumento de lesões associadas ao HPV.
DOENÇA PERIANAL	Antibióticos + tiopurinas	Terapia adjuvante.	Antibióticos: risco de eventos gastrointestinais e seleção de resistência bacteriana. Tiopurinas: vide alterações descritas acima.

Fonte: elaborada pela autora com base em Torres et al., 2020.

1.1.8 Papilomavírus Humano

O Papilomavírus Humano (HPV) pertence a uma família de diversos vírus de DNA. Curiosamente, são espécie-específicos, tendo sido listados mais de 200 capazes de infectar células de pele e mucosa de seres humanos. Desses, cerca de 40 acometem a região anogenital. Os sorotipos 16 e 18 pertencem ao gênero *Alphapapillomavirus* e são consideradas os tipos oncogênicos mais frequentes (Leto et al., 2011).

Seu material genético apresenta três regiões denominadas E (early), L (late) e LCR (long control region), cada uma delas com genes capazes de sintetizar proteínas com funções variadas. Algumas dessas proteínas atuam promovendo a replicação do DNA viral e a liberação de partículas virais, bem como alterações na célula hospedeira, podendo, inclusive, culminar com a produção de lesões malignas por adulterarem a regulação da proliferação celular. Essa última propriedade ocorre devido à interação entre as proteínas virais E6 e E7 com as proteínas celulares p53 e pRb, sintetizadas por genes de mesmo nome, e que tem ação supressora de tumores (Hoff; Coudry; Moniz, 2017).

Além de estimular a ativação do ciclo celular e promover a replicação das células infectadas, as proteínas virais E6 e E7 interferem na apoptose e paralisam a maturação da célula, o que mantém a infecção ativa no tecido, favorecendo o surgimento das alterações neoplásicas (McBride, 2017).

Clinicamente, os HPVs são classificados como de baixo e alto risco oncogênico, por sua menor ou maior capacidade de interferência nos mecanismos de proliferação das células infectadas, o que é determinado pela sequência de DNA específica de cada tipo viral. Nos humanos, os HPVs de baixo risco causam, principalmente, lesões verrucosas benignas na região anogenital. Os de alto risco, que consistem em mais de 15 tipos, estão frequentemente presentes no câncer de colo uterino, carcinomas de vulva, vagina, pênis, orofaringe, tonsilas e ânus. Os tipos 16 e 18 respondem, respectivamente, por 60% e 10% das neoplasias cervicais diagnosticadas, cerca de 90% dos cânceres anais, até 60% dos casos de câncer de vagina e até 50% dos casos de câncer vulvar (Leto et al., 2011; McBride, 2017).

O HPV apresenta tropismo pela célula epitelial escamosa, especialmente a célula imatura da camada basal, e por áreas onde ocorre a diferenciação celular escamosa das células de reserva subcolunares (metaplasia escamosa). Esse fenômeno dá origem à zona de transformação, que está justaposta à junção

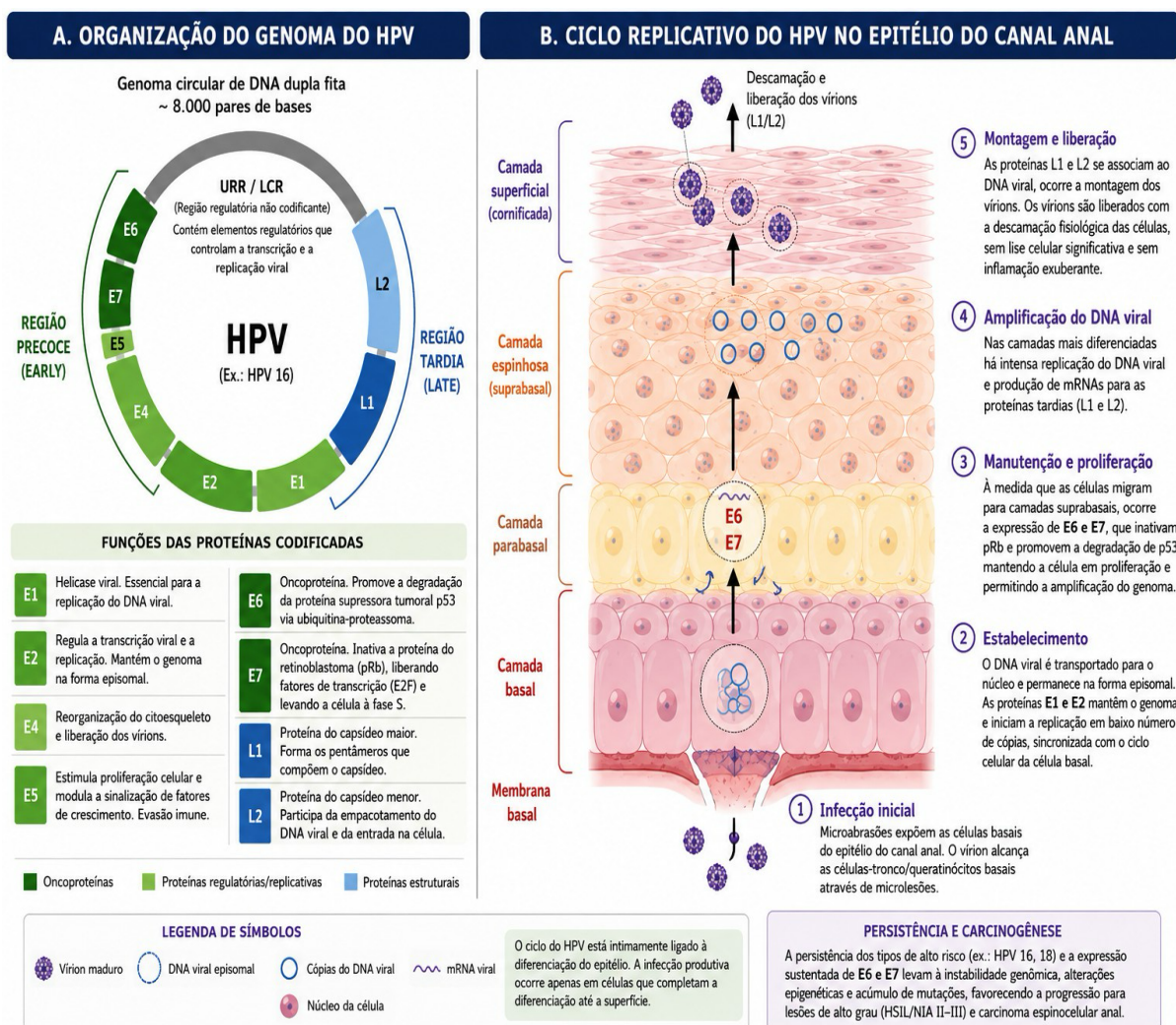
escamocolumnar (JEC), presente no colo do útero e no canal anal, o que explica a maior incidência do carcinoma nessas topografias em relação às demais revestidas por epitélio escamoso maduro, como vulva e pênis (Leto et al., 2011; McBride, 2017).

Micro rupturas epiteliais permitem ao vírus acessar as células alvo da camada basal e, posteriormente, se disseminar pelas células contíguas. Uma vez integrado, o HPV é capaz de se replicar após reativar o ciclo celular e induzir a síntese de DNA da célula hospedeira, mantendo-se viável (Bravo; Félez-Sánchez, 2015).

O HPV também é capaz de invadir células glandulares e neuroendócrinas, entretanto, essas são menos resistentes à replicação viral e acabam sucumbindo antes que o processo se conclua, o que reflete uma maior prevalência do carcinoma escamoso em relação ao adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso e o carcinoma neuroendócrino (Hoff; Coudry; Moniz, 2017).

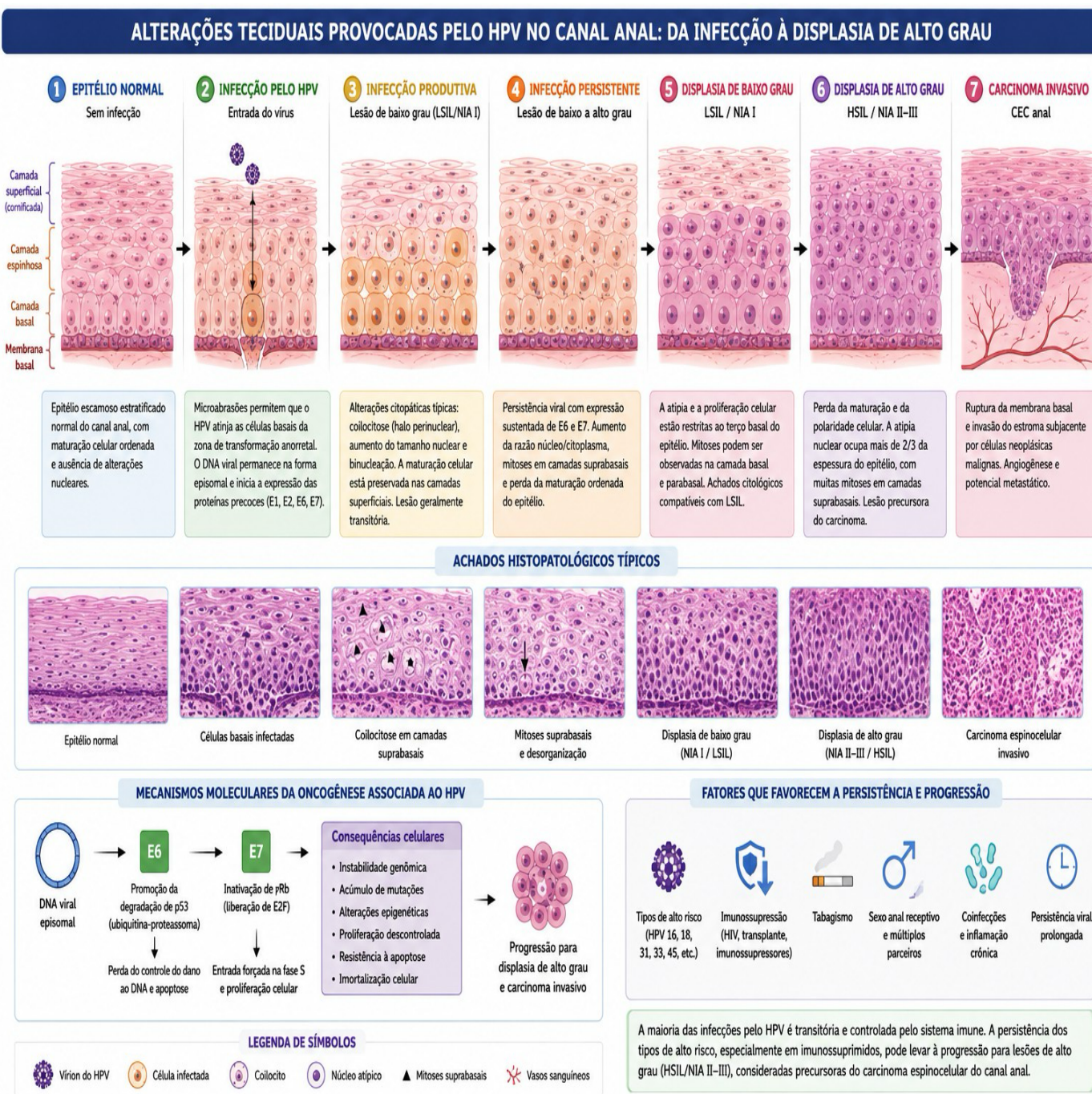
Evidências mostram que o genoma dos HPVs raramente sofre mutações e que a infecção pode persistir no indivíduo por diversos anos. A ação do sistema imunológico, na maioria das vezes, é o que impede a progressão da infecção até lesões precursoras e doença maligna (Doorbar et al., 2015), o que poderia explicar as diferenças na prevalência de infecção por HPV e na prevalência de câncer de canal anal na população. A organização do genoma do HPV e seu ciclo replicativo no epitélio do canal anal, além das alterações teciduais induzidas pela infecção persistente no epitélio do canal anal estão esquematizadas nas Figuras 2 e 3.

Figura 2 Organização do genoma do HPV e ciclo replicativo no epitélio do canal anal



Fonte: Elaborada pela autora com base em Del Pino et al., 2024, Bravo; Féllez-Sánchez, 2015 e Manzione et al., 2014.

Figura 3 Alterações teciduais induzidas pela infecção persistente pelo HPV no epitélio do canal anal: progressão da infecção para lesões intraepiteliais e carcinoma espinocelular



Fonte: Elaborada pela autora com base em (Bravo; Félez-Sánchez, 2015), (Vonsky et al., 2019) e (Doorbar et al., 2015).

1.1.9 Diagnóstico do HPV

O diagnóstico da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) depende da forma de apresentação clínica. Na presença de lesões condilomatosas típicas, o diagnóstico é essencialmente clínico. Nas mulheres, essas lesões ocorrem mais frequentemente nos pequenos lábios e no introito vaginal; nos homens, predominam na glândula, prepúcio e sulco balanoprepucial. Em ambos os sexos, podem acometer a região anal, perianal, o canal anal, o sulco interglúteo e o períneo (Leto et al., 2011).

Nas formas subclínicas ou latentes da infecção, entretanto, não há manifestações clínicas evidentes, tornando necessária a utilização de métodos complementares para identificação do vírus e de suas repercussões epiteliais. À semelhança do rastreamento do câncer do colo do útero, a investigação da infecção anal pelo HPV baseia-se na associação entre métodos citológicos, moleculares, endoscópicos e histopatológicos, permitindo maior sensibilidade para a identificação de lesões precursoras do carcinoma epidermoide anal.

A citologia anal constitui o principal método de triagem para avaliação das alterações celulares induzidas pelo HPV. O exame é realizado a partir de esfregaço da mucosa do canal anal, sendo as amostras analisadas por microscopia óptica. Avaliam-se alterações morfológicas sugestivas de infecção viral, como crescimento arboriforme do epitélio escamoso estratificado, acantose, paraceratose, hiperqueratose e atipias celulares. Dentre estas, destaca-se a atipia coilocitótica ou efeito citopático viral, caracterizada pela vacuolização citoplasmática perinuclear em células escamosas maduras, considerada um dos principais marcadores citológicos da infecção produtiva pelo HPV (Hoff; Coudry; Moniz, 2017; Nadal et al., 2009).

Embora amplamente empregada como exame de rastreamento, a citologia apresenta sensibilidade variável, estimada em aproximadamente 70%, sendo fortemente dependente da qualidade da coleta, do processamento da amostra e da experiência do citopatologista. Dessa forma, seus resultados devem ser interpretados em conjunto com métodos complementares, particularmente os testes moleculares e a anoscopia de alta resolução (Manziona et al., 2014; Nadal et al., 2009).

Historicamente, as lesões precursoras induzidas pelo HPV foram classificadas segundo o sistema proposto por Richart, que dividia as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) em três categorias de acordo com a extensão da displasia no epitélio escamoso: NIC I, quando restrita ao terço basal; NIC II, envolvendo até os dois terços inferiores; e NIC III, quando comprometia praticamente toda a espessura epitelial, categoria também reconhecida como carcinoma in situ (Pangarkar, 2022).

Em 1988, o Sistema Bethesda substituiu essa classificação por uma terminologia citológica baseada no potencial biológico das lesões, estabelecendo as categorias células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), células escamosas atípicas não sendo possível excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H), lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), além das categorias referentes às neoplasias invasivas e alterações glandulares. Para as lesões do canal anal, utilizava-se tradicionalmente a denominação neoplasia intraepitelial anal (NIA I, II e III), correspondente à classificação cervical (Pangarkar, 2022).

Posteriormente, o projeto Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization (LAST) propôs a padronização da nomenclatura para todas as lesões escamosas induzidas pelo HPV do trato anogenital inferior, reduzindo a classificação a apenas duas categorias diagnósticas: LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion), correspondente à antiga NIA I, e HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion), englobando as antigas NIA II e NIA III. Além da uniformização da nomenclatura, o LAST estabeleceu critérios diagnósticos para o carcinoma espinocelular superficialmente invasivo (SISCCA) e recomendou a utilização da imunohistoquímica para p16 em casos de dúvida diagnóstica à microscopia (Lam-Himlin, 2013).

Nas formas latentes da infecção, nas quais não há desenvolvimento de lesões clinicamente evidentes, o DNA viral pode ser identificado em células epiteliais obtidas por esfregaço do canal anal mediante testes moleculares. Entre esses métodos, a reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) destaca-se pela elevada sensibilidade analítica, capaz de detectar entre uma e dez cópias virais por 10^3 células, além de possibilitar a identificação de genótipos específicos e, em protocolos quantitativos, a determinação da carga viral (Moreau et al., 2013). Entretanto, a detecção do DNA viral não permite diferenciar infecção transitória de infecção persistente nem confirmar, isoladamente, a presença de lesão intraepitelial, razão pela qual os testes moleculares devem ser interpretados em associação aos achados citológicos e histopatológicos.

Na presença de alterações citológicas e/ou testes moleculares positivos para HPV de alto risco, recomenda-se a realização da anoscopia de alta resolução (AAR). O exame corresponde ao equivalente anal da colposcopia cervical e permite a visualização ampliada da zona de transformação anal após aplicação de ácido acético e solução de Lugol, possibilitando a identificação de alterações epiteliais suspeitas, a

avaliação dos padrões de acetorreação, vascularização e superfície epitelial e a realização de biópsias dirigidas para confirmação diagnóstica (Manzione et al., 2014).

A confirmação definitiva das lesões intraepiteliais permanece baseada na avaliação histopatológica das biópsias obtidas durante a AAR. Esse procedimento é particularmente importante para confirmação das lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL), evitando o subdiagnóstico de carcinomas microinvasores e permitindo a exclusão de carcinoma epidermoide invasivo (Wisniewski et al., 2017). A figura 4 apresenta um resumo de métodos utilizados no diagnóstico de HPV.

Figura 4 Principais métodos utilizados no diagnóstico da infecção pelo HPV no canal anal

Método	O que avalia	Principais vantagens	Limitações	Papel no algoritmo diagnóstico
Diagnóstico clínico (condilomas visíveis)	Presença de lesões condilomatosas típicas em regiões anogenitais (anal, perianal, canal anal e outras).	Simple, rápido e não invasivo.	Não identifica infecção subclínica ou lesões intraepiteliais não visíveis.	Primeira avaliação. Diagnóstico clínico na presença de condilomas.
Citologia anal (Bethesda/LAST)	Alterações morfológicas celulares: coilocitose, atipias escamosas (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL).	Método de triagem amplamente utilizado e de baixo custo.	Sensibilidade moderada (~70%). Dependente da qualidade da coleta, processamento e interpretação.	Triagem inicial para detecção de alterações associadas ao HPV.
qPCR (Real Time PCR) (molecular)	Deteção do DNA viral (genes E6/E7), genotipagem e, quando aplicável, quantificação da carga viral.	Alta sensibilidade (1–10 cópias/10 ³ células). Permite genotipagem e quantificação viral.	Não distingue infecção transitória de infecção persistente nem confirma lesão intraepitelial.	Complementa a citologia e identifica a presença de HPV de alto risco.
AAR (anuscopia de alta resolução)	Visualização ampliada da zona de transformação anal (ZTA) com ácido acético e lugol. Identifica padrões acetobranco, vascular e de superfície.	Padrão-ouro para localização de lesões e orientação de biópsias dirigidas.	Exame operador-dependente. Requer treinamento específico e equipamentos adequados.	Realizada em pacientes com citologia e/ou qPCR positivas.
Biópsia dirigida (histopatologia)	Avaliação histológica das lesões suspeitas: confirma LSIL (NIA I) ou HSIL (NIA II/III) e exclui carcinoma invasor.	Confirmação diagnóstica e definição do grau da lesão.	Procedimento invasivo. Amostragem limitada à área suspeita.	Confirmação diagnóstica e direcionamento terapêutico.

ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; ASC-H: células escamosas atípicas – não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau; LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; HSIL: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; NIA: neoplasia intraepitelial anal.

Fonte: Elaboração própria com base em Chebli et al., 2021; Darragh et al., 2012; Lam-Himlin, 2013; Leto et al., 2011; Nadal et al., 2009; Wisniewski et al., 2017.

1.1.10 Manifestações clínicas do HPV

Apesar de muito comum, a infecção pelo HPV é, geralmente, transitória, uma vez que o sistema imune celular e humoral é capaz de eliminar o vírus, decorridos 12 a 24 meses do contágio. Cerca de 80 % da população sexualmente ativa entrará em contato com algum sorotipo do HPV ao longo da vida (Murall et al., 2019). No entanto, a infecção persistente possui baixa ocorrência (10%), mesmo para o sorotipo 16, considerado o mais oncogênico dos HPVs e, nesses casos, apenas uma pequena parcela das infecções (12%) evolui para lesão neoplásica, o que pode ser explicado pela atividade das células T auxiliares (Th) CD4+, que desempenham um papel central na manutenção de resposta imune sustentada contra o câncer (Murall et al., 2019; Xue et al., 2018).

A coorte francesa PAPCLEAR, através de seguimento intensivo de mulheres jovens utilizando genotipagem específica para HPV, análises seriadas da carga viral e resposta imune local, demonstrou que a maioria das infecções por HPV tem eliminação em curto período e que a persistência do mesmo genótipo viral não deve ser definida apenas pela duração temporal da positividade dos testes, mas pela detecção contínua do mesmo genótipo viral em amostras consecutivas, refletindo a falha na resposta imunomediada. As figuras 5, 6 e 7 sintetizam os achados deste estudo que ajudou a refinar o conceito de infecção transitória e persistente pelo HPV (Murall et al., 2019).

Figura 5 Comparação entre Infecção Transitória e Persistente por HPV

Critério	Infecção Transitória	Infecção Persistente
Definição operacional	Detecção isolada com negativação subsequente	Detecção do mesmo genótipo em coletas sequenciais
Tempo típico de duração	6–12 meses (até 24 meses)	≥12 meses com manutenção genótipo-específica
Carga viral	Redução progressiva até negativação	Estável ou flutuante
Mecanismo predominante	Clearance imunomediado eficaz	Falha relativa na eliminação viral
Risco de progressão	Baixo	Aumentado para lesão intraepitelial
Implicação clínica	Evento autolimitado	Necessita monitoramento mais estreito

Fonte: Elaboração própria com base no estudo PAPCLEAR.

Figura 6 Perfil Imunológico Associado ao *Clearance* versus Persistência

Parâmetro Imunológico	Associado ao Clearance	Associado à Persistência
Linfócitos T CD4+	Predomínio Th1	Perfil regulatório ou menos polarizado
Linfócitos T CD8+	Atividade citotóxica aumentada	Resposta citotóxica reduzida
Células NK	Ativação precoce eficiente	Atividade diminuída
Células dendríticas	Apresentação antigênica efetiva	Modulação funcional possível
IL-12	Aumentada	Reduzida
IL-2	Aumentada	Reduzida
IFN- γ	Aumentado	Reduzido
TNF- α	Associado à resposta antiviral	Variável
IL-10	Baixa expressão	Expressão aumentada (perfil regulatório)

Fonte: Elaboração própria com base no estudo PAPCLEAR.

Figura 7 Estratégia de Reteste Molecular para Avaliação de *Clearance*

Situação	Conduta Recomendada
Primeira detecção de HPV	Repetir teste em 6–12 meses
Avaliação de persistência	Confirmar presença do mesmo genótipo após ≥ 12 meses
Confirmação de clearance	Ausência do mesmo genótipo em coleta subsequente

Fonte: Elaboração própria com base no estudo PAPCLEAR.

A prevalência da infecção na população brasileira é considerada alta e varia de acordo com as unidades federativas (Wendland et al., 2018). A prevalência global é de 12 % e a prevalência do HPV de alto risco no canal anal varia de 14% a 32% dependendo do estudo (Colpani et al., 2020).

As manifestações clínicas variam de acordo com o sorotipo do HPV e encontram-se resumidas na Figura 8.

Figura 8 Principais doenças causadas por HPV e sorotipos envolvidos

Doença	HPV frequentemente envolvido
Verrugas não genitais	1, 2 e 4
Doença de Bowen	16
Condiloma acuminado	6 e 11
Câncer orofaringe	16

Fonte: elaboração própria, adaptada de (Palefsky, 2010).

No contexto das manifestações clínicas, destaca-se o câncer de canal anal. Apesar de raro, é uma condição socialmente estigmatizante por estar relacionada ao comportamento sexual e à infecção sexualmente transmissível (IST) (Gondal et al., 2023).

O câncer anal é responsável por menos de 1% de todos os cânceres e por aproximadamente 3% das neoplasias do trato gastrointestinal. Apesar de sua baixa incidência, sua ocorrência tem aumentado progressivamente nas últimas décadas em diversos países, tornando-se um importante problema de saúde pública em populações de maior risco. O carcinoma espinocelular representa o principal subtipo histológico e, em cerca de 80% a 90% dos casos, está relacionado à infecção persistente por papilomavírus humano (HPV), especialmente pelos genótipos de alto

risco HPV16 e HPV18. Entretanto, a infecção viral isoladamente não é suficiente para o desenvolvimento da neoplasia. A carcinogênese resulta da interação entre a persistência da infecção pelo HPV e fatores do hospedeiro que comprometem a resposta imunológica ou favorecem a progressão das lesões precursoras, incluindo infecção pelo HIV, imunossupressão, tabagismo, história de neoplasias anogenitais relacionadas ao HPV e comportamentos sexuais associados a maior exposição viral. O desenvolvimento do carcinoma anal geralmente é precedido por lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL), que representam o principal precursor da doença invasiva. O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica, confirmada por exame histopatológico obtido por biópsia, sendo o toque retal e a anoscopia ferramentas fundamentais para a avaliação inicial. Embora a existência de uma lesão precursora identificável torne o câncer anal potencialmente passível de prevenção, o rastreamento permanece controverso. Até o momento, não existem evidências provenientes de estudos randomizados que demonstrem benefício do rastreamento sistemático com citologia anal ou anoscopia de alta resolução na redução da incidência de câncer anal, motivo pelo qual sua realização é atualmente restrita a grupos considerados de alto risco e ainda não é recomendada de forma rotineira pelas principais diretrizes internacionais (Rao et al., 2021).

O tratamento com foco na preservação de órgão, consiste em quimio e radioterapia combinadas (protocolo Nigro de 1974) (Upadhyay et al., 2023), com boa resposta nos estágios iniciais, reservando-se a cirurgia de resgate, com ou sem preservação de órgão, para os casos de não resposta à quimio e radioterapia ou na presença de recidiva. Além disso, novas terapias, como a imunoterapia e tratamento de lesões metastáticas, em casos selecionados, têm sido empregadas (Gondal et al., 2023).

1.1.11 Prevenção, vacinação, fatores de risco e grupos de risco

A prevenção da infecção pelo HPV compreende um conjunto de estratégias voltadas à redução da transmissão viral e da ocorrência das neoplasias associadas ao vírus. Essas medidas incluem a identificação e o controle dos fatores de risco, o reconhecimento dos grupos mais vulneráveis, ações de educação em saúde e, principalmente, a vacinação em larga escala, considerada a intervenção preventiva de maior impacto em saúde pública (Chan et al., 2022).

Na população geral, a principal estratégia preventiva consiste na vacinação de crianças e adolescentes antes do início da atividade sexual. No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações incorporou a vacina contra o HPV em 2014, sendo posteriormente atualizado conforme novas evidências científicas (Wendland et al., 2018). Atualmente, recomenda-se uma dose da vacina quadrivalente (HPV 6, 11, 16 e 18) para crianças e adolescentes de 9 a 14 anos, 11 meses e 29 dias de idade. Para indivíduos imunocomprometidos entre 9 e 45 anos — incluindo pacientes com imunodeficiências primárias, HIV/AIDS (*Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome*), transplantados, usuários de imunossupressores e pacientes oncológicos — é indicado esquema de três doses, administradas nos intervalos de dois e seis meses após a primeira aplicação. Outros grupos contemplados pelas recomendações ministeriais fogem ao escopo deste estudo (Instrução Normativa da Vacinação contra HPV).

Além da vacina quadrivalente disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde, a vacina nonavalente (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58), disponível na rede privada, amplia a cobertura contra genótipos oncogênicos e apresenta eficácia comprovada na prevenção da infecção pelo HPV, na redução da persistência viral, da incidência dos cânceres relacionados ao vírus e da recorrência de lesões precursoras (Dvorak et al., 2024).

Apesar da elevada eficácia da vacinação, a aquisição e a persistência da infecção pelo HPV permanecem influenciadas por fatores comportamentais, ambientais e imunológicos. Entre os principais determinantes destacam-se o elevado número de parceiros sexuais ao longo da vida, o início precoce da atividade sexual, o relacionamento com parceiros(as) que tiveram múltiplos(as) parceiros(as), a infecção pelo HIV e o tabagismo. Esses fatores não apenas aumentam a probabilidade de

aquisição do HPV, como também favorecem a persistência da infecção por meio da modulação da resposta imunológica do hospedeiro (Del Pino et al., 2024).

Algumas populações apresentam risco reconhecidamente elevado para o desenvolvimento de infecção persistente pelo HPV, lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) e câncer anal. Entre elas destacam-se pessoas vivendo com HIV, homens que fazem sexo com homens (HSH), receptores de transplantes de órgãos sólidos e mulheres com histórico de neoplasias ou lesões precursoras do colo uterino, da vulva ou da vagina (Albuquerque; Rios; Schmitt, 2019).

Mais recentemente, pacientes com DC também passaram a ser considerados um grupo potencialmente vulnerável às complicações relacionadas ao HPV, principalmente em decorrência das alterações da imunidade celular inerentes à doença e do uso de terapias imunomoduladoras (Larsen et al., 2021). Entretanto, embora exista plausibilidade biológica para uma associação entre imunossupressão e persistência viral, os resultados disponíveis na literatura permanecem conflitantes. Meta-análise recente demonstrou que a prevalência de HPV anal e de lesões precursoras em pacientes com DII não apresenta associação consistente com o uso de imunossupressores farmacológico (Albuquerque et al., 2023). Da mesma forma, estudos de coorte sugerem que terapias biológicas, como os agentes anti-TNF, não estão relacionadas ao aumento significativo da incidência de neoplasias, apesar de elevarem o risco de infecções oportunistas (Segal et al., 2021).

Por outro lado, evidências robustas indicam que indivíduos com DII apresentam maior incidência de câncer anal quando comparados à população geral, além de diagnóstico em idade mais precoce e pior sobrevida (Segal et al., 2021). Considerando que mais de 90% dos carcinomas anais estão associados à infecção pelo HPV, especialmente ao genótipo 16 (Albuquerque; Rios; Schmitt, 2019), acredita-se que a inflamação crônica desempenhe papel central nesse processo. Estudos demonstram que a ocorrência de câncer anal em pacientes com DC está fortemente relacionada à presença de doença perianal e ao longo tempo de evolução da enfermidade, sugerindo interação entre inflamação persistente e manutenção da infecção viral (Slesser et al., 2013). Sob o ponto de vista biológico, a progressão para malignidade depende da persistência da infecção e da integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira, culminando na inativação de genes supressores tumorais,

processo potencialmente favorecido pela inflamação crônica e por estados de imunossupressão (Bucchi et al., 2016).

Embora o rastreamento e o tratamento das lesões intraepiteliais de alto grau estejam bem estabelecidos para o colo do útero e para a vulva, ainda não existem protocolos universalmente aceitos para o canal anal. Centros de referência em câncer anal recomendam a identificação e o tratamento de lesões precursoras em indivíduos pertencentes a grupos de alto risco; contudo, ainda são necessárias evidências de maior qualidade para respaldar a incorporação rotineira dessas estratégias na prática clínica, permanecendo a vacinação como a única medida comprovadamente eficaz na prevenção primária do câncer anal (Palefsky et al., 2011). O estudo ANCHOR demonstrou que o tratamento das HSIL em indivíduos HIV positivos e HSH com idade superior a 35 anos reduz significativamente a incidência de câncer anal; entretanto, esses resultados ainda não podem ser extrapolados para outras populações (Palefsky et al., 2022). Dessa forma, até que novas evidências estejam disponíveis, a decisão sobre rastreamento e tratamento das lesões precursoras em grupos especiais deve ser individualizada e baseada no julgamento clínico do especialista (Lee et al., 2022).

O impacto da infecção persistente pelo HPV de alto risco e das lesões anais precursoras em pacientes com DC ainda permanece em investigação. Enquanto a associação entre inflamação intestinal crônica e câncer colorretal já está bem estabelecida, com protocolos de vigilância amplamente consolidados (Gordon et al., 2023), o conhecimento sobre o comportamento da infecção anal pelo HPV nessa população ainda é limitado. Alguns estudos demonstraram aumento do risco de displasia cervical em pacientes com doença inflamatória intestinal submetidos à terapia imunossupressora ou ao uso prolongado de corticosteroides (Kim et al., 2015). Além disso, o estudo PAPILLAN identificou prevalência de HPV anal de 34,7%, sendo 25,7% correspondente a genótipos de alto risco em pacientes com DII (Vuitton et al., 2018). No Brasil, entretanto, os primeiros estudos sobre a prevalência da infecção anal por HPV de alto risco em pacientes com DC ainda estão sendo publicados (Boarini et al., 2023).

Entre os fatores ambientais modificáveis, o tabagismo destaca-se por exercer influência significativa tanto sobre a evolução da DC quanto sobre a história natural da infecção pelo HPV, configurando um importante fator de risco compartilhado entre essas duas condições. Na DC, o hábito de fumar associa-se a maior atividade

inflamatória, recorrência clínica e pós-operatória, necessidade de terapias mais intensivas e maior frequência de intervenções cirúrgicas. Paralelamente, evidências prospectivas demonstram que o tabagismo favorece a persistência dos genótipos oncogênicos do HPV e aumenta o risco de progressão para lesões intraepiteliais de alto grau, especialmente em indivíduos com infecção persistente. Esse efeito parece decorrer, ao menos em parte, de alterações imunológicas induzidas pelos componentes do cigarro, capazes de comprometer a resposta antiviral do hospedeiro e perpetuar processos inflamatórios crônicos. Assim, considerando que pacientes com DC frequentemente são submetidos a tratamento com drogas imunossupressoras, a investigação do possível impacto do tabagismo sobre a persistência da infecção pelo HPV mostra-se particularmente relevante e constitui um dos fundamentos da presente pesquisa (Bowden et al., 2023; Jensen et al., 2012; Matsumoto et al., 2010).

2 Hipótese

Os pacientes com DC são mais suscetíveis à infecção no canal anal pelo HPV de alto risco devido ao estado inflamatório crônico e ao uso de medicações que alteram a imunidade celular.

3 Objetivo

Avaliar a prevalência da infecção anal pelo HPV 16 e 18 em pacientes com DC acompanhados em um centro terciário de DII.

O objetivo secundário é avaliar os possíveis fatores de risco associados à infecção pelo HPV 16 e 18.

4 Material e métodos

4.1 Desenho do estudo

Estudo transversal e observacional realizado por meio de entrevista e coleta de esfregaço de canal anal para a realização de citologia e teste molecular qPCR para pesquisa de HPV 16 e 18 em indivíduos em tratamento para DC em comparação a um grupo controle.

4.2 População do estudo

Entre 2021 e 2025, a partir do banco de dados contendo 432 indivíduos assistidos pelo Centro de DII do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-EBSERH/UFJF), Minas Gerais, Brasil, com prontuário eletrônico ativo e diagnóstico de DII definido, foram convidados, aleatoriamente, por conveniência, a participar do estudo, 100 pacientes com DC: 51 sem doença perianal e 49 com doença perianal. Também foram selecionados, aleatoriamente, por conveniência, 50 indivíduos saudáveis para compor o grupo controle, mantendo o máximo de pareamento por sexo e idade em relação aos outros dois subgrupos de pacientes com DC.

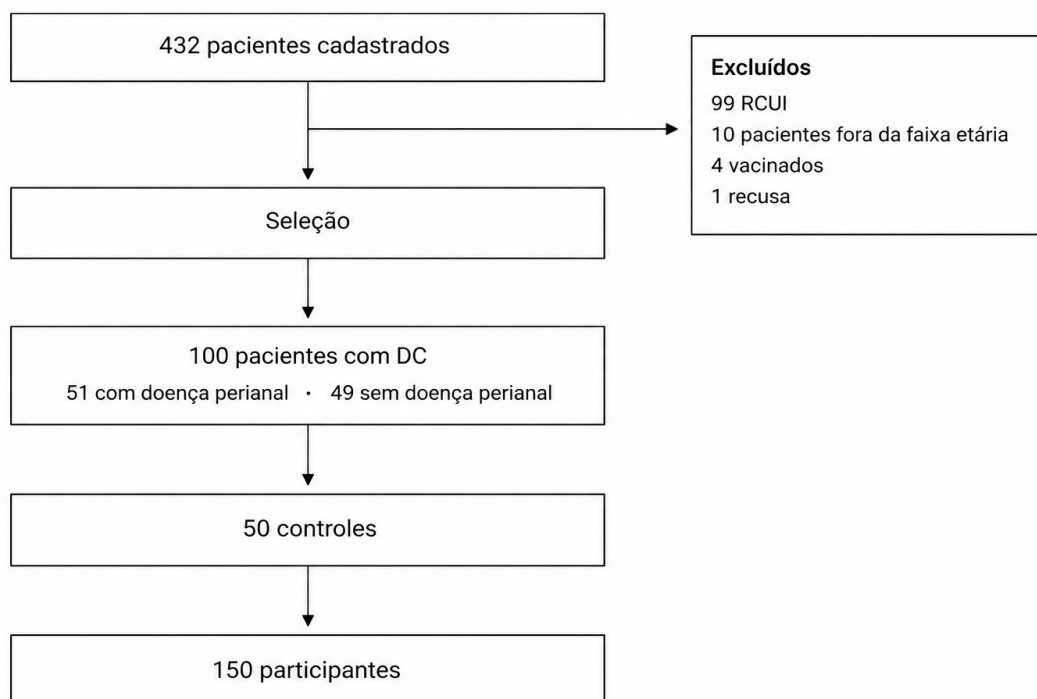
Critérios de inclusão do grupo DC: participação voluntária após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), (Apêndice A), idade entre 18 e 65 anos, prontuário ativo no hospital e diagnóstico confirmado de DC.

Critérios de inclusão do grupo controle: participação voluntária após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), (Apêndice A), indivíduos saudáveis, com idade entre 18 e 65 anos.

Critérios de exclusão: idade abaixo de 18 anos ou superior a 65 anos, pacientes imunossuprimidos por outras causas (malignidade, exceto cutânea; outras doenças imunomediadas; HIV e transplantados), gravidez ou desejo de engravidar durante o estudo, diagnóstico prévio de lesão de alto grau, em colo do útero ou canal anal, associada ao HPV, histórico de vacinação completa para HPV na infância e história de amputação abdômino-perineal do reto ou colectomia total.

A Figura 9 delinea o fluxograma de inclusão de pacientes e controles no estudo.

Figura 9 Fluxograma do estudo



Fonte: elaborado pela autora 2026.

4.3 Variáveis demográficas e clínicas

As características demográficas, incluindo gênero, cor da pele, nível de escolaridade, idade e estado civil foram coletadas de todos os indivíduos no momento da consulta inicial. Também, foram aplicados questionários, respondidos de forma anônima, com questões comuns e específicas para cada gênero, com o propósito de investigar possíveis fatores de risco descritos na literatura e associados à infecção pelo HPV: idade de início da atividade sexual, número total de parceiros sexuais, número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses, HSH, prática de coito anal receptivo, passado de IST, uso de preservativo, uso de substâncias ilícitas, consumo atual de álcool e tabaco (Apêndice B).

Os indivíduos do grupo com DC foram avaliados quanto à localização da doença, fenótipo e à presença ou ausência de doença perianal utilizando a Classificação de Montreal. A atividade inflamatória da doença intestinal foi avaliada, no momento da inclusão, através do Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) e nível sérico de PCR. Além disso, registrou-se: duração da DC, presença de proctite em exame endoscópico realizado nos últimos 3 meses antes da inclusão, passado de cirurgia relacionada à DII, uso de corticosteroide, uso de terapia biológica e número de agentes, tempo de uso de biológicos, uso de imunossupressores (azatioprina ou metotrexato) e tempo de uso de imunossupressores.

4.4 Coleta de material para citologia anal

Após assinatura do TCLE e preenchimento dos questionários, todos os participantes foram submetidos à coleta de material para citologia. Foi desenvolvido, pela autora e equipe de pesquisa, um roteiro operacional (Apêndice C) para a execução do procedimento de acordo com padronização descrita na literatura. Apenas duas coloproctologistas treinadas foram responsáveis por todas as coletas (a própria autora e uma colaboradora), a fim de minimizar vieses.

Todo o material foi encaminhado ao serviço de Patologia Clínica do Hospital Universitário HU/Santa Catarina por fluxo próprio. A entrega dos materiais foi responsabilidade da própria pesquisadora.

O processamento do material e laudos de citopatologia foram realizados de forma cega por duas patologistas independentes e, posteriormente, disponibilizados no sistema de prontuário eletrônico do hospital.

A terminologia para a realização dos laudos seguiu o sistema de Bethesda e a orientação de nomenclatura LAST. Foram considerados resultados negativos, as amostras classificadas como NLIM; e foram considerados resultados positivos amostras classificadas como ASC-US, ACS-H, LSIL, HSIL ou na presença de SISCCA ou CEC (Darragh et al., 2012; Lam-Himlin, 2013).

4.5 Coleta de material para qPCR

A coleta do material para qPCR foi realizada, imediatamente, após a coleta de material para citologia, com o intuito de minimizar a presença de sangue nas lâminas de citologia devido à manipulação do canal anal, o que poderia prejudicar a avaliação pelo patologista. A coleta também, seguiu um roteiro operacional (Apêndice C).

Todo o material foi mantido resfriado em caixas térmicas até o seu congelamento a 80°C negativos, realizado no laboratório de virologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFJF. Foi criado um fluxo próprio e a entrega do material foi responsabilidade da própria pesquisadora.

Foram considerados resultados positivos a presença de HPV 16 e ou 18 nas amostras.

Os resultados foram transcritos para uma planilha mantida salva no Google Drive, com acesso restrito aos pesquisadores. Também foi registrada a carga viral encontrada nos testes que resultaram positivos.

4.6 Genotipagem pela técnica de qPCR

A reação em cadeia da polimerase é uma técnica de biologia molecular amplamente utilizada para amplificação *in vitro* e detecção de sequências específicas de material genético. A reação em cadeia da polimerase em tempo real ou PCR quantitativa (quantitative real-time polymerase chain reaction – qPCR) constitui uma variação da reação convencional que permite o monitoramento da amplificação durante sua ocorrência por meio da emissão de fluorescência, possibilitando análises quantitativas com elevada sensibilidade, especificidade e precisão.

A reação é composta por DNA molde, DNA polimerase termoestável (Taq polimerase), desoxinucleotídeos trifosfatados (dNTPs), *primers* específicos, sondas de hidrólise, tampão de reação e cofatores enzimáticos. Esses componentes são submetidos a ciclos sucessivos de desnaturação, anelamento e extensão, promovendo a amplificação exponencial da sequência-alvo. Durante a etapa de extensão, a atividade exonucleásica da Taq polimerase promove a clivagem da sonda hibridizada ao DNA alvo, liberando o fluoróforo e gerando um sinal fluorescente proporcional à quantidade de produto amplificado.

A qPCR constitui uma das principais ferramentas para o diagnóstico molecular da infecção pelo HPV, uma vez que esse vírus não pode ser cultivado por métodos microbiológicos convencionais e os testes sorológicos apresentam baixa acurácia. Além da detecção do DNA viral, a técnica possibilita a identificação do genótipo infectante e a quantificação da carga viral. A elevada especificidade do método decorre da utilização de *primers* e sondas desenhados para regiões específicas do genoma viral, permitindo a discriminação entre diferentes genótipos.

No presente estudo, foram utilizados *primers* e sondas de hidrólise previamente descritos e validados para a detecção dos genótipos HPV 16 e HPV 18, direcionados aos genes E6 (HPV 16) e E6/E7 (HPV 18).

Previamente à aplicação em amostras clínicas, o ensaio de qPCR foi submetido à validação analítica quanto à especificidade, sensibilidade, eficiência de amplificação e linearidade. O protocolo foi desenvolvido e padronizado no Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular da Universidade Federal de Juiz de Fora, mediante otimização das concentrações de *primers* e sondas, das condições de ciclagem térmica e do método de extração de DNA.

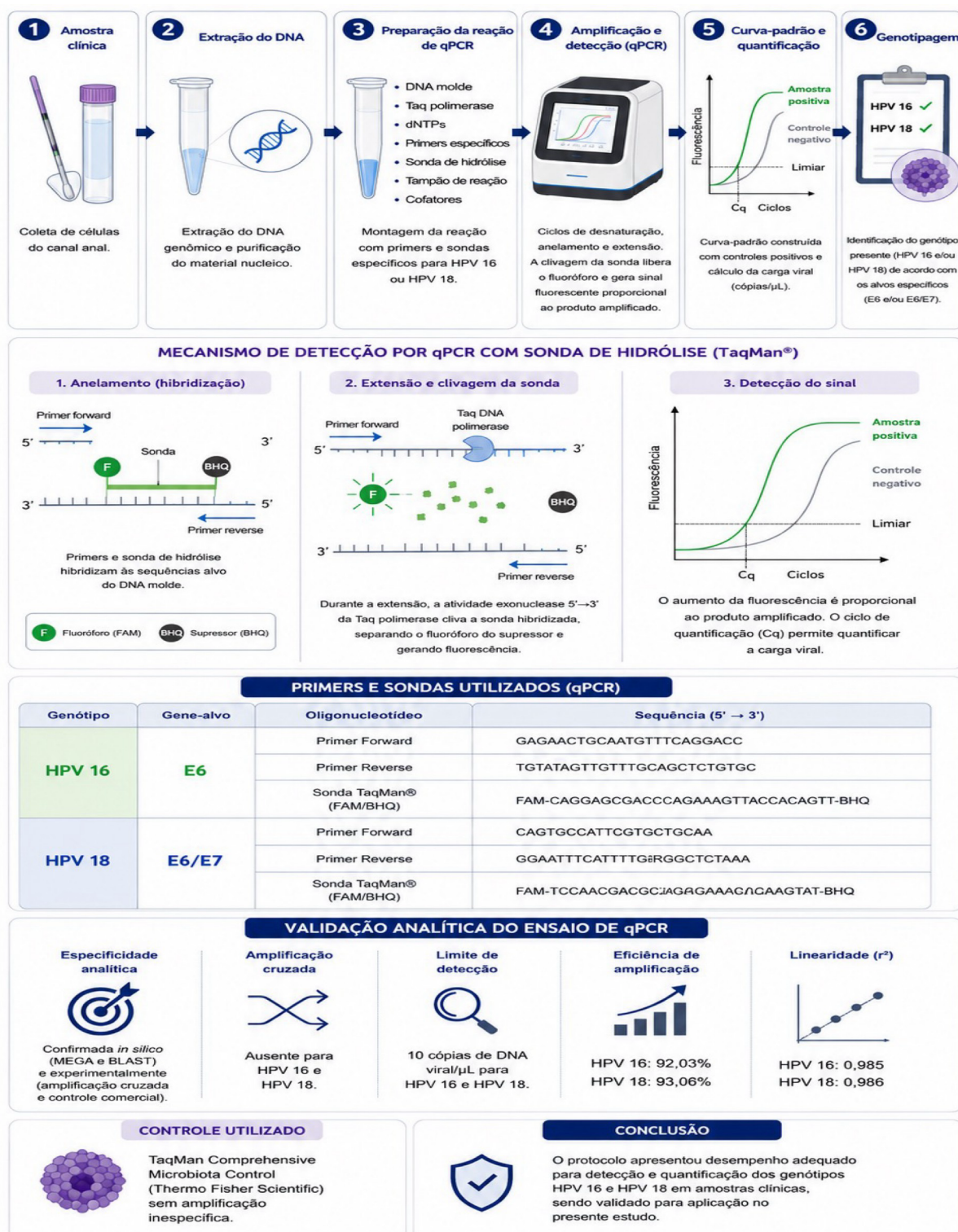
A especificidade da análise foi, inicialmente, avaliada *in silico* por meio do alinhamento das sequências dos *primers* e sondas com sequências virais depositadas no GenBank, utilizando os programas MEGA (*Molecular Evolutionary Genetics Analysis*) e BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*). Posteriormente, essa especificidade foi confirmada

experimentalmente por testes de amplificação cruzada, utilizando *primers* e sondas específicos para HPV 16 em reações contendo DNA do HPV 18 e vice-versa. Adicionalmente, foi empregado o controle comercial *TaqMan Comprehensive Microbiota Control* (Thermo Fisher Scientific), contendo múltiplos genótipos de HPV, sem ocorrência de amplificação inespecífica, confirmando a elevada especificidade do ensaio para ambos os genótipos investigados.

A sensibilidade da análise foi determinada por meio de diluições seriadas decimais (1:10) de controles positivos previamente quantificados, estabelecendo limite inferior de detecção de 10 cópias de DNA viral por microlitro para os genótipos HPV 16 e HPV 18. A eficiência da amplificação foi avaliada por meio da construção de curvas-padrão obtidas a partir de controles positivos em concentrações conhecidas, sendo calculada conforme a equação $E = (10^{-1/\text{slope}} - 1) \times 100$. O ensaio apresentou eficiência de amplificação de 92,03% para o HPV 16 e 93,06% para o HPV 18, com coeficientes de determinação (r^2) de 0,985 e 0,986, respectivamente, valores compatíveis com ensaios quantitativos de elevada qualidade analítica.

Considerando os parâmetros de especificidade, sensibilidade, eficiência de amplificação e linearidade obtidos durante o processo de validação, o protocolo demonstrou desempenho adequado para a detecção e quantificação dos genótipos HPV 16 e HPV 18 em amostras clínicas, sendo considerado validado para aplicação no presente estudo. A Figura 10 apresenta o fluxograma do ensaio de qPCR para detecção e quantificação dos genótipos HPV 16 e HPV 18.

Figura 10 Fluxograma do ensaio de qPCR para detecção e quantificação dos genótipos HPV 16 e HPV 18.



Fonte: elaborado pela autora 2026.

4.7 Anuscopia de Alta Resolução

Todos os participantes que tiveram resultados considerados positivos (citologia positiva e/ou qPCR positiva) foram submetidos a anuscopia de Alta Resolução (AAR). No caso das pacientes do gênero feminino, no mesmo ato, foi realizada colposcopia e coleta de material do colo uterino para citologia e teste de HVP para avaliar a possível concomitância de alterações genitais.

A AAR se baseia em avaliar a região perianal (pele da fenda anal mais um raio de 5cm no entorno) e o canal anal com colposcópio (lentes de aumento), após aplicação de corantes específicos. Ela possibilita a identificação de alterações epiteliais que não seriam vistas a olho nu, guiando os locais ideais para a realização de biópsias.

Para auxiliar a visualização de lesões durante o exame, são aplicados corantes (ácido acético e lugol). O contato do ácido acético leva à precipitação de proteínas nucleares, gerando aspecto esbranquiçado em áreas de maior densidade nuclear, como no epitélio anal que possui lesões intraepiteliais escamosas. O lugol cora de castanho o epitélio escamoso e a zona de transição com metaplasia normal, enquanto áreas com alterações epiteliais geralmente não se coram ou o fazem de forma fraca.

As alterações epiteliais identificadas são classificadas segundo descritores bem estabelecidos listados abaixo (Sidney Roberto Nadal; Valéria Uelner, 2022):

Coloração: branca, branca neve, branco-sujo, cinza ou amarelo após a aplicação do ácido acético. Essa acetorreatividade pode ser leve ou densa e transitória ou persistente.

Contorno: relevo das lesões. Elas podem ser planas, espessadas ou elevadas.

Superfície: lisa ou granular. Superfícies granulares podem ainda ser descritas como micropapilares ou papilares.

Margens: regulares ou irregulares e distintas ou indistintas.

Padrões vasculares: pontilhado fino ou grosseiro, mosaico, estriações, vasos verrucosos e vasos atípicos.

Padrões epiteliais: metaplasia rendada, glândulas atípicas agrupadas e epitélio em favo de mel.

Resposta ao lugol: captação de forma homogênea, castanho-escuro (lugol positivo), captação parcial, aspecto manchado (lugol parcial) ou não captar, coloração amarelo mostarda (lugol negativo).

Para tanto, a pesquisadora realizou capacitação presencial no Instituto de Pesquisas Clínicas do Hospital da Fiocruz (RJ), no ambulatório de Infecções Sexualmente Transmissíveis em Coloproctologia, voltados para pessoas que convivem com o vírus HIV; e curso de AAR *online* promovido pela *International Anal Neoplasia Society* (IANS), com duração de nove módulos e avaliação formativa para recebimento de certificação.

4.8 Colposcopia

A colposcopia foi realizada no mesmo momento da AAR por médico ginecologista do ambulatório de patologias do colo do útero do Hospital Universitário HU/CAS da Universidade Federal de Juiz de Fora.

4.9 Biópsias

As biópsias foram realizadas, durante a anuscopia, sobre as áreas que apresentavam características epiteliais suspeitas de acordo com os parâmetros descritos no item 4.7.

4.10 Pacientes com resultados positivos

Apesar de não ser escopo deste estudo, por questões éticas, todos os pacientes com resultados positivos receberam orientações e tratamento de acordo com protocolos publicados.

4.11 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). Inicialmente, foi realizada análise bivariada para avaliar a associação entre variáveis demográficas, comportamentais, relacionadas à doença e ao tratamento e o desfecho composto, definido como detecção de HPV16/18 por qPCR e/ou citologia anal alterada.

A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Shapiro–Wilk. As variáveis com distribuição normal foram expressas como média $\pm$ desvio-padrão, enquanto aquelas com distribuição não normal foram apresentadas como mediana e

intervalo interquartil (Q1–Q3). As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas.

As comparações entre grupos foram realizadas utilizando-se o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher para variáveis categóricas, conforme apropriado. Para variáveis contínuas, empregou-se o teste t de Student para distribuições normais e o teste de Mann–Whitney para distribuições não paramétricas.

As variáveis que apresentaram valores de $P \leq 0.20$ na análise bivariada foram incluídas simultaneamente no modelo de regressão logística binária pelo método ENTER, para identificação de fatores independentemente associados ao desfecho composto. Foi estimado o odds ratios (OR). Em todas as análises, adotou-se nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

4.12 Financiamento do Projeto

O projeto foi custeado, em parte, pela pesquisadora e colaboradores, além de contar com verba disponibilizada pelo Programa de Excelência Acadêmica (PROEX) da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) para a compra de material para a qPCR.

4.13 Considerações éticas

O protocolo do estudo foi definido de acordo com a declaração de Helsinque, normas de boa prática clínica e requisitos regulatórios aplicáveis. Todos os pacientes e controles leram, concordaram e assinaram o TCLE antes da inclusão no estudo.

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CEP HU-UFJF) aprovou a execução do projeto, em 24/08/2021, sob o protocolo: CAAE 46786721.1.0000.5133 (Anexo A).

Não há conflitos de interesses a serem expostos.

5 Resultados

5.1 Análise descritiva

A seguir, são apresentados os resultados considerados mais relevantes para os objetivos do estudo.

5.1.1 Características demográficas

A Tabela 1 apresenta o perfil demográfico dos participantes. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos apenas em relação ao estado civil, com maior proporção de indivíduos solteiros entre os controles (68%) e de casados no grupo DC (61%) ($p = 0,001$). A maioria dos participantes de ambos os grupos se autodeclarou branca. Em relação à escolaridade, predominou, em ambos os grupos, a conclusão ou frequência ao ensino médio e ao ensino superior. Os grupos mostraram-se adequadamente pareados quanto ao sexo e à idade.

Tabela 1 Características demográficas dos participantes do estudo

Variável	Categoria	Controle	Doença de Crohn	Total	p-valor
Estado civil (n/%)	Solteiro	34 (68,0)	39 (39,0)	73 (48,7)	0,001
	Casado	16 (32,0)	61 (61,0)	77 (51,3)	
Raça (n/%)	Branco	40 (80,0)	72 (72,0)	112 (74,7)	0,288
	Não-branco	10 (20,0)	28 (28,0)	38 (25,3)	
Sexo (n/%)	Masculino	25 (50,0)	49 (49,0)	74 (49,3)	0,908
	Feminino	25(50,0)	51(51,0)	76(50,7)	
Escolaridade (n/%)	Nenhum/ignorado	11(22,0)	25(25,0)	36(24,0)	0,958
	Fundamental	9 (18,0)	5 (15,0)	24 (16,0)	
	Médio	24 (48,0)	48 (48,0)	72 (48,0)	
	Superior	6 (12,0)	12 (12,0)	18 (12,0)	
Idade	Média	48,2	44,7	45,8	0,132
	Desvio	12,3	12,3	12,4	

Fonte: elaborado pela autora 2026.

5.1.2 Características clínicas dos indivíduos com DC

As características clínicas dos participantes do grupo DC estão resumidas na Tabela 2. A maioria dos indivíduos foi diagnosticada entre 17 e 40 anos (68%). Predominou o acometimento colônico ou ileocolônico (69%) e o comportamento estenosante ou penetrante (57%). O envolvimento perianal esteve presente em 49% dos casos, enquanto a proctite esteve ausente em 63% dos indivíduos. O tempo médio de doença foi de $9 \pm 8,33$ anos.

Em relação à atividade da doença, 70% apresentavam IHB < 5 e 43% um valor normal de PCR sérica. Quanto ao tratamento, 76% estavam em uso de terapia biológica, 48% de imunossupressores e 11% de corticosteroide oral.

Cirurgia abdominal prévia foi relatada por 36% dos pacientes e cirurgia perianal por 40%.

Tabela 2 Características clínicas dos indivíduos com doença de Crohn

Variável	Categoria	n (%)
Idade ao diagnóstico (Montreal)	A1	4 (4)
	A2	68 (68)
	A3	28 (28)
Localização da DC (Montreal)	L1	31(31)
	L2/L3	69 (69)
Fenótipo da DC (Montreal)	B1	43 (43)
	B2	25 (25)
	B3	32 (32)
Doença perianal	Presente	51 (51)
	Ausente	49 (49)
Proctite	Presente	35 (35,7)
	Ausente	63 (64,3)
Duração da DC		9 ± 8,33 anos
	Média ± DP	
IHB	< 5	70 (70)
	> 5	30 (30)
PCR	< 5	64 (70,3)
	> 5	27 (29,7)
Terapia biológica		76 (77,6)
Imunossupressores		48 (48,5)
Corticosteroides		17 (17)
Cirurgia abdominal		36 (36,4)
Cirurgia perianal prévia		40 (40,8)

Fonte: elaborado pela autora 2026.

*Idade ao diagnóstico de DC (A1: abaixo de 16 anos; A2: entre 17 e 40 anos; A3: acima de 40 anos).

**Localização da DC (L1: ileal; L2: Colônica; L3: ileocolônica).

***Comportamento da DC (B1: não estenosante/não penetrante; B2: estenosante; B3: penetrante/fistulizante).

**** IHB (Índice de Harvey-Bradshaw).

*****PCR (Proteína C Reativa).

5.1.3 Prevalência do Papilomavirus Humano 16 e 18 no canal anal

A prevalência calculada através do resultado isolado da PCR anal foi de 8,0% no grupo controle (4 indivíduos positivos) e de 6,0% no grupo DC (6 indivíduos positivos). A prevalência na amostra total (150 participantes) foi de 6,7%. A prevalência calculada em relação à citologia anal alterada foi de 10,2% no grupo controle e de 5,3% no grupo DC. Considerando os resultados de PCR combinados aos de citologia, a prevalência de resultados positivos foi similar em ambos os grupos, 18,4% no controle e 9,6% no DC ($p=0,132$; Tabela 3).

Tabela 3 Prevalência do HPV 16 e 18 no canal anal avaliada pelos resultados combinados de qPCR e Citologia

		Grupo				Total	
		Controle		Doença de Crohn			
		N	%	N	%	N	%
PCR anal	Negativo	46	92,0%	94	94,0%	140	93,3%
	Positivo	4	8,0%	6	6,0%	10	6,7%
Total		50	100,0%	100	100,0%	150	100,0%
Citologia anal	Negativo	44	89,8%	89	94,7%	133	93,0%
	Positivo	5	10,2%	5	5,3%	10	7,0%
Total		49	100,0%	94	100,0%	143	100,0%
Prevalência	Negativo	40	81,6%	85	90,4%	125	87,4%
	Positivo	9	18,4%	9	9,6%	18	12,6%
Total		49	100,0%	94	100,0%	143	100,0%

Fonte: elaborado pela autora 2026.

**PCR: reação em cadeia da polimerase

***Um paciente do Grupo controle teve resultado de citologia insatisfatória (ausência de células escamosas nucleadas) e 6 pacientes do Grupo DC tiveram os resultados de citologia prejudicados pela sobreposição de hemácias ou de leucócitos sobrepostas ao esfregaço.

5.1.4 Distribuição dos sorotipos nos indivíduos positivos

A Tabela 4 apresenta as frequências dos sorotipos 16 e 18 nos diferentes grupos. O HPV 16 foi o sorotipo mais prevalente, sendo identificado em 5 dos 6 indivíduos positivos no grupo com DC e em 3 dos 4 indivíduos positivos no grupo controle.

Tabela 4 Distribuição de sorotipos do HPV nos grupos Doença de Crohn e Controle

	Doença de Crohn	Controle
	n/%	n/%
HPV negativo	94 (94,0)	46 (92,0)
HPV 16	4 (4,0)	2 (4,0)
HPV 18	1 (1,0)	1 (2,0)
HPV 16 e 18	1 (1,0)	1 (2,0)
Total	100	50

Fonte: elaborado pela autora 2026.

* HPV: Papilomavirus Humano

Os achados de citologia anal estão descritos na Tabela 5. De forma geral, observou-se predomínio de resultados citológicos normais em ambos os grupos, com baixa frequência de alterações citológicas. Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição dos achados citológicos entre os grupos ($p=0,42$).

Tabela 5 Achados de citologia anal entre grupos doença de Crohn e controle

		Grupo		Total
		Controle (n/%)	DC (n/%)	(n/%)
Resultado de citologia anal	NLIM	44 (88)	89 (89)	133 (88,7)
	ASCUS	3 (6)	3 (3)	6 (4)
	ASCH	2 (4)	1 (1)	3 (2)
	LSIL	0 (0)	1 (1)	1 (0,7)
	HSIL	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Insatisfatório/Sobreposição	1 (2)	6 (6)	7 (4,7)

Fonte: elaborado pela autora 2026.

*p-valor = 0,420

** DC (doença de Crohn); NLIM (Negativo para Lesão Intraepitelial ou Malignidade); ASC-US (células escamosas atípicas com significado indeterminado); ASC-H (células escamosas atípicas não se podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau); LSIL (lesão intraepitelial escamosa de baixo grau que compreende as alterações coilocitóticas).

5.1.5 Comportamento sexual e social

A seguir, serão apresentados dados relacionados ao comportamento sexual dos participantes da pesquisa.

A tabela 6 se refere à idade média de início da atividade sexual, que foi de 18,7 anos (desvio padrão: 5,4; n=48) no grupo controle e de 17,3 anos (desvio padrão: 2,2; n=97) no grupo DC, com média global de 17,7 anos (desvio padrão: 3,6; n=145); já o número total de parceiros sexuais, ao longo da vida, até a data da inclusão apresentou média de 2,1 (desvio padrão: 1,0; n=47) no grupo controle e de 1,8 (desvio padrão: 1,0; n=99) no grupo DC, sendo a média total de 1,9 (desvio padrão: 1,0; n=146).

Em relação ao número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses, a média foi de 1,0 (desvio padrão: 0,7; n=49) no grupo controle e de 0,9 (desvio padrão: 0,5; n=99) no grupo DC, com média global de 0,9 (desvio padrão: 0,5; n=148).

Tabela 6 Sexarca e número de parceiros sexuais nos grupos doença de Crohn e controle

Grupo	Controle		Doença de Crohn		Total	
	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio
Início da atividade sexual	18,7	5,4	17,3	2,2	17,7	3,6
Total de parceiros sexuais	2,1	1,0	1,8	1,0	1,9	1,0
Total de parceiros sexuais no último ano	1,0	0,7	0,9	0,5	0,9	0,5

Fonte: elaborado pela autora 2026.

A análise das variáveis relacionadas às práticas sexuais, histórico de IST e uso de preservativos (Tabela 7) não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para a maioria dos fatores avaliados. A proporção de HSH foi semelhante entre os grupos (12,5% no controle vs. 8,3% em DC; $p = 0,574$), assim como a prática de coito anal receptivo (30% vs. 22,7%; $p = 0,333$) e o uso de preservativos (20,4% vs. 28,4%; $p = 0,297$).

Por outro lado, o passado de IST apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,017$), com maior frequência no grupo controle (24%) em comparação ao grupo DC (8,1%). Em conjunto, os resultados sugerem que, nesta amostra, as práticas sexuais e o uso de preservativos não se associaram à presença do HPV, enquanto o histórico prévio de IST foi a única variável com diferença significativa entre os grupos.

Tabela 7 Práticas sexuais, passado de infecções sexualmente transmissíveis e uso de preservativo

Variável	Categoria	Controle (n/%)	DC (n/%)	Total (n)	p-valor
HSH	Não	21 (87,5)	44 (91,7)	65	0,574
	Sim	3 (12,5)	4 (8,3)	7	
Passado de IST	Não	33 (66,0)	84 (84,8)	117	0,017
	Sim	12 (24,0)	8 (8,1)	20	
Coito anal receptivo	Desconhecido	5 (10,0)	7 (7,1)	12	0,333
	Não	35 (70,0)	75 (77,3)	110	
Uso de preservativo	Sim	15 (30,0)	22 (22,7)	37	0,297
	Não	39 (79,6)	68 (71,6)	107	
	Sim	10 (20,4)	27 (28,4)	37	

Fonte: elaborado pela autora 2026.

*DC (**D**oença de **C**rohn); HSH (**H**omens que fazem **S**exo com **H**omens); IST (**I**nfecção **S**exualmente **T**ransmissível).

A frequência de consumo de álcool (Tabela 8) foi semelhante entre os grupos controle e DC (34,0% vs. 33,7%; $p = 0,968$). Da mesma forma, o tabagismo foi observado em 24% dos indivíduos do grupo controle e em 14,3% do grupo DC ($p = 0,142$).

Tabela 8 Consumo de álcool e tabagismo atual

Variável	Categoria	Controle (n/%)	DC (n/%)	Total (n/%)	p-valor
Consumo de álcool	Não	33 (66,0)	65 (66,3)	98 (66,2)	0,968
	Sim	17 (34,0)	33 (33,7)	50 (33,8)	
Tabagismo	Não	38 (76,0)	84 (85,7)	122 (82,4)	0,142
	Sim	12 (24,0)	14 (14,3)	26 (17,6)	

Fonte: elaborado pela autora 2026.

5.2 Fatores associados à HPV positivo e/ou citologia anal alterada nos participantes com DC e controles.

A seguir, são apresentados os resultados das análises de regressão logística e dos testes de comparação de médias, com foco nas variáveis que demonstraram relevância clínica (variáveis com nível de significância entre 5% e 10% na análise bivariada), constituindo os principais eixos interpretativos dos achados do estudo.

Ao comparar as médias entre os grupos Negativo e Positivo, não se verificou diferença estatística, conforme apresentado na Tabela 9.

Tabela 9 Fatores associados à HPV positivo e/ou citologia anal alterada nos participantes com doença de Crohn*

Variável	Prevalência	Média ± DP	N	p-valor
Idade	Negativo	44,9 ± 12,4	85	0,590
	Positivo	42,6 ± 12,0	9	
Número de biológicos prévios	Negativo	0,4 ± 0,7	85	0,368
	Positivo	0,7 ± 0,7	9	
Tempo de uso de imunossupressor (meses)	Negativo	45,5 ± 62,3	43	0,730
	Positivo	54,1 ± 53,4	7	
Duração da doença (anos)	Negativo	9,7 ± 8,5	85	0,496
	Positivo	11,8 ± 8,6	9	
Idade de início da atividade sexual	Negativo	17,1 ± 2,2	82	0,261
	Positivo	18,0 ± 2,4	9	
Nº total de parceiros sexuais	Negativo	1,8 ± 1,0	84	0,238
	Positivo	2,2 ± 1,2	9	
Nº parceiros sexuais últimos 12 meses	Negativo	0,9 ± 0,4	84	0,517
	Positivo	1,0 ± 0,9	9	

Fonte: elaborado pela autora 2026.

*Resultado do teste de médias entre variáveis numéricas.

A Tabela 10 mostra a eventual associação entre a presença de doença perianal e a prevalência de HPV por PCR positiva e/ou citologia anal alterada. Embora o grupo sem doença perianal apresentou o dobro de resultados considerados positivos em relação ao grupo com doença perianal, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,293$).

Tabela 10 Associação entre doença perianal e prevalência de HPV por PCR positiva e/ou citologia anal alterada

Doença perianal	Testes negativos*	Testes positivos*	Total
Ausente	41	6	47
Presente	44	3	47
Total	85	9	94

Fonte: elaborado pela autora 2026.

$p=0,293$

*Resultados combinados de PCR positiva e/ou citologia alterada

Na análise bivariada, sexo feminino, tabagismo atual e uso de corticosteroides apresentaram associação limítrofe com o desfecho composto ($P \leq 0.20$), sendo, por esse motivo e por sua relevância clínica, selecionados para inclusão no modelo de regressão logística multivariada (Tabela 11).

Tabela 11 Análise bivariada das características demográficas, comportamentais, relacionadas à doença e ao tratamento segundo o resultado de coteste em pacientes com doença de Crohn.

Variável	HPV- e citologia normal (n = 85)	HPV+ e/ou citologia alterada (n = 9)	Valor de P
Características demográficas e comportamentais			
Sexo feminino, n (%)	39 (45,9)	7 (77,8)	0,069
Idade, anos, média $\pm$ dp	44,9 $\pm$ 12,4	42,6 $\pm$ 12,0	0,368
Tabagismo atual, n (%)	11 (12,9)	3 (33,3)	0,066
Uso de Preservativo n (%)	23 (27)	3 (33,3)	0,589
História de infecção sexualmente transmissível, n (%)	1 (7,1)	1 (11,1)	0,663
Características da doença de Crohn			
Duração da doença, anos, média $\pm$ dp	9,7 $\pm$ 8,5	11,8 $\pm$ 8,6	0,496
Índice de Harvey–Bradshaw ≥ 5 , n (%)	25 (29,4)	3 (33,3)	0,807
PCR ≥ 5 mg/L, n (%)	20 (23,5)	3 (33,3)	0,326
Proctite, n (%)	28 (32,9)	2 (22,2)	0,498
Doença perianal, n (%)	44 (51,8)	3 (33,3)	0,293
Cirurgia abdominal prévia, n (%)	29 (34,1)	5 (55,6)	0,213
Cirurgia perianal prévia, n (%)	35 (41,2)	2 (22,2)	0,246
Características relacionadas ao tratamento			
Uso atual de terapia biológica, n (%)	65 (76,5)	7 (77,8)	0,476
Número de biológicos prévios, média $\pm$ dp	0,4 $\pm$ 0,7	0,7 $\pm$ 0,7	0,368
Uso de imunossupressor convencional, n (%)	39 (45,9)	5 (55,6)	0,602
Tempo de uso de imunossupressor convencional, meses, média $\pm$ dp	45,5 $\pm$ 62,3	54,1 $\pm$ 53,4	0,730
Uso atual de corticosteroides, n (%)	11 (12,9)	3 (33,3)	0,102

Fonte: elaborado pela autora 2026.

Nota: Os dados são apresentados como n (%) ou média $\pm$ dp, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson ou teste

exato de Fisher. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste de médias.

PCR: proteína C reativa; IHB: Índice de Harvey–Bradshaw.

O modelo de regressão logística (Tabela 12) avaliou as possíveis variáveis categóricas associadas à HPV positivo e/ou citologia anal alterada. É observada uma tendência do uso de tabaco associar-se a maior probabilidade de testar positivo para HPV ou de apresentar citologia anal alterada.

Tabela 12 Fatores associados ao HPV positivo e/ou citologia anal alterada*

Variável	B	p-valor	OR
Uso de corticoide	0,392	0,680	1,479
Tabagismo	1,418	0,085	4,129
Mulheres	1,181	0,187	3,258
Constante	-3,487	0,000	0,031

Fonte: elaborado pela autora 2026.

*Resultado de modelo de regressão logística.

5.3 Achados de colposcopia anal e biópsias

A seguir, são apresentados os resultados referentes aos achados de AAR em indivíduos que testaram positivo para HPV ou apresentaram alterações citológicas no esfregaço do canal anal (Tabela 13).

Foram realizadas 15 AAR, das quais 53,3% evidenciaram achados positivos ou suspeitos. Nos casos submetidos à biópsia, observaram-se 37,5% de resultados normais ou reparatórios, 25% de alterações benignas (2 casos), 25% de alterações de alto grau ou malignas (2 casos) e 12,5% de LSIL (1 caso).

No que se refere à avaliação ginecológica dos casos positivos, foram realizadas 10 colposcopias, sendo identificado apenas 1 caso (10%) com resultado positivo ou suspeito; entretanto, a biópsia cervical correspondente apresentou resultado normal.

Foram realizados 8 exames de PCR cervical, dos quais 87,5% foram negativos e 12,5% apresentaram positividade para HPV 16.

Tabela 13 Frequência dos achados em exames anorretais, ginecológicos, histopatológicos e moleculares em indivíduos que testaram positivo para HPV ou apresentaram alterações citológicas no esfregaço do canal anal

Exame	Categoria	n	%
Anuscopia de alta resolução	Achados negativos	7	46,7
	Achados positivos ou suspeitos	8	53,3
	Total	15	100
Colposcopia	Achados negativos	9	90
	Achados positivos ou suspeitos	1	10
	Total	10	100
Biópsia anal	Normal/achados reparatórios	3	37,5
	Alterações benignas	2	25
	Alterações de alto grau/maligna	2	25
	LSIL	1	12,5
	Total	8	100
Biópsia cervical	Normal/alterações reparativas	1	100
	Total	1	100
PCR cervical	Negativo	7	87,5
	HPV 16	1	12,5
	Total	8	100

Fonte: elaborado pela autora 2026.

6 Discussão

O presente estudo teve como objetivo determinar a prevalência dos subtipos 16 e 18 do HPV no canal anal de pacientes com DC acompanhados em um serviço terciário especializado em DII, bem como avaliar a presença de eventuais fatores de risco.

A prevalência calculada a partir do resultado de PCR anal foi de 8,0% no grupo controle e 6,0% no grupo DC, valores inferiores aos descritos na literatura nacional e internacional. No Brasil, uma metanálise estimou prevalência de HPV anal de alto risco de 14,07% por PCR, chegando a 31,63% em populações de alto risco e 22,10% em populações de baixo risco, evidenciando a influência de fatores epidemiológicos e comportamentais nas estimativas de infecção (Colpani et al., 2020).

Considerando a citologia anal alterada, a prevalência foi de 10,2% no grupo controle e 5,3% no grupo DC. Quando combinados os resultados de PCR e citologia, a positividade foi de 18,4% no grupo controle e 9,6% no grupo DC.

O aparente contraste, em relação aos achados da literatura, observado neste estudo, caracterizado pela maior prevalência de HPV no grupo controle em comparação aos pacientes com DC, reforça a natureza multifatorial da infecção pelo HPV e sugere que a presença da DC, isoladamente, não constitui um determinante da infecção viral. Embora alterações da imunidade inata e adaptativa sejam encontradas na DC, outros fatores epidemiológicos, especialmente aqueles relacionados à exposição sexual ao vírus, pareceram exercer papel mais relevante na aquisição da infecção na população estudada. Existem evidências que pacientes com DC, particularmente aqueles com doença em atividade, comprometimento perianal ou submetidos à confecção de estoma, frequentemente, apresentam impacto negativo sobre a qualidade de vida e a imagem corporal, fatores que poderiam resultar em menor atividade sexual e que explicariam, pelo menos em parte, os achados deste estudo (Guzela et al., 2022). Observou-se baixa frequência de IST prévia em ambos os grupos, porém o grupo controle apresentou ocorrência três vezes maior do que o grupo DC ($p=0,017$), corroborando dados que identificam essa variável como

importante marcador de exposição sexual e fator associado ao aumento do risco de infecção pelo HPV (Del Pino et al., 2024).

A menor prevalência observada no presente estudo pode refletir não apenas características específicas da amostra analisada, mas também particularidades regionais da população estudada. Estudos de base populacional, como o POP-Brazil, demonstram que a prevalência do HPV varia significativamente entre as diferentes regiões do país, sendo influenciada por fatores regionais, socioeconômicos, culturais e comportamentais, reforçando que a distribuição da infecção não é homogênea no território nacional (Wendland et al., 2018). Esse cenário evidencia a necessidade de cautela na comparação direta com dados da literatura e reforça a importância de análises contextualizadas, considerando as diferenças regionais e os múltiplos determinantes da infecção pelo HPV no Brasil.

A análise das características comportamentais da população estudada sugere a existência de um perfil de menor exposição ao HPV. Este pode ser explicado pela ocorrência mais tardia da sexarca (17/18 anos) em relação à população brasileira (média de 15 anos) (Wendland et al., 2018), e pelo reduzido número médio de parceiros sexuais ao longo da vida e nos últimos 12 meses antes da inclusão na pesquisa. Embora esse achado seja coerente com a menor prevalência observada, é importante considerar que variáveis comportamentais autorreferidas estão sujeitas a viés de informação, especialmente em temas sensíveis como comportamento sexual, podendo levar à subnotificação do número real de parceiros e práticas de risco. A literatura demonstra de forma consistente que o número de parceiros sexuais é um dos principais determinantes da infecção pelo HPV, influenciando tanto a aquisição quanto a persistência viral (Del Pino et al., 2024). Nesse sentido, o perfil observado na presente amostra, mesmo considerando possíveis limitações na coleta dos dados, aponta para menor exposição cumulativa ao vírus, o que corrobora a interpretação da baixa prevalência encontrada, particularmente, em pacientes com DC.

Da mesma forma, mesmo podendo haver uma subnotificação de HSH e de pessoas que pratiquem coito anal receptivo, a baixa proporção de indivíduos pertencentes a estes grupos reforça o perfil de menor risco da amostra. A menor frequência de comportamentos associados à exposição anal pode ter contribuído para a baixa prevalência observada. No entanto, a literatura indica que o risco de infecção pelo HPV não se restringe a prática de coito anal isolada, mas resulta de uma

interação complexa entre múltiplos fatores, incluindo número de parceiros, tipo de prática, frequência de exposição e presença de microtraumas mucosos (Shah et al., 2015). Dessa forma, a interpretação desses dados deve ser feita evitando-se simplificações excessivas.

Ainda nesse sentido, a associação entre estado civil (casado e solteiro) e prevalência de HPV não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Entre os indivíduos solteiros, 10,8% apresentaram infecção pelo HPV, enquanto entre os casados, essa taxa foi de 8,8%. Embora o estado civil seja frequentemente associado a comportamento sexual de baixo risco, isso não é absoluto. Relações estáveis não excluem exposição ao HPV, assim como indivíduos solteiros podem apresentar baixo número de parceiros. Portanto, o estado civil deve ser entendido como um indicador imperfeito. Além disso, a ausência de diferença significativa na prevalência de HPV entre os grupos reforça que o estado civil isoladamente pode não ser suficiente para explicar a dinâmica da infecção no presente estudo.

A análise das variáveis comportamentais adicionais, incluindo, tabagismo, uso de preservativos e consumo de álcool, não demonstrou associação estatisticamente significativa com a presença de HPV na amostra estudada, embora notou-se uma tendência de maior prevalência de HPV 16 e 18 em usuários atuais de tabaco.

O uso de preservativos não se associou à prevalência de HPV ($p = 0,589$), embora evidências indiquem que o uso consistente esteja relacionado à redução do risco de infecção, ainda que não elimine completamente a transmissão viral (Del Pino et al., 2024). Similarmente, em relação ao consumo de álcool, não foi observada associação significativa com a presença do HPV ($p = 0,383$), apesar de seu papel indireto na infecção, influenciando comportamentos sexuais de maior risco (Wendland et al., 2018).

Na análise multivariada por regressão logística, foram avaliadas variáveis reconhecidamente associadas à infecção pelo HPV. Entretanto, nenhuma delas apresentou associação estatisticamente significativa com a positividade para HPV16 ou HPV18. O uso de corticosteroides ($p = 0,680$) e o sexo feminino ($p = 0,187$), por exemplo, não influenciaram o risco de infecção. Em contrapartida, o tabagismo apresentou associação limítrofe ($OR = 4,129$; $p = 0,085$), além de maior proporção de

indivíduos HPV positivos entre os fumantes ($p = 0,066$), sugerindo uma tendência de aumento do risco de infecção. Embora a associação não tenha alcançado significância estatística, ela permanece compatível com a literatura, que identifica o tabagismo como um importante fator de risco para a presença do HPV (Cushing; Higgins, 2021).

Esse achado merece especial atenção, uma vez que o tabagismo representa um fator de risco com potencial impacto negativo simultâneo sobre a DC e sobre a história natural da infecção pelo HPV.

O tabagismo é considerado o principal fator ambiental modificável associado à pior evolução da DC. Na revisão sistemática e metanálise de To et al., envolvendo 33 estudos observacionais, pacientes fumantes apresentaram maior risco de exacerbação da atividade inflamatória (OR = 1,56; IC95%: 1,21–2,01), recorrência clínica após cirurgia (OR = 1,97; IC95%: 1,36–2,85), necessidade de primeira ressecção intestinal (OR = 1,68; IC95%: 1,33–2,12) e de reoperações (OR = 2,17; IC95%: 1,63–2,89), quando comparados aos não fumantes. Em contrapartida, a cessação do tabagismo reduziu esses riscos a níveis semelhantes aos observados entre indivíduos que nunca fumaram, reforçando sua importância como uma das intervenções não farmacológicas mais efetivas na modificação da história natural da doença (To; Gracie; Ford, 2016).

Os mecanismos envolvidos incluem alterações da microbiota intestinal, aumento da permeabilidade da barreira epitelial, modificações da motilidade gastrointestinal e importante desregulação da resposta imune. A fumaça do cigarro compromete tanto a imunidade inata quanto a adaptativa, altera a produção de citocinas pró-inflamatórias e promove modificações epigenéticas que favorecem a manutenção da inflamação crônica e um curso clínico mais agressivo da DC (To; Gracie; Ford, 2016).

No contexto da infecção pelo HPV, o tabagismo parece atuar menos como fator relacionado à aquisição viral e mais como cofator da persistência da infecção e da progressão neoplásica. Um dado particularmente interessante é que fumantes apresentam menor avidéz dos anticorpos IgG contra HPV16 e HPV18, sugerindo resposta imune menos eficiente contra o vírus (Qiu et al., 2017). Em estudo prospectivo envolvendo 1.353 mulheres infectadas por HPV de alto risco, Jensen et al., 2012 demonstraram que fumantes apresentaram maior risco de desenvolver neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou superior (HR = 1,39; IC95%: 1,03–1,87), associação que se mostrou ainda mais pronunciada entre mulheres com tabagismo

prolongado (≥ 10 anos; HR = 1,45) e consumo igual ou superior a 20 cigarros por dia (HR = 1,51), evidenciando uma relação dose-resposta entre exposição ao tabaco e progressão da doença relacionada ao HPV (Jensen et al., 2012).

Entre mulheres com infecção persistente pelo HPV de alto risco, o tabagismo intenso permaneceu como fator independente para progressão para lesões intraepiteliais de alto grau, aumentando em aproximadamente 84% o risco de CIN3+ (HR = 1,84; IC95%: 1,05–3,22). Esses achados sustentam a hipótese de que o cigarro atua como importante cofator da carcinogênese induzida pelo HPV (Jensen et al., 2012).

Os mecanismos biológicos propostos incluem o acúmulo de carcinógenos derivados da fumaça do cigarro no epitélio, aumento da replicação viral, redução da atividade de células apresentadoras de antígenos, comprometimento da função de linfócitos T e células NK, além da indução de estresse oxidativo e alterações epigenéticas, criando um microambiente favorável à persistência viral e à progressão neoplásica (Jensen et al., 2012; Qiu et al., 2017).

Embora essas evidências sejam provenientes de estudos sobre infecção cervical, os mecanismos envolvidos são semelhantes para o epitélio do canal anal. Dessa forma, devido ao reduzido número de indivíduos HPV positivos na amostra, é provável que o estudo tenha apresentado poder estatístico insuficiente para detectar uma associação significativa, sem que isso descaracterize a relevância clínica do evento observado.

Nesse contexto, pode-se considerar a hipótese de que o tabagismo exerça um efeito sinérgico em pacientes com DC. Além de favorecer um curso clínico mais agressivo da DC, o cigarro também compromete os mecanismos imunológicos responsáveis pela eliminação do HPV e favorece sua persistência. A coexistência desses dois processos — inflamação crônica e persistência viral — pode criar um microambiente mais propício ao desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais anais do que a presença isolada de cada um desses fatores. Embora essa associação careça de confirmação em estudos prospectivos, especificamente direcionados à DC,

ela oferece um modelo fisiopatológico para explicar a interação entre tabagismo, inflamação intestinal e infecção persistente pelo HPV.

A análise das variáveis relacionadas à terapia direcionada à DC e a características da DC não demonstrou associação estatisticamente significativa com a presença de HPV16 ou HPV18. O número de biológicos prévios foi discretamente maior no grupo HPV positivo (0,7 versus 0,4; $p = 0,368$), assim como o tempo de uso de imunossupressores (54,1 versus 45,5 meses; $p = 0,730$) e a duração da doença (141,3 versus 116,8; $p = 0,496$). Esses achados são particularmente relevantes no contexto da DC, uma vez que o uso prolongado de terapias imunossupressoras, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e agentes biológicos constitui a base do tratamento e está associado a alterações na resposta imune, podendo, em teoria, favorecer a persistência de infecções virais e o desenvolvimento de neoplasias (Sands et al., 2022; Shah et al., 2015). No entanto, dados de coortes de longo prazo com anti-TNF, como o infliximabe, demonstram que, embora haja aumento do risco de infecções, as taxas de malignidade não diferem significativamente quando comparadas a outras terapias, sugerindo que o impacto dessas medicações sobre carcinogênese ainda é incerto (Lichtenstein et al., 2018).

Por outro lado, a literatura reforça que, na DC, o risco de neoplasias do trato gastrointestinal, incluindo o câncer anal, está mais fortemente associado à inflamação crônica e à duração da doença do que ao uso isolado de terapias imunossupressoras. Mecanismos de carcinogênese associados à inflamação persistente envolvem alterações moleculares, instabilidade genômica e mutações precoces, favorecendo o desenvolvimento de neoplasias em áreas de inflamação contínua (Hisamatsu et al., 2025). Especificamente, na região anorretal, estudos demonstram que o câncer anal de células escamosas em pacientes com DC está frequentemente associado à infecção pelo HPV, longa duração da doença e presença de doença perianal fistulizante, sugerindo uma interação entre inflamação crônica local e persistência viral (Lightner et al., 2017).

Nesse contexto, embora a maior exposição cumulativa à imunossupressão e o maior tempo de doença observados no grupo HPV positivo não tenham atingido significância estatística, os dados apontam para uma tendência plausível, na qual a interação entre inflamação crônica, alterações imunológicas induzidas pela doença e suas terapias, e persistência do HPV possam contribuir para a carcinogênese do

câncer anal. Dessa forma, os achados do presente estudo reforçam a necessidade de vigilância desse grupo quanto a fatores associados ao HPV de alto risco de infecção e suas potenciais complicações, incluindo o câncer de canal anal. É possível que a ausência de associação estatística entre positividade para o HPV16 e HPV18 e os fatores clássicos de risco para esta infecção, nesta amostra, seja decorrente, pelo menos em parte, ao baixo número de casos positivos e ao fato de não terem sido avaliados outros subtipos de HPV de menor importância carcinogênica.

Boarini et al., 2023 investigaram a possível relação entre a maior incidência de câncer anal em pacientes com DC fistulizante perianal e a infecção pelo HPV, comparando estes pacientes com indivíduos com fístula anorretal sem DC. Os resultados demonstraram prevalência significativamente maior de HPV no grupo com DC perianal fistulizante (33,3% versus 16,7%; $p = 0,046$), além de uma chance 3,29 vezes maior de infecção pelo vírus em pacientes com fístula (Boarini et al., 2023). No entanto, no presente estudo, não foi verificada esta associação no subgrupo de participantes com DC perianal. A incidência de achados positivos e/ou suspeitos (PCR e citologia anal) no grupo sem doença perianal foi duas vezes maior do que no grupo com doença perianal (6 casos versus 3 casos; $p=0,293$). Essa diferença numérica pode, em parte, ser explicada pelo número pequeno de participantes com doença perianal ($n= 51$) e pela potencial menor exposição à atividade sexual nesse grupo devido à morbidade associada a esse fenótipo da DC.

A elevada proporção de achados positivos ou suspeitos à anuscopia de alta resolução (53,3%), associada à identificação de lesões de alto grau em 25% das biópsias, evidencia que, mesmo em uma amostra numericamente limitada, há carga relevante de doença intraepitelial anal potencialmente precursora de neoplasia. Esse achado é particularmente relevante quando considerado o caso de HSIL em paciente jovem com DC em uso prolongado de terapia biológica, o que suscita questionamentos quanto ao papel da imunomodulação na persistência viral e progressão neoplásica. Embora a literatura permaneça inconsistente quanto à associação direta entre imunossupressão farmacológica e lesões relacionadas ao HPV, há evidências de que a infecção pelo HPV — especialmente por subtipos oncogênicos como o HPV 16 — constitui elemento central na carcinogênese anal e pode ter sua história natural modificada em contextos de imunidade alterada (Albuquerque et al., 2023). Adicionalmente, a associação entre doença perianal,

inflamação crônica e desenvolvimento de neoplasias anais em pacientes com DII reforça a hipótese de um microambiente local favorável à oncogênese, ainda que os mecanismos envolvidos não estejam completamente elucidados (Ruel et al., 2016).

Sob uma perspectiva epidemiológica, embora pacientes com DC apresentem risco absoluto inferior ao observado em grupos clássicos de alto risco, como indivíduos vivendo com HIV, a presença de lesões intraepiteliais de alto grau nesta população não deve ser negligenciada, especialmente diante do potencial de progressão para carcinoma invasivo (Clifford et al., 2021; Kaneda et al., 2015). De nota, a baixa positividade nos exames cervicais, tanto citológicos quanto moleculares, sugere uma dissociação entre sítios anatômicos, indicando que a dinâmica da infecção pelo HPV não é uniforme no trato anogenital. Esse padrão reforça a limitação de estratégias de rastreamento indiretas e sustenta a necessidade de avaliação específica do canal anal, uma vez que a história natural da infecção e da progressão neoplásica pode variar substancialmente conforme o sítio e o contexto imunológico (Gilham et al., 2019).

O câncer de ânus é uma doença rara e, no entanto, o presente estudo, mesmo com baixa prevalência global, identificou 2 de 18 indivíduos (11%) com lesões anais de alto grau, confirmadas por achados suspeitos característicos em AAR e por biópsia guiada. Ambos possuíam características muito peculiares em relação aos fatores de risco. Um dos indivíduos pertencia ao grupo controle, 22 anos de idade, tabagista, com passado de IST, HSH, com mais de 5 parceiros sexuais ao longo da vida e negativo para HPV 16 e 18. O outro indivíduo, pertencia ao grupo com DC, sexo feminino, 36 anos, 4 anos de doença, em uso de infliximabe desde então, sem doença perianal ou proctite, em remissão, sem uso de corticóide nos últimos 3 meses, com passado de cirurgia abdominal e positivo para o HPV 16 com carga viral alta, número de parceiros sexuais desconhecido (paciente não quis relatar) e prática de coito anal presente.

Nesse contexto, o presente estudo abre reflexões acerca do modelo contemporâneo de rastreamento baseado em risco, demonstrando que há uma carga relevante de doença intraepitelial anal mesmo em uma população que não se enquadra nas categorias clássicas de alto risco. No entanto, a ausência de associação com variáveis clínicas e comportamentais sugere que esses achados não podem ser

explicados por determinantes isolados, mas refletem a natureza multifatorial da infecção pelo HPV e de sua progressão.

Dessa forma, os resultados dialogam diretamente com evidências do estudo ARTISTIC, que demonstram que a presença de HPV isoladamente não é suficiente para definir risco clínico relevante, uma vez que a maioria das infecções é transitória e de baixo potencial de progressão (Gilham et al., 2019). Da mesma forma, estudos sobre a história natural das lesões anais mostram que HSIL é uma condição dinâmica, fortemente associada à persistência do HPV e ao contexto imunológico do hospedeiro, e não apenas à exposição viral inicial (Bucchi et al., 2016).

As diretrizes da *International Anal Neoplasia Society* incorporam essa lógica ao propor um modelo de rastreamento direcionado, baseado em limiares de risco, no qual populações com DII são classificadas como categoria B — ou seja, com risco aumentado, porém insuficiente para justificar rastreamento sistemático universal (Clifford et al., 2021). Nesse cenário, os achados do presente estudo reforçam que, mesmo fora dos grupos de maior risco, podem existir lesões clinicamente relevantes, o que sustenta a necessidade de estratégias individualizadas de rastreamento, particularmente, em pacientes tabagistas e, talvez, naqueles com um somatório de comportamentos sexual e social de risco.

A baixa prevalência de HPV16 e HPV18 observada neste estudo parece refletir um perfil de menor exposição aos principais fatores de risco para infecção pelo HPV, como sexarca tardia, menor número de parceiros sexuais, baixa frequência de práticas associadas à exposição anal e menor histórico de ISTs. Embora os fatores de risco clássicos não tenham apresentado associação estatisticamente significativa com a prevalência, o tabagismo corrente demonstrou tendência a maior risco de infecção.

7 Conclusão

A prevalência do HPV 16 e 18 no canal anal dos participantes com DC e controles foi baixa, 6% e 8%, respectivamente.

Não houve associação dos fatores de riscos clássicos com a prevalência de HPV 16 e 18.

Estudos prospectivos, com avaliação da persistência viral e da incidência de lesões intraepiteliais anais são necessários para implementação sistemática do rastreio do HPV anal em pacientes com DC em nosso meio.

Referências

AEBISHER, D. *et al.* Key Interleukins in Inflammatory Bowel Disease-A Review of Recent Studies. **Int J Mol Sci**, v. 26, n. 1, 26 dez. 2024.

ALBUQUERQUE, Andreia *et al.* Anal High-risk Human Papillomavirus Infection, Squamous Intraepithelial Lesions, and Anal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 17, n. 8, p. 1228–1234, 21 ago. 2023.

ALBUQUERQUE, Andreia; RIOS, Elisabete; SCHMITT, Fernando. Recommendations Favoring Anal Cytology as a Method for Anal Cancer Screening: A Systematic Review. **Cancers**, v. 11, n. 12, p. 1942, 4 dez. 2019.

BAUMGART, D. C.; CARDING, S. R. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. **Lancet**, v. 369, n. 9573, p. 1627–40, 12 maio 2007.

BAUMGART, Daniel C.; SANDBORN, William J. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1590–1605, nov. 2012.

BHATNAGAR, P. *et al.* Perianal fistulizing Crohn's disease: Mechanisms and treatment options focusing on cellular therapy. **World J Gastroenterol**, v. 31, n. 9, p. 100221, 7 mar. 2025.

BOARINI, L. R. *et al.* Perianal fistulizing Crohn's disease is associated with a higher prevalence of HPV in the anorectal fistula tract. A comparative study. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 78, p. 100219, 2023.

BOWDEN, S. J. *et al.* Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. **BMC Med**, v. 21, n. 1, p. 274, 27 jul. 2023.

BRAVO, Ignacio G.; FÉLEZ-SÁNCHEZ, Marta. Papillomaviruses. **Evolution, Medicine, and Public Health**, v. 2015, n. 1, p. 32–51, 2015.

BUCCHI, Dania *et al.* Human papillomavirus and gastrointestinal cancer: A review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 33, p. 7415, 2016.

CHAN, Paul Shing-fong *et al.* Would Chinese Men Who Have Sex With Men Take Up Human Papillomavirus (HPV) Screening as an Alternative Prevention Strategy to HPV Vaccination? **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 904873, 3 jun. 2022.

CHEBLI, J. M. F. *et al.* How to manage inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: A guide for the practicing clinician. **World J Gastroenterol**, v. 27, n. 11, p. 1022–1042, 21 mar. 2021.

CLIFFORD, Gary M. *et al.* 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, jan. 2021.

COLPANI, Verônica *et al.* Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 15, n. 2, p. e0229154, 21 fev. 2020.

COSTA, M. H. M.; SASSAKI, L. Y.; CHEBLI, J. M. F. Fecal calprotectin and endoscopic scores: The cornerstones in clinical practice for evaluating mucosal healing in inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol**, v. 30, n. 24, p. 3022–3035, 28 jun. 2024.

CUSHING, K.; HIGGINS, P. D. R. Management of Crohn Disease: A Review. **JAMA**, v. 325, n. 1, p. 69–80, 5 jan. 2021.

DARRAGH, Teresa M. *et al.* The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations From the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 16, n. 3, p. 205–242, jul. 2012.

DE GROOF, E. J. *et al.* Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment. **Colorectal Dis**, v. 18, n. 7, p. 667–75, jul. 2016.

DEL PINO, Marta *et al.* Risk factors for human papillomavirus infection and disease: A targeted literature summary. **Journal of Medical Virology**, v. 96, n. 2, p. e29420, fev. 2024.

DHARMASIRI, S. *et al.* Human Intestinal Macrophages Are Involved in the Pathology of Both Ulcerative Colitis and Crohn Disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 27, n. 10, p. 1641–1652, 18 out. 2021.

DOLINGER, M.; TORRES, J.; VERMEIRE, S. Crohn's disease. **Lancet**, v. 403, n. 10432, p. 1177–1191, 23 mar. 2024.

DOORBAR, John *et al.* Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Reviews in Medical Virology**, v. 25, n. S1, p. 2–23, mar. 2015.

DVORAK, V. *et al.* Reduced risk of CIN2+ recurrence in women immunized with a 9-valent HPV vaccine post-excision: Retrospective cohort study. **Hum Vaccin Immunother**, v. 20, n. 1, p. 2343552, 31 dez. 2024.

FEAKINS, Roger *et al.* Definitions of Histological Abnormalities in Inflammatory Bowel Disease: an ECCO Position Paper. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 18, n. 2, p. 175–191, 26 fev. 2024.

FEUERSTEIN, J. D. *et al.* AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. **Gastroenterology**, v. 160, n. 7, p. 2496–2508, jun. 2021.

GILHAM, Clare *et al.* HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. **Health Technology Assessment**, v. 23, n. 28, p. 1–44, jun. 2019.

GOMOLLÓN, Fernando *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, n. 1, p. 3–25, jan. 2017.

GONDAL, Talha Ashraf *et al.* Anal Cancer: The Past, Present and Future. **Current Oncology**, v. 30, n. 3, p. 3232–3250, 11 mar. 2023.

GORDON, Hannah *et al.* ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 17, n. 6, p. 827–854, 16 jun. 2023.

GUZELA, V. R. *et al.* Is there a higher frequency of anal dysplasia and infection by human papillomavirus in Crohn's disease patients? **Braz J Med Biol Res**, v. 55, p. e12141, 2022.

HANDISURYA, A. *et al.* Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition. **Acta Dermato Venereologica**, v. 96, n. 4, p. 494–498, 2016.

HISAMATSU, T. *et al.* Inflammation-Associated Carcinogenesis in Inflammatory Bowel Disease: Clinical Features and Molecular Mechanisms. **Cells**, v. 14, n. 8, 9 abr. 2025.

HOFF, Paulo M.; COUDRY, Renata; MONIZ, Camila Motta Venchiarutti. Pathology of Anal Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 26, n. 1, p. 57–71, jan. 2017.

JENSEN, Kirsten Egebjerg *et al.* Risk for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Worse in Relation to Smoking among Women with Persistent Human Papillomavirus Infection. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 21, n. 11, p. 1949–1955, 1 nov. 2012.

KANEDA, Tokinobu *et al.* Multiple Skin Cancers in a Renal Transplant Recipient: A Patient Report with Analyses of Human Papillomavirus and Human Polyomavirus Infection. **Yonago Acta Medica**, v. 58, n. 3, p. 145–150, set. 2015.

KAROUI, S. *et al.* Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. **Digestive and Liver Disease**, v. 39, n. 11, p. 1006–1010, nov. 2007.

KHANNA, Reena *et al.* Estimation of the Harvey Bradshaw Index from the Patient-Reported Outcome 2 in Crohn's Disease: Results Based on a Large Scale Randomized Controlled Trial. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 31, n. 8, p. 2097–2105, 1 ago. 2025.

KIM, S. C. *et al.* Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. **Ann Rheum Dis**, v. 74, n. 7, p. 1360–7, jul. 2015.

LAM-HIMLIN, D. 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. **Yearbook of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 2013, p. 55–59, 2013.

LARSEN, H. K. *et al.* Risk of Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions Among Renal Transplant Recipients Compared With Immunocompetent Controls. **Clin Infect Dis**, v. 73, n. 1, p. 21–29, 1 jul. 2021.

LEE, Jeannette Y. *et al.* Design of the ANal Cancer/HSIL Outcomes Research study (ANCHOR study): A randomized study to prevent anal cancer among persons living with HIV. **Contemporary Clinical Trials**, v. 113, p. 106679, fev. 2022.

LETO, Maria Das Graças Pereira *et al.* Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306–317, abr. 2011.

LICHTENSTEIN, Gary R. *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. **American Journal of Gastroenterology**, v. 113, n. 4, p. 481–517, abr. 2018.

LIGHTNER, A. L. *et al.* Long-standing Crohn's disease and its implication on anal squamous cell cancer management. **Int J Colorectal Dis**, v. 32, n. 5, p. 661–666, maio 2017.

LIGHTNER, A. L. *et al.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Crohn's Disease. **Dis Colon Rectum**, v. 63, n. 8, p. 1028–1052, ago. 2020.

LIMA MARTINS, Adalberto; VOLPATO, Rhaisa Almeida; ZAGO-GOMES, Maria Da Penha. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. **BMC Gastroenterology**, v. 18, n. 1, p. 87, dez. 2018.

MANZIONE, Thiago Da Silveira *et al.* Local control of human papillomavirus infection after anal condylomata acuminata eradication. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 41, n. 2, p. 87–91, abr. 2014.

MATSUMOTO, Koji *et al.* Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. **Cancer Science**, v. 101, n. 9, p. 2065–2073, set. 2010.

MCBRIDE, Alison A. Oncogenic human papillomaviruses. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 372, n. 1732, p. 20160273, 19 out. 2017.

Ministério da Saúde. **INSTRUÇÃO NORMATIVA DO CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO 2026**. , [S.d.].

MOREAU, Frédérique *et al.* Detection and genotyping of human papillomavirus by real-time PCR assay. **Journal of Clinical Virology**, v. 56, n. 3, p. 328–333, mar. 2013.

MUNSTER, L. J. *et al.* Early diagnosis of Crohn's disease in patients presenting with a perianal fistula: systematic review and development of a perianal red flags index. **Tech Coloproctol**, v. 29, n. 1, p. 89, 28 mar. 2025.

MURALL, Carmen Lía *et al.* Natural history, dynamics, and ecology of human papillomaviruses in genital infections of young women: protocol of the PAPCLEAR cohort study. **BMJ Open**, v. 9, n. 6, p. e025129, jun. 2019.

NADAL, Sidney Roberto *et al.* Quanto a escova deve ser introduzida no canal anal para avaliação citológica mais eficaz? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 6, p. 749–751, 2009.

NARULA, Neeraj *et al.* Defining Endoscopic Remission in Crohn's Disease: MM-SES-CD and SES-CD Thresholds Associated With Low Risk of Disease Progression. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 8, p. 1687- 1696.e6, ago. 2024.

PALEFSKY, J. Can HPV vaccination help to prevent anal cancer? **Lancet Infect Dis**, v. 10, n. 12, p. 815–6, dez. 2010.

PALEFSKY, Joel M. *et al.* HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 17, p. 1576–1585, 27 out. 2011.

PALEFSKY, Joel M. *et al.* Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 24, p. 2273–2282, 16 jun. 2022.

PANGARKAR, Meena A. The Bethesda System for reporting cervical cytology. **Cytojournal**, v. 19, p. 28, 30 abr. 2022.

PARRA, R. S. *et al.* Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. **World J Gastroenterol**, v. 25, n. 38, p. 5862–5882, 14 out. 2019.

PETAGNA, L. *et al.* Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. **Biol Direct**, v. 15, n. 1, p. 23, 7 nov. 2020.

QIU, Feifei *et al.* Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? **Oncotarget**, v. 8, n. 1, p. 268–284, 3 jan. 2017.

RAO, S. *et al.* Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 9, p. 1087–1100, set. 2021.

RUEL, Joannie *et al.* Anal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease Is Associated With HPV and Perianal Disease. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 7, n. 3, p. e148, mar. 2016.

SANDS, B. E. *et al.* Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. **Lancet**, v. 399, n. 10342, p. 2200–2211, 11 jun. 2022.

SEGAL, Jonathan P. *et al.* The Incidence and Prevalence of Human Papilloma Virus-associated Cancers in IBD. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 27, n. 1, p. 34–39, 1 jan. 2021.

SHAH, S. B. *et al.* Prevalence of Anal Dysplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 13, n. 11, p. 1955–61 e1, nov. 2015.

SIDNEY ROBERTO NADAL, Valéria Uellner. **Manual de Anuscopia de Alta resolução**. 1. ed. [S.l.]: Di Livros, 2022.

SILVERBERG, Mark S. *et al.* Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. **Canadian Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. suppl a, p. 5A-36A, 2005.

SLESSER, A. A. P. *et al.* A systematic review of anal squamous cell carcinoma in inflammatory bowel disease. **Surgical Oncology**, v. 22, n. 4, p. 230–237, dez. 2013.

TO, N.; GRACIE, D. J.; FORD, A. C. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 43, n. 5, p. 549–561, mar. 2016.

TORRES, J. *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. **J Crohns Colitis**, v. 14, n. 1, p. 4–22, 1 jan. 2020.

TORRES, Joana *et al.* Crohn's disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1741–1755, abr. 2017.

UKASHI, Offir *et al.* Inter-Rater Disagreements in Applying the Montreal Classification for Crohn's Disease: The Five-Nations Survey Study. **United European Gastroenterology Journal**, v. 13, n. 5, p. 685–696, jun. 2025.

VONSKY, M. *et al.* Carcinogenesis Associated with Human Papillomavirus Infection. Mechanisms and Potential for Immunotherapy. **Biochemistry (Mosc)**, v. 84, n. 7, p. 782–799, jul. 2019.

VUITTON, L. *et al.* High Prevalence of Anal Canal High-Risk Human Papillomavirus Infection in Patients With Crohn's Disease. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 16, n. 11, p. 1768- 1776 e5, nov. 2018.

WENDLAND, Eliana Marcia *et al.* POP-Brazil study protocol: a nationwide cross-sectional evaluation of the prevalence and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Brazil. **BMJ Open**, v. 8, n. 6, p. e021170, jun. 2018.

WISNIEWSKI, A. *et al.* Anal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Classification Proposal, Epidemiology, Carcinogenesis, and Risk Management Perspectives. **J Crohns Colitis**, v. 11, n. 8, p. 1011–1018, 1 ago. 2017.

WU, T. H. *et al.* The Natural History of Crohn's Disease Leading to Intestinal Failure: A Longitudinal Cohort Study from 1973 to 2018. **J Crohns Colitis**, v. 19, n. 1, 11 jan. 2025.

XIANG, Jiankang *et al.* Clinical Features of Crohn's Disease Stratified by Age at Diagnosis According to Montreal Classification. **Journal of Inflammation Research**, v. Volume 16, p. 737–746, fev. 2023.

XUE, JiSen *et al.* Effects of Th17 cells and IL -17 in the progression of cervical carcinogenesis with high-risk human papillomavirus infection. **Cancer Medicine**, v. 7, n. 2, p. 297–306, fev. 2018.

Apêndices

Apêndice A: Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR : Gastroenterologia Pesquisador
Responsável: Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

Endereço: Rua Maria José Leal, 296 Granville. Bairro: Granville. Juiz de Fora – MG.
CEP: 36036-247. Telefone: (32) 9121-0949

E-mail: chebli@globo.com;

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Prevalência e fatores de risco do Papilomavírus Humano anogenital em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal”. Neste estudo pretendemos avaliar a prevalência de infecção pelo vírus causador de verrugas e cânceres de ânus e região genital, e possíveis fatores de risco em portadores de Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa. O motivo que nos leva a estudar este assunto é avaliar a associação entre esse vírus e as lesões precursoras de cânceres do colo do útero e do ânus na população com Doença Inflamatória Intestinal, que são considerados indivíduos com imunidade baixa e com maior susceptibilidade a infecções associadas.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: avaliação clínica, laboratorial e exames de imagem dos indivíduos em acompanhamento no ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em eventual desconforto quanto à realização de exames laboratoriais, sendo que os exames de imagem fazem parte da sua avaliação de rotina. A pesquisa contribuirá para avaliação mais completa da população com Doença Inflamatória Intestinal quanto à prevalência do vírus causador de verrugas e cânceres de ânus e região genital, e aos fatores de risco que podem ser modificados, resultando em melhor orientação e, quando indicado, tratamentos específicos.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos

provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) é atendido pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

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

Eu, , portador do documento de Identidade, ,fui informado (a) dos objetivos do estudo “Prevalência e fatores de risco do Papilomavírus Humano anogenital em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

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

Juiz de Fora, de de .

Nome e assinatura do(a) participante Data

Nome e assinatura do(a) pesquisador (a) Data

Nome e assinatura da testemunha Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o: CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJF

Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG

Telefone: 4009-5217

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

Apêndice B: Questionários sobre comportamentos de risco (Homens e Mulheres)

1) Você sabe o que é o HPV? (Homens)

Sim Não

2) Você já fez algum exame preventivo do HPV no ânus?

Sim Não Não sei

3) Você sabia que o HPV pode causar alguns tipos de câncer?

Sim Não

4) Você sabia que existe vacina contra o HPV?

Sim Não

5) Você sabe como se contamina pelo HPV?

Sim Não

6) Você sabe como evitar a infecção pelo HPV?

Sim Não

7) Com quantos anos você teve sua primeira relação sexual? anos.

8) Quantos parceiros sexuais você já teve durante a vida até a data de hoje?

0 a 3 4 a 10 11 ou mais Não quero responder

9) Quantos parceiros sexuais você teve nos últimos 12 meses?

0 1 a 3 4 ou mais Não quero responder

10) Você já fez sexo com outro homem?

Sim Não Não quero responder

11) Você teve relação sexual anal (passiva)?

Sim Não Não quero responder

12) Você já teve alguma infecção sexualmente transmissível?

Sim Não Não sei

13) Você já teve diagnóstico de infecção pelo HPV?

Sim Não Não sei

14) Você já recebeu vacinação para HPV?

Não 1 dose 2doses 3 doses Não sei

15) Você usa preservativo em suas relações sexuais?

Sim Não Não quero responder

16) Você fuma?

Sim Não

17) Você usa alguma droga ilícita?

Sim Não Não quero responder

18) Você consome bebida alcoólica?

Sim Não Não quero responder

XX

1) Você sabe o que é o HPV? (Mulheres)

Sim Não

2) Você já foi submetido a algum exame preventivo ginecológico/Papanicolau?

Sim Não Não sei

3) Você já fez algum exame preventivo do HPV no ânus?

Sim Não Não sei

4) Você sabia que o HPV pode causar alguns tipos de câncer?

Sim Não

5) Você sabia que existe vacina contra o HPV?

Sim Não

6) Você sabe como se contamina pelo HPV?

Sim Não

7) Você sabe como evitar a infecção pelo HPV?

Sim Não

- 8) Com quantos anos você teve sua primeira relação sexual? anos.
- 9) Quantos parceiros sexuais você já teve durante a vida até a data de hoje?
- 0 1 a 3 4 a 10 11 ou mais Não quero responder
- 10) Quantos parceiros sexuais você teve nos últimos 12 meses?
- 0 1 a 3 4 ou mais Não quero responder
- 11) Você já teve relação sexual anal?
- Sim Não Não quero responder
- 12) Você já teve alguma infecção sexualmente transmissível?
- Sim Não Não sei
- 13) Você já teve diagnóstico de infecção pelo HPV?
- Não Sim: Qual? Quando?
- 14) Você já recebeu vacinação para HPV?
- Não 1 dose 2doses 3 doses Não sei
- 15) Você fuma?
- Sim Não
- 16) Você usa algum método contraceptivo?
- Não Preservativo Tabela Pílula

Injetável mensal

Injetável trimestral

17) Você fuma?

Sim

Não

18) Você usa alguma droga ilícita?

Sim

Não

Não quero responder

19) Você consome bebida alcoólica?

Sim

Não

Não quero responder

Apêndice C: Padronização da coleta de citologia anal e de qPCR

Equipamentos e/ou instrumentos:

Consultório médico; maca; lençol de papel; lençol para cobrir pacientes.

Materiais:

Luvas; *cytobrush* (escova); lâminas de vidro; fixador (álcool 70%); frasco para lâminas; tubo Falcon de 15ml com tampa de rosca, caixa térmica, gelo reciclável.

Procedimentos:

Identificar duas lâminas, à lápis, com iniciais do paciente e número de prontuário.

Preencher etiqueta identificadora de frasco de coleta de citologia, à lápis, com os dados do paciente (nome e número de prontuário).

Identificar tubo Falcon e etiqueta do kit de coleta de DNA com dados do paciente (nome e número de prontuário).

Separar duas escovas.

Colocar o paciente na posição adequada (decúbito lateral esquerdo).

Realizar inspeção estática da região perianal e períneo.

Introduzir a escova até cerca de 4 cm da margem anal.

Realizar 5 movimentos de rotação no sentido horário.

Retirar a escova e rolar a mesma sobre a lâmina de vidro em várias camadas até que todo o vidro seja preenchido.

Acomodar imediatamente a lâmina em frasco próprio preenchido com etanol a 70%.

Reintroduzir a escova e repetir o procedimento anterior.

Introduzir nova escova para coleta do RT PCR até 4 cm da margem anal e realizar 5 movimentos rotatórios no sentido horário.

Depositar a escova no tubo Falcon preenchido com solução tampão.

Registrar a coleta no livro de protocolo.

As amostras de DNA devem ser acondicionadas em caixa térmica contendo gelo reciclável.

Manter sob refrigeração por, no máximo 4 horas, ou transportar imediatamente para o laboratório de virologia ICB/UFJF.

Após a chegada no laboratório, as amostras devem ser armazenadas em freezer -80 °C até o momento de serem submetidas à extração de DNA.

As amostras de citologia devem ser conservadas na posição vertical até a entrega no laboratório de anatomopatologia HU/Santa Catarina.

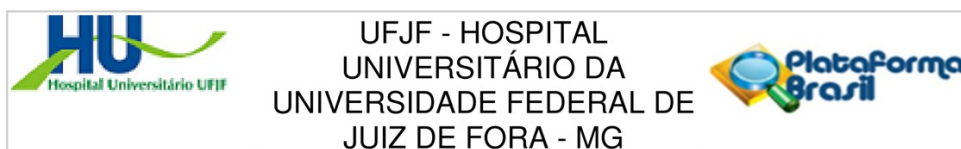
Registrar a entrega do material nos laboratórios (Citopatologia e virologia).

Referências

- NADAL, Sidney Roberto et al. Quanto a escova deve ser introduzida no canal anal para avaliação citológica mais eficaz? Revista da Associação Médica Brasileira v. 55, n. 6, p. 749–751, 2009

Anexos

Anexo A: Parecer consubstanciado do comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência e fatores de risco do Papilomavírus Humano anogenital em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal

Pesquisador: Julio Maria Fonseca Chebli

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 46786721.1.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.926.710

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa(PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1751731.pdf 09/08/2021 19:29:47)

Desenho:

"A presente pesquisa consiste em um estudo transversal, que tem por objetivo avaliar a prevalência e fatores de risco de displasias anais e cervicais causadas pela presença do HPV em indivíduos com DII, tratados ou não com drogas que promovam imunossupressão."

Introdução:

"A Doença de Crohn (DC) é uma afecção inflamatória, sistêmica e recidivante, podendo atingir todas as faixas etárias (MAASER et al., 2019). Embora sua etiologia não esteja plenamente esclarecida, a teoria mais atual aponta para a exposição a fatores, intrínsecos ou extrínsecos ao hospedeiro geneticamente suscetível, gerando resposta imune aberrante e comprometimento da integridade da barreira mucosa intestinal (BAUMGART; SANDBORN, 2012). Diversos medicamentos estão disponíveis para a terapêutica da DC: mesalazina (5-ASA), esteróides com atividade local (budesonide), esteróides sistêmicos, tiopurinas (azatioprina – AZA) e mercaptopurina (MP), methotrexate (MTX) e terapias biológicas (antifator de necrose tumoral (TNF), antagonistas da

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

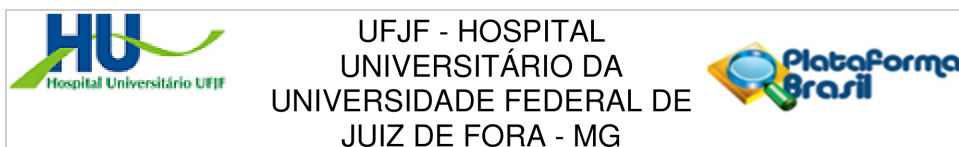
UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5217

CEP: 36.036-110

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



Continuação do Parecer: 4.926.710

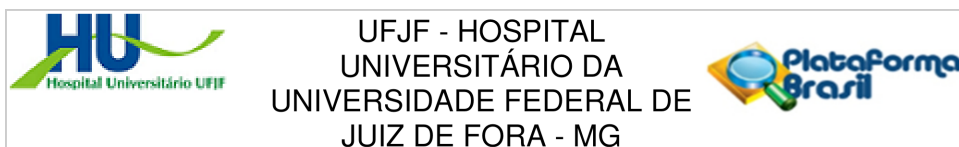
integrina, e antinterleucinas (IL) 12/23 (TORRES et al., 2020). Retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença crônica, inflamatória que acomete o cólon e o reto. Cursa com diarreia, sangue nas fezes e dor abdominal, de forma intermitente. A etiopatogenia ainda não está completamente esclarecida, mas sabe-se que é multifatorial, incluindo predisposição genética, defeitos na barreira epitelial, disfunção da resposta imune, além da participação de fatores ambientais (FUKUDA; NAGANUMA; KANAI, 2019). Vinte a quarenta por cento dos indivíduos não respondem a terapia convencional, e necessitarão de terapia biológica ou ainda do tratamento cirúrgico (PARK; JEEN, 2015). Nessa classe de drogas, temos: infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe ou ustequinumabe, além do tofacitinibe, que não é propriamente um biológico, mas que pode também ser utilizado na RCU refratária ao tratamento convencional. O HPV é o agente infeccioso mais comum que provoca doença na região anogenital. É uma infecção de alta incidência e prevalência na população sexualmente ativa. No Brasil, estudo recente (BRASIL, 2017) verificou a prevalência do HPV- e seus diferentes tipos- em 6.387 amostras válidas, o que representa prevalência de 53,6% HPV entre a população que participou do estudo, sendo que o HPV de alto risco para o desenvolvimento de câncer estava presente em 35,2% dos participantes. A prevalência de HPV na população feminina pesquisada foi de 54,6% e na masculina, de 51,8% (BRASIL, 2017). Entretanto, dados sobre a prevalência da infecção anal por HPV são escassos.

Também são escassos dados sobre a prevalência do HPV no ânus de indivíduos com doença inflamatória intestinal (DII). Em um dos poucos estudos nessa população, o PAPILLAN identificou uma prevalência de 34,7%, sendo 25,7% HPV de alto risco em indivíduos com DII (VUITTON et al., 2018). A incidência de displasias e malignidades anogenitais está aumentada em indivíduos imunossuprimidos pós-transplante e naqueles infectados pelo HIV (KANEDA et al., 2015). Estudos sugerem que indivíduos com DII, recebendo imunomoduladores e agentes anti-TNF tem índices aumentados de anormalidades nas citologias de colo uterino, entretanto, estes achados não foram confirmados universalmente (SHAH et al., 2015). Efeitos específicos da terapia anti-TNF em doenças associadas ao HPV permanecem desconhecidos, com poucos casos reportados sugerindo que há um aumento significativo do risco. Além disso, o impacto da displasia anal em indivíduos com DII, incluindo os fatores de risco, é pouco estudado. Neste estudo, avaliaremos a prevalência e os fatores de risco associados com displasia anogenital em indivíduos com DII."

Hipótese:

"Em indivíduos com DII tratados com drogas com efeitos imunossupressores, há um aumento da prevalência de displasias cervicais e anais, causadas pela presença do HPV. Paralelamente, essas

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina **CEP:** 36.036-110
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.926.710

doenças cursam com inflamação macro ou microscópica que, hipoteticamente, podem facilitar a entrada do vírus nas células. Assim, conjectura-se que indivíduos com alterações visíveis à anuscopia irão apresentar maior acometimento viral."

Metodologia Proposta:

"O protocolo do estudo foi definido de acordo com a declaração de Helsinki, normas de boa prática clínica e requisitos regulatórios aplicáveis. A presente pesquisa consiste em um estudo transversal, que tem por objetivo avaliar a prevalência e fatores de risco de displasias anais e cervicais causadas pela presença do HPV em indivíduos com DII, tratados ou não com drogas que promovam imunossupressão. Foi realizado cálculo da amostra para estudo transversal e o total de indivíduos que serão avaliados foi definido através da prevalência do HPV 16 e 18 em populações

semelhantes a que será estudada nesse projeto, assumindo igual a 5% e poder igual 80%. Serão avaliados, no total, 300 indivíduos, recrutados nos ambulatórios de gastroenterologia e coloproctologia distribuídos da seguinte forma: indivíduos com DC: 50 homens (25 com doença perianal) e 50 mulheres (25 com doença perianal). Indivíduos com RCU: 50 homens e 50 mulheres. Grupo controle (indivíduos sem DII): 50 homens e 50 mulheres. Indivíduos adultos, do Centro de DII do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-EBSERH/UFJF), Minas

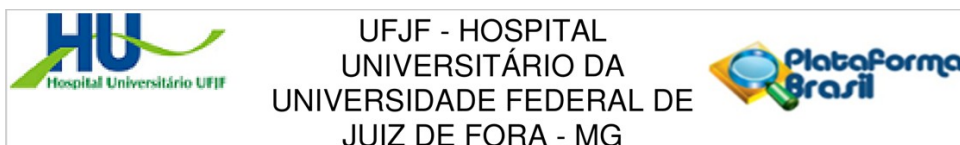
Gerais, Brasil, com diagnóstico de DC OU RCU, serão convidados a participar do estudo. O diagnóstico de DII será estabelecido previamente por uma combinação de achados clínicos, radiológicos, endoscópicos e anatomopatológicos. Serão selecionados aleatoriamente, 100 indivíduos com DC e 100 indivíduos com RCU para avaliação quanto à presença de HPV genital e anal. O Grupo Controle será composto de 100 indivíduos consecutivos, saudáveis, acompanhados nos ambulatórios de Coloproctologia e Ginecologia de maneira a aproximar sexo e idade, na proporção de 1:1 com os Grupos DC e RCU."

Critério de Inclusão: "Idade igual ou maior que 18 anos com diagnóstico confirmado de DII, e que concordarem em participar do estudo. Os indivíduos também estarão aptos a participar se estiverem recebendo tratamento com aminossalicilatos, tiopurinas, biológicos, esteroides sistêmicos e antibióticos."

Critério de Exclusão: "Idade abaixo de 18 anos ou superior a 65 anos, indivíduos imunossuprimidos devido a outras doenças (malignidade, exceto cutânea; outras doenças imunomediadas; HIV e transplantados), gravidez ou desejo de engravidar durante o estudo, diagnóstico prévio de NIC ou NIA ou CEC ou com histórico de vacinação por HPV e amputação abdômino-perineal do reto."

Desfecho Primário:

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217 **CEP:** 36.036-110
E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.926.710

"Correlacionar os achados citológicos e histopatológicos com a presença ou não de infecção pelo HPV, de acordo com os testes moleculares, nos indivíduos estudados. Verificar se indivíduos com lesões macroscopicamente identificáveis pela anuscopia estão mais propícios à infecção viral e suas consequências microscópicas."

Início da pesquisa 01/09/2021 e término da pesquisa em 30/04/2023.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

"Avaliar a prevalência de HPV anogenital e os possíveis fatores de risco em indivíduos com DC e RCU acompanhados em um centro de DII."

Objetivo Secundário:

"Avaliar os possíveis fatores de risco associados ao HPV anogenital em indivíduos com DC e RCU acompanhados em um centro de DII."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

"Os riscos para os participantes são mínimos, vistos que a coleta do material se dará por exame físico realizado por ginecologista e coloproctologistas, como se faz na rotina de atendimento ambulatorial dessas especialidades."

Benefícios:

"Além dos benefícios relacionados ao resultado esperado da pesquisa, poderemos diagnosticar as lesões subclínicas causadas pelo HPV e tratar da maneira pertinente."

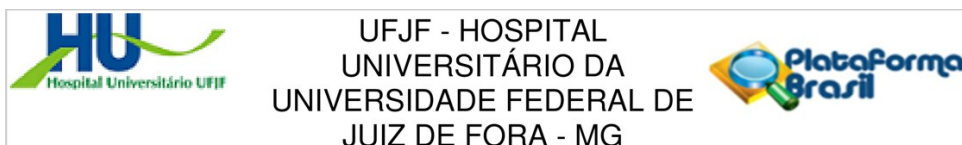
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n	CEP: 36.036-110
Bairro: Santa Catarina	
UF: MG	Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217	E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.926.710

uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, ressarcimento com as despesas, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a, b, d, e, f, g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPes. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

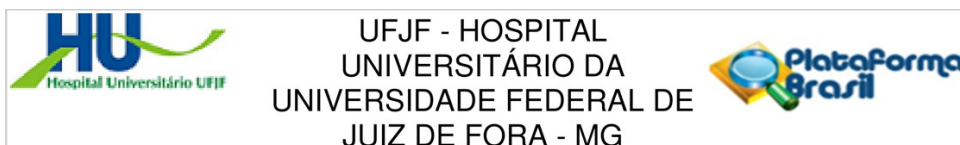
Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS, segundo este relator, aguardando a análise do Colegiado. Data prevista para o término da pesquisa: 30/04/2023.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1751731.pdf	09/08/2021 19:29:47		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado_modificado.docx	09/08/2021 19:28:08	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_Modificado.docx	09/08/2021 19:25:05	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_modificada.pdf	09/08/2021 19:24:39	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina **CEP:** 36.036-110
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br



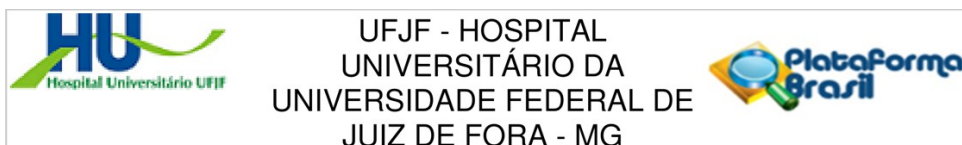
Continuação do Parecer: 4.926.710

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado.docx	02/07/2021 15:15:49	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Termo_de_Confidencialidade_e_Sigilo.pdf	13/05/2021 15:18:47	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Thais_de_Andrade_Almeida.pdf	13/05/2021 15:17:45	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Lorena_Nagme_de_Oliveira_Pinto.pdf	13/05/2021 15:17:32	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Julio_Maria_Fonseca_Chebli.pdf	13/05/2021 15:17:15	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Cristiane_de_Souza_Bechara.pdf	13/05/2021 15:17:00	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Carlos_Alberto_Mourao_Junior.pdf	13/05/2021 15:16:49	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Aripuana_Sakurada_Aranha_Watanabe.pdf	13/05/2021 15:16:27	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Alessandra_de_Souza_Oliveira_Tricoti.pdf	13/05/2021 15:16:07	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Comprovante_de_Cadastro_do_Pesquisador.pdf	13/05/2021 15:11:30	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	Comprovante_de_Cadastro_do_Projeto.pdf	13/05/2021 15:10:30	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	13/05/2021 15:09:46	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_Encaminhamento.pdf	13/05/2021 15:09:01	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado.docx	10/05/2021 22:22:07	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura_e_Concordancia.pdf	10/05/2021 20:15:59	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_de_Comprometimento.pdf	10/05/2021 20:15:27	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Anexo_Ficha_Coleta_de_Dados.pdf	10/05/2021 20:07:17	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Orçamento	Planilha_de_Orcamento_Financeiro.pdf	10/05/2021 20:06:40	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina **CEP:** 36.036-110
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.926.710

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 24 de Agosto de 2021

Assinado por:
João Beccon de Almeida Neto
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5217 **CEP:** 36.036-110
E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br