

Papel do HPV no carcinoma de células escamosas anal: uma revisão narrativa com busca sistematizada

Role of HPV in anal squamous cell carcinoma: a narrative review with systematized search

Fernando Augusto Figueiredo Montandon^{1,2}, Eduardo Ângelo Braga¹, Iure Kalinine Ferraz de Souza¹, Claudia Martins Carneiro³, Anderson Ribeiro Duarte⁴, Sávio Lana Siqueira¹, Fernanda da Cruz Leão¹, Sarhan Sydney Saad⁵

RESUMO

Introdução: A incidência e mortalidade do carcinoma de células escamosas (CCE) anal vem aumentando nas últimas décadas. É descrita associação entre a infecção anogenital pelo papilomavirus humano (HPV) e o desenvolvimento de neoplasias relacionadas. **Objetivos:** Revisar aspectos epidemiológicos da infecção anal pelo HPV e sua associação com neoplasia intraepitelial anal (NIA) e câncer anal. **Métodos:** Revisão narrativa da literatura, através da busca sistematizada de artigos publicados entre julho/2012 e julho/2022, em periódicos indexados no PubMed, utilizando a combinação dos seguintes descritores: “anal neoplams”, “human papillomavirus”, “intraepithelial neoplasia” e “risk”, escritos em inglês e português. Das 182 publicações identificadas, 29 foram selecionados para análise, além de outras três publicações de relevância, totalizando 32 estudos incluídos na revisão. **Resultados e Discussão:** A infecção anal persistente por sorotipos de alto risco do HPV (HPV-AR), principalmente o HPV16, é o principal fator de risco para NIA, responsáveis por quase a totalidade dos casos de CCE anal. A incidência de NIA de alto grau e câncer anal em portadores de HIV é alta, principalmente quando associado a comportamentos sexuais de risco. Em homens que fazem sexo com homens (HSH) com a imunodeficiência são reportadas as maiores incidências de câncer anal. História prévia de neoplasias ginecológicas associadas ao HPV em mulheres aumenta a probabilidade de contaminação anal e o risco para neoplasias anais. **Conclusão:** Reportamos o papel do HPV na possível gênese da NIA e progressão para CCE anal, principalmente em grupos de risco, nos quais encontramos altas prevalências de HPV-AR e de lesões potencialmente malignas, além das maiores incidências do câncer anal. Pesquisas são necessárias para melhor compreender a história natural do CCE anal e do papel do HPV no seu comportamento.

Palavras-chave: HPV; Neoplasia intraepitelial anal; Câncer anal; CCE; Risco.

¹ Escola de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro preto, Minas Gerais, Brasil.

² Escola de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

³ Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

⁴ Departamento de Estatística da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

⁵ Escola de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, São Paulo, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Geraldo Felício da Cunha Júnior
Cetus Oncologia, Unidade Belo Horizonte, CETUS, Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor Correspondente:

Eduardo Ângelo Braga
Centro de Cirurgia Ambulatorial EMED, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais.
E-mail: edubragamd@hotmail.com

Conflito de Interesse:

Não há.

Recebido em: 23 Julho 2024.

Aprovado em: 15 Agosto 2024.

Data de Publicação: 03 Abril 2025.

DOI: 10.5935/2238-3182.2024e34206

ABSTRACT

Introduction: The incidence and mortality of anal squamous cell carcinoma (SCC) has been increasing in recent decades. An association between anogenital infection by human papillomavirus (HPV) and the development of related neoplasms has been described. **Objectives:** To review epidemiological aspects of HPV anal infection and its association with anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal cancer. **Methods:** Systematic review, through the search for articles published between July/2012 and July/2022, in journals indexed in PubMed, using the combination of the following descriptors: “anal neoplasms”, “human papillomavirus”, “intraepithelial neoplasia” and “risk”, written in English and Portuguese. Of the 182 publications identified, 29 were selected for analysis, in addition to three other relevant publications, totaling 32 studies included in the review. **Results and Discussion:** Persistent anal infection by HPV high-risk serotypes (HPV-HR) is the main risk factor for AIN and responsible for almost all cases of anal SCC. The incidence of high-grade AIN and anal cancer in people with HIV is high, especially when associated with risky sexual behaviors. In men who have sex with men (MSM) with the immunodeficiency, the highest incidences of anal cancer are reported. History of HPV associated gynecological neoplasms in women increases the likelihood of anal contamination. **Conclusion:** We report the role of HPV in the possible genesis of AIN and progression to anal SCC, especially in risk groups, in which we found high prevalence of HPV-HR and potentially malignant lesions, in addition to higher incidences of anal cancer. Research is needed to better understand the natural history of anal SCC and the role of HPV in its behavior.

Keywords: HPV; Anal intraepithelial neoplasia; Anal cancer; SCC, risk.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) anal, embora permaneça um tipo raro de câncer, vem aumentando sua incidência e mortalidade globalmente nas últimas décadas, independente do gênero ou *status* imunológico das pessoas acometidas¹⁻⁶. É comumente diagnosticado em indivíduos entre a quinta e a sexta décadas de vida e, contrastando com sua histórica predominância no sexo feminino, as taxas de incidência têm sido comparáveis em ambos os sexos nos anos mais recentes, acometendo mais frequentemente mulheres nos países desenvolvidos, com discreta predominância no sexo masculino naqueles em desenvolvimento^{2,4-7}.

O canal anal – região anatômica com aproximadamente quatro centímetros de extensão e que compreende a zona de transição anal (ZTA), entre os epitélios escamoso e glandular – é o local mais comum da ocorrência do CCE anal no sexo feminino, enquanto carcinomas perianais são mais frequentes em homens^{1,8}. O termo geral *câncer anal* muitas vezes é utilizado na literatura para descrever o CCE, devido à ampla predominância desse tipo histológico (até 85%) no ânus e

canal anal^{1,3,6,8,9}. Nesta revisão, ambos os termos (câncer anal e CCE anal) serão utilizados para referir-se ao carcinoma anal.

Nos Estados Unidos (EUA), a incidência do CCE anal subiu de 0,8 caso por 100.000 pessoas em 1975 para 1,8 por 100.000 em 2016²⁻⁴. Estima-se que houve um aumento de 18% no número de novos casos nesse país, entre 2015 e 2018⁵. A taxa de mortalidade cresceu, em média, 3% ao ano, revelando um aumento de 15% nas mortes por esse câncer entre 2010 e 2015^{3,5}. Segundo a *American Cancer Society*, para o ano de 2022, estima-se 9.440 novos casos nos EUA (66% no sexo feminino) e aproximadamente 1.670 óbitos decorrentes do câncer anal¹⁰. Dados europeus também revelam aumento na incidência do CCE anal no continente, de 0,8-1 caso por 100.000 pessoas/ano entre 2000 e 2007, para quase 4 novos casos por 100.000 em 2016⁶.

No Brasil, embora as estimativas para o CCE anal não sejam claramente conhecidas na população, 1.040 mortes por câncer no ânus e canal anal (56% no sexo feminino) foram registradas pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2020, número 14 vezes maior do que os registrados em 1990 (74 mortes)¹¹. Entre 2015 e 2020, houve um aumento

em quase três vezes no número de mortes (406 em 2015), tendo mais que dobrado no sexo masculino entre 2018 e 2020¹¹. Ainda segundo o INCA, nos últimos 30 anos, o país seguiu a mesma tendência mundial de aumento na mortalidade pelo câncer anal, com nítida expressão nos últimos anos (Figura 1)¹².

É descrita na literatura íntima relação entre a infecção anogenital pelo papilomavírus humano (HPV) e o desenvolvimento de neoplasias associadas, incluindo a neoplasia intraepitelial anal (NIA) e o câncer anal^{1-9,13-15}. A NIA é definida pelo crescimento displásico de células epiteliais escamosas na ZTA do canal anal e pode progredir para o CCE invasivo do ânus quando não tratada^{1-3,6,9,13-15}. Embora pouco prevalentes na população geral, as neoplasias anais mostram-se consideravelmente mais frequentes em certos grupos de risco, sendo os mais estudados: pessoas convivendo com o HIV ou com outro tipo de imunossupressão, homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres com neoplasias ginecológicas prévias relacionadas ao HPV, além de comportamentos sexuais considerados de risco, principalmente intercurso receptivo anal e múltiplas parcerias^{1-6,9,13-18}.

A associação entre o HPV e outras neoplasias mais frequentes, como as do colo do útero, já foi exaustivamente estudada. O CCE cervical é um dos cânceres mais frequentes no sexo feminino e sua patogênese é bem estabelecida na literatura^{19,20}, representando 83% de todos os cânceres atribuíveis ao HPV⁷. Entretanto existe carência de dados consistentes referentes à epidemiologia e ao comportamento do vírus na NIA e no câncer anal – apesar da crescente produção científica na última década – limitando o planejamento de estratégias de vigilância e controle.

O objetivo desse trabalho é revisar a literatura científica por evidências do papel do HPV no CCE anal e suas lesões precursoras, sumarizando os achados de publicações abordando a epidemiologia da infecção anal pelo vírus e sua associação com NIA e câncer anal, com enfoque nas principais populações de risco.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa através de busca sistematizada e seleção de artigos publicados entre julho de 2012 e julho de 2022, em periódicos indexados no PubMed, utilizando a combinação dos seguintes unitermos: “anal neoplams” AND “human papillomavirus” AND “intraepithelial neoplasia” AND “risk”. Aplicou-se filtro de linguagem para artigos publicados em inglês e português.

Das 182 publicações identificadas pela estratégia de busca, 29 foram consideradas elegíveis a partir da interpretação dos títulos e resumos, e então analisadas pelos autores, na íntegra, organizadas nas seguintes categorias: estudos observacionais (23 estudos) e artigos de revisão sistemática (6 estudos, sendo 5 com metanálise). Critérios para elegibilidade incluíam a abordagem de um ou mais dos seguintes desfechos: prevalência anal do HPV; prevalência de anormalidades neoplásicas anais (citológicas e/ou histológicas); incidência e/ou risco de NIA e CCE anal.

Foram excluídas da análise publicações veiculadas em periódicos de *qualis* inferior a B2 (determinados em 2019-2021), estudos abordando estritamente outras neoplasias relacionadas ao HPV ou outro tipo histológico além do CCE anal, ensaios de intervenção com foco na prevenção e/ou tratamento do câncer anal (incluindo vacinação para o HPV), estudos de acurácia diagnóstica de métodos de rastreamento de lesões neoplásicas anais, *guidelines*, artigos de revisão não sistemática, estudos qualitativos, relatos de casos e editoriais.

Foram ainda selecionados quatro outros estudos considerados de relevância para análise (uma revisão sistemática com metanálise e dois estudos observacionais) citados em artigos previamente selecionadas, perfazendo um total de 32 publicações incluídas nesta revisão (Figura 2). As principais características dos estudos (autoria, ano de publicação, tipo de estudo/objetivos e *qualis*) estão resumidas no Quadro 1.

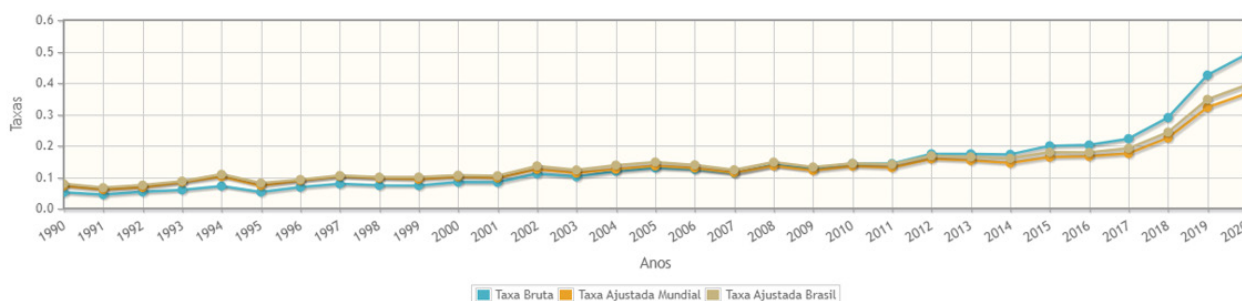


Figura 1. Gráfico com taxas de mortalidade por câncer de ÂNUS E CANAL ANAL, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 homens e mulheres, Brasil, entre 1990 e 2020¹².

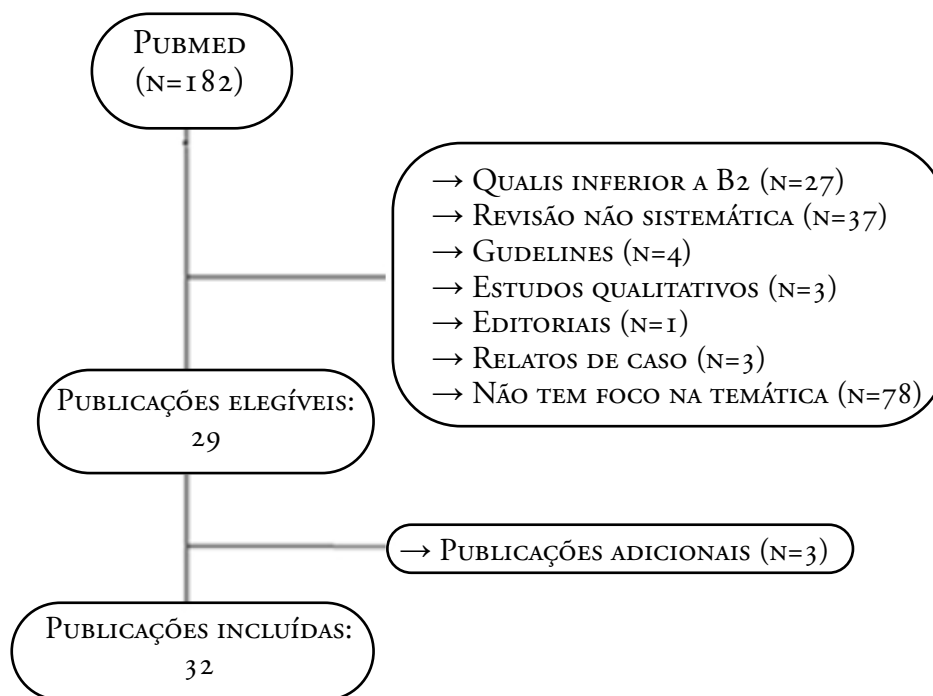


Figura 2. Detalhamento da metodologia de busca.

RESULTADOS

Os dados extraídos das publicações incluídas foram apresentados ao longo da narrativa, de maneira a contemplar as seguintes temáticas propostas nesta revisão: (1) infecção anal pelo HPV e neoplasias associadas; (2) coinfeção HIV-HPV e outros fatores associados; (3) infecção anogenital pelo HPV no sexo feminino. A descrição das casuísticas e dos principais resultados encontrados nos estudos foram resumidos no Quadro 2.

1. INFECÇÃO ANAL PELO HPV E NEOPLASIAS ASSOCIADAS

O HPV é um pequeno vírus não envelopado, contendo genoma de DNA em dupla fita, pertencente à família *Papillomaviridae*²¹. Apresenta mais de 200 sorotipos que infectam humanos, dos quais aproximadamente 40 podem ser transmitidos pelo contato sexual, acometendo o trato anogenital em ambos os sexos²¹⁻²³. Infectam epitélios escamosos, podendo induzir variadas lesões cutaneomucosas proliferativas, incluindo condilomas, neoplasias intraepiteliais e eventualmente o CCE, em regiões como vulva, vagina, colo do útero, períneo, ânus, pênis e orofaringe^{2-4,21-23}.

Os sorotipos do HPV que infectam o trato anogenital podem ser classificados em baixo ou alto risco, de acordo com o potencial oncogênico e com as lesões às quais costumam estar associados. A maioria das infecções são causadas por sorotipos de baixo risco (HPV-BR), sendo os mais comuns o HPV6 e HPV11, geralmente associados ao desenvolvimento de condilomas e outras lesões com

baixo potencial oncogênico^{2,4,14,22}. Aproximadamente 90% das verrugas anogenitais são causadas pelos HPV6 e HPV11^{14,22}. Os sorotipos do de alto risco (HPV-AR) mais estudados são o HPV16 e HPV18, correlacionam-se com lesões potencialmente malignas e ao próprio CCE, podendo ocorrer coinfeção entre diferentes sorotipos^{2,4,15,21}.

Atualmente, as lesões escamosas não invasivas sugestivas de infecção pelo HPV são classificadas em dois principais diagnósticos citomorfológicos, como descritos no projeto *The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization* (LAST)²⁴, para unificação de nomenclatura: lesão intraepitelial escamosa de baixo e de alto grau (LSIL e HSIL, respectivamente). Associam-se ao grau de displasia e à probabilidade de transformação maligna para CCE, seguindo a mesma terminologia para todos os sítios anogenitais²⁴.

No ânus, HSIL correlaciona-se com o diagnóstico histológico de NIA de alto grau – graus II e III – os quais apresentam, respectivamente, displasia moderada e intensa, essa última equivalente ao carcinoma *in situ*²¹⁻²⁴. Está associada ao HPV-AR, os quais expressam oncoproteínas capazes de interferir no ciclo celular, favorecendo a infecção viral persistente sendo, portanto, consideradas pré-malignas^{2,4,9,14,15,21-24}. LSIL está associada ao HPV-BR, correlacionam-se com os condilomas e com a NIA grau I – a qual apresenta displasia leve – e apesar do baixo risco de transformação maligna, pode eventualmente progredir para HSIL^{2,4,9,14,21-24}. Na citologia anal, dois diagnósticos ainda podem ser descritos: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) – considerada LSIL

Quadro 1. Caracterização dos estudos.

Autoria	Ano Pub	Tipo Estudo/Objetivos	Qualis
De Vuyst H <i>et al.</i>	2009	Revisão Sistemática + Metanálise: prevalência do HPV associado diferentes neoplasias anogenitais.	A1
Lin C <i>et al.</i>	2017	Revisão Sistemática + Metanálise: prevalência do HPV no Ca anal (sexo e HIV)	A1
Medina-Laabes DT <i>et al.</i>	2018	Estudo Transversal: HPV-AR com NIA em indivíduos HIV +	B2
Hildebrand JA <i>et al.</i>	2019	Coorte retrospectivo: associação HPV-AR com NIA.	A1
Silverberg MJ <i>et al.</i>	2012	Multicoorte: incidências de Ca anal em indivíduos HIV + e -	A1
Machalek DA <i>et al.</i>	2012	Revisão Sistemática + Metanálise: prevalência de HPV anal e de NIA, incidência de Ca anal, em HSH HIV + e -	A1
Sendagorta E <i>et al.</i>	2014	Corte Transversal/coorte prospectivo: HPV-AR com NIA em HSH HIV +	B1
Schofield AM <i>et al.</i>	2016	Coorte prospectivo: prevalência de HPV anal e NIA em HSH HIV + e -	A1
Boldrini NAT <i>et al.</i>	2018	Estudo Transversal: prevalência de HPV anal em indivíduos HIV +; fatores de risco.	B1
Faber MT <i>et al.</i>	2020	Coorte prospectivo: risco de Ca anal a partir de lesões precursoras prévias.	A1
Donà MG <i>et al.</i>	2018	Estudo Transversal: prevalência de alterações na citologia anal em HSH HIV + e -; idade de pico de HSIL.	A2
Stier EA <i>et al.</i>	2015	Revisão Sistemática: epidemiologia da infecção anal pelo HPV, NIA e Ca anal no sexo feminino.	A1
Heard I <i>et al.</i>	2015	Corte Transversal/coorte prospectivo: prevalência de HPV anal em mulheres HIV +; fatores de risco para NIA de alto grau e Ca anal.	A1
Stier EA <i>et al.</i>	2019	Coorte prospectivo: prevalência de HPV anal e NIA em mulheres HIV +; fatores de risco para NIA de alto grau.	A1
Duan R <i>et al.</i>	2022	Estudo Transversal: prevalência de HPV anal em mulheres HIV +; fatores de risco.	A2
Gandra S <i>et al.</i>	2015	Coorte retrospectivo: HPV-AR com NIA em indivíduos HIV +.	A1
Larsen HK <i>et al.</i>	2020	Estudo Transversal: prevalência de NIA de alto grau em transplantados renais <i>vs</i> controles imunocompetentes; fatores de risco.	A1
Chinyowa S <i>et al.</i>	2018	Estudo Transversal: prevalência de HPV anal em indivíduos HIV +; fatores de risco associados.	B2
Machalek DA <i>et al.</i>	2016	Coorte prospectivo: prevalência de NIA em HSH; fatores de risco associados.	B1
Melo VH <i>et al.</i>	2014	Estudo Transversal multicêntrico: prevalência de anormalidades na citologia anal em homens HIV+; fatores de risco associados.	B2
Lammé J <i>et al.</i>	2014	Coorte prospectivo: HPV-AR e displasia anal em mulheres imunocompetentes com anormalidade cervical + HPV.	A1
Donaire C <i>et al.</i>	2017	Coorte prospectivo: HPV-AR e displasia anal em mulheres imunocompetentes com displasia cervical + HPV.	B2
Erácio SA <i>et al.</i>	2019	Estudo Transversal: prevalência de HPV anal em mulheres com lesões anais, cervicais pré-malignas ou Ca cervical; fatores de risco.	B1
Wohlmuth C <i>et al.</i>	2020	Coorte prospectivo: prevalência de HPV anal, NIA e anormalidades na citologia anal em mulheres com displasia cervical de alto grau/ Ca cervical.	A1
Lopez-Cavanillas B <i>et al.</i>	2021	Estudo transversal: prevalência de HPV anal e de anormalidades na citologia anal em mulheres com neoplasia cervical de alto grau; fatores de risco.	B2
Eleutério Jr <i>et al.</i>	2022	Estudo caso-controle: frequência de HPV-AR anal e de anormalidades na citologia anal em mulheres com Ca cervical.	B2
Lin C <i>et al.</i>	2019	Revisão Sistemática + Metanálise: determinantes cervicais na prevalência de HPV anal, NIA de alto grau e Ca anal em mulheres, de acordo com HIV <i>status</i> .	A1
Ebisch RMF <i>et al.</i>	2017	Coorte prospectivo: incidência e risco de neoplasias e Ca anogenital + HPV em mulheres com neoplasia intraepitelial cervical grau III (NIC III).	A1
Loopik DL <i>et al.</i>	2019	Coorte prospectivo: incidência e risco de neoplasias e Ca anogenital + HPV em mulheres com recorrência de NIC III.	B1
Bertoli HK <i>et al.</i>	2020	Coorte prospectivo: incidência e risco de neoplasia intraepitelial vulvar/vaginal/anal de alto grau ou Ca, de acordo com HPV-AR cervical.	A1
Gilbert DC <i>et al.</i>	2018	Revisão Sistemática + Metanálise: incidência e risco de um 2º Ca + HPV após um diagnóstico prévio.	A1
Kalliala I <i>et al.</i>	2020	Revisão Sistemática + Metanálise: incidência e risco de novo Ca + HPV após um diagnóstico de neoplasia ou Ca cervical prévio em mulheres.	A1

Quadro 2. Casuística e principais resultados.

Ano; Autoria	Casuística	Principais Resultados
2009; De Vuyst H <i>et al.</i>	29 estudos (n:1.280 com NIA e n:955 com Ca anal). Maioria: HIV + e HSH.	Preval. HPV + Ca anal: 84,3%; HPV na NIA de alto grau: 93,9%. HPV16 mais frequente.
2017; Lin C <i>et al.</i>	95 estudos (n:2.358 Ca anal).	Preval. HPV-AR com Ca anal, independente do sexo ou HIV status: 90%. Prevalência de HPV-AR em HIV+ com Ca anal: 98%.
2018; Medina-Laabes DT <i>et al.</i>	n:239 HIV+.	Preval. HPV-AR na NIA de alto grau: 95,6%.
2020; Hildebrand JA <i>et al.</i>	n:210, screening para neoplasia anal. Maioria dos homens HIV+; maioria das mulheres HIV-.	Preval. HPV-AR na NIA grau III: 67,5%.
2012; Silverberg MJ <i>et al.</i>	13 estudos (n:34.189 HIV+/n:114.260 HIV-). Maioria dos estudos em homens, independente do HIV status.	Incid. Ca anal em homens HIV+ n:46:100.000; homens HIV-: n:2:100.000; HSH HIV+: 131:100.000; mulheres HIV+: 30:100.000; mulheres HIV-: 0:100.000.
2012; Machalek DA <i>et al.</i>	21 estudos de preval. HPV (n:2.718 HSH HIV+, n:3.246 HSH HIV-); 07 estudos de preval. NIA (n:1.442 HSH HIV+ e n:449 HSH HIV-); 09 estudos para incid. Ca anal (n:956.095 HIV+ e n:48.881 HIV-).	Incid. Ca anal em HSH HIV+ n:45, 9:100.000; HSH HIV- n: 5,1:100.000. Preval. HPV em HSH HIV+: 92,6%. Preval. NIA de alto grau em HSH HIV+: 29,1%; HSH HIV-: 21,5%.
2014; Sendagorta E <i>et al.</i>	n:298, screening para HSIL e preval. HPV (HSH e bissexuais; HIV+).	Preval. HPV-AR em HIV+: 80,9%. Citologia anormal: 80,7%; HSIL: 54%. HPV 16 mais frequente.
2016; Schofield AM <i>et al.</i>	n:284 HSH; screening para Ca anal (n:203 HIV+ e n:81 HIV-).	Preval. HPV-AR em HSH HIV+: 88%; Prev. de NIA de alto grau em HSH HIV+: 26,6%; HSH HIV-: 20,9%.
2018; Boldrini NAT <i>et al.</i>	n:223 HIV+; screening para Ca anal (n:80 homens e n:143 mulheres).	Preval. HPV HIV+: 68,6% (71% homens). Citologia anormal: 2,2% para LSIL e 0,8% para HSIL; 02 casos com NIA de alto grau; HPV 16 mais frequente.
2020; Faber MT <i>et al.</i>	n:12.6174 (pessoas com doença anal não neoplásica ou NIA).	Risco de Ca anal aumenta conforme a gravidade das lesões. Razão de incidência de risco de Ca anal em lesões não neoplásicas: 2,8 %. Risco de Ca anal 5 anos após NIA III: 14,1% em HIV+ e 3,2% em HIV-.
2018; Donà MG <i>et al.</i>	n:1.021 HSH; screening para neoplasia anal (n:388 HIV+ e n:633 HIV-).	Preval. HPV em HSH HIV+: 95% (HPV-AR: 77,9%); Idade de pico de HSIL (35 – 39 anos em HSH HIV+ vs > 45 anos em HIV-).
2015; Stier EA <i>et al.</i>	23 estudos de preval. HPV (n:1.284 mulheres HIV+ e n:6.202 HIV-); 21 estudos de preval. NIA (n:2565 mulheres HIV+ e n:2789 HIV-) 23 estudos: incid. Ca anal.	Incid. Ca anal em mulheres HIV+: 3,9-30:100.000; mulheres HIV-: 0,55-2,4:100.000; Prev. de HPV-AR em mulheres HIV+: 15-85%; Prev. de NIA de alto grau em mulheres HIV+: 3-26%; mulheres HIV-: 0-3%.
2015; Heard I <i>et al.</i>	n:171 mulheres HIV+; screening para neoplasia anal.	Preval. HPV-AR em mulheres HIV+: 57,9%. Preval. NIA de alto grau em mulheres HIV+: 12% (51,9% HPV16).
2019; Stier EA <i>et al.</i>	n:256 mulheres HIV+ > 18 anos, submetidas a citologia cervical/vaginal/anal e AAR com biópsia.	Preval. HSIL anal em mulheres HIV+: 27%. História de prática sexual anoreceptiva associada a HSIL (OR 2,44).
2022; Duan R <i>et al.</i>	n:409 mulheres HIV+. Colposcopia e biópsia em HPV+ ou anormalidades citológicas cervicais.	Preval. HPV em mulheres HIV+: 34,2% (cervical) e 34,7% (anal). NIA de alto grau (30,6% e 30,3%, respectivamente). Início precoce da terapia antirretroviral diminui a prevalência de HPV anogenital.
2015; Gandra S <i>et al.</i>	n:221 HIV+: screening para neoplasia anal. Maioria HSH (74 mulheres).	Preval. HPV-AR: 40% (27% em mulheres). Preval. NIA de alto grau: 66% (25% em mulheres).

Continua...

...continuação Quadro 2

Quadro 2. Casuística e principais resultados.

Ano; Autoria	Casuística	Principais Resultados
2020; Larsen HK <i>et al.</i>	n:250 transplantados renais e n:250 controles (125 homens e 125 mulheres em cada grupo).	Preval. NIA de alto grau em transplantados renais com HPV-AR: 3,8%; em controles imunocompetentes: 9,5%. Fatores de risco: intercurso anal receptivo e presença de condilomas genitais.
2018; Chinyowa S <i>et al.</i>	n:152 HIV+ (n:64 homens e n:88 mulheres) e 1 HSH.	Preval. HPV em indivíduos HIV+: 44% (60% em mulheres); Fatores de risco: condiloma perianal, múltiplas parcerias sexuais e história de NIC.
2016; Machalek DA <i>et al.</i>	n:617 HSH (n:220 HIV+ e n:397 HIV-); 95,3% homossexuais.	Preval. NIA de alto grau em HSH HIV+: 47%; HSH HIV-: 32%; HPV16 mais frequente. Fatores de risco: intercurso anal receptivo, múltiplas parcerias, HIV, HPV16.
2014; Melo VH <i>et al.</i>	n:343 homens HIV+	Preval. anormalidades na citologia em homens HIV+ (LSIL/HSIL): 24,8%; HPV-AR: 36,7%; Fatores de risco: tabagismo, HSH, HPV de alto risco.
2014; Lammé J <i>et al.</i>	n:196 mulheres com resultados anormais na citologia cervical, submetidas a citologia anal.	Preval. anal de HPV-AR: 32,5%. Citologias anais anormais: 17,6%.
2017; Donaire C <i>et al.</i>	n:166 mulheres com alterações cervicais associadas ao HPV, submetidas a citologia anal.	Preval. anal de HPV-AR: 64,4% (maioria HPV 16 e 18). Citologias anais anormais: 3,61%.
2019; Eráclio SA <i>et al.</i>	n:152 mulheres com diagnóstico histopatológico de lesões cervicais associadas ao HPV, submetidas a citologia anal e AAR com biópsia.	Preval. anal de HPV-AR: 66,4% (maioria HPV 16 e 18). Fatores de risco: intercurso anal receptivo, consumo de álcool.
2020; Wohlmuth C <i>et al.</i>	n:317 mulheres com HSIL ou câncer, = ou > 40 anos, submetidas a citologia anal com teste de DNA-HPV. AAR com biópsia em citologias anormais.	Preval. citologia anal anormal: 30,3% (12,5% HSIL; 19,8% LSIL; 6,3% ASC-H; 61,5% ASC-US). 31,9% HPV+. Fatores de risco: idade avançada e tabagismo.
2021; Lopez-Cavanillas B <i>et al.</i>	n:171 mulheres entre 21 e 65 anos com NIC de alto grau submetidas a DNA-HPV, citologia anal e AAR.	Preval. HSIL: 31% (maioria HPV16). Preval. HPV: 45,8%. Fatores de risco: imunossupressão, HPV cervical e > 40 anos.
2022; Elutério Jr J <i>et al.</i>	n:59 mulheres com diagnóstico de CCE fracamente invasivas no colo do útero e n:60 controles. Submetidas a citologia e DNA-HPV em amostras anais.	Negativo para NIA ou malignidade: 64,4% (CCE) e 85% (controle). Negativo para teste de HPV: 31,5% (CCE) e 93,3% (controle). 67,6% HPV 16.
2019; Lin C <i>et al.</i> ⁴⁰	36 estudos totalizando n:13.427 mulheres (n:3352 HIV+);	Preval. anal de HPV-AR em mulheres HIV+: 62%; mulheres HIV-: 33%. Determinantes cervicais: HIV, HPV16 cervical e o diagnóstico prévio de Ca cervical ou de lesões cervicais de alto grau.
2017; Ebisch RMF <i>et al.</i>	n:178.036 mulheres (n:89.018 com diagnóstico histopatológico de NIC III; n:89.018 controles).	NIC III aumenta o risco para o desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais e Ca em vulva, vagina e ânus e orofaringe, comparado à ausência de NIC III. Força de associação maior para o Ca vaginal (IRR: 86,08).
2019; Loopik DL <i>et al.</i>	n:1.797 mulheres com NIC III recorrente comparadas com n:1.797 mulheres sem história ou com 1 episódio de NIC III.	Mulheres com NIC III recorrente tiveram risco aumentado de desenvolver pré-malignidade não cervicais de alto grau relacionadas ao HPV (IRR: 25,96), em comparação com mulheres com único episódio de NIC III (IRR: 2,48).

Continua...

...continuação Quadro 2

Quadro 2. Casuística e principais resultados.

Ano; Autoria	Casuística	Principais Resultados
2020; Bertoli HK <i>et al.</i>	n:40.399 mulheres; screening para câncer cervical.	HPV16 cervical aumenta o risco para neoplasias intraepiteliais de alto grau em vulva, vagina e ânus, comparado à ausência de algum sorotipo cervical de alto risco. Força de associação maior para a neoplasia intraepitelial vaginal (HR: 23,5).
2018; Gilbert DC <i>et al.</i>	32 estudos reportando incidências de um segundo câncer associado ao HPV (cervical, anal, vulvovaginal, peniano e de orofaringe).	Diag/trat de Ca prévio + HPV aumenta o risco de um segundo Ca associado ao vírus. Força de associação maior entre câncer vulvovaginal e Ca anal.
2020; Kalliala I <i>et al.</i>	27 estudos reportando incidências de câncer associado ao HPV ou mortalidade após tratamento de NIC.	Incidência de Ca cervical pós-tratamento com NIC: 39 por 100.000 mulheres-ano. RR Ca cervical: 3.30 (comparação população geral). RR maior para mulher >50 anos, RR Ca vaginal: 10,84; RR Ca vulvar 3,34 e RR Ca anal: 5,11. Mortalidade de Ca cervical/vaginal elevada (RR 5,04).

– e células escamosas atípicas sem excluir lesão de alto grau (ASC-H), para distinguir casos com maior probabilidade de existir lesão precursora do câncer anal^{13,14}.

São descritas altas prevalências do HPV em pacientes com NIA e CCE anal, geralmente associadas à infecção anal persistente por HPV-AR^{1-3,7,14,15,21}. Em ampla metanálise comparando diferentes neoplasias anogenitais, De Vuyst *et al.* (2009)²⁵ encontraram uma alta frequência da infecção anal pelo HPV (93,9%) em indivíduos com NIA de alto grau e uma prevalência geral de quase 85% nos casos de CCE anal. Nesse estudo, o HPV16 foi o sorotipo mais frequentemente identificado em amostras com lesões de alto grau e com câncer anal (73,4% nesse último). Em metanálise mais recente incluindo 2.358 pessoas com CCE anal, Lin *et al.* (2017)²⁶ descreveram uma prevalência anal de HPV-AR que alcançou 90%, independente do sexo ou *status* imunológico. O HPV16 foi identificado em 86% das amostras com câncer anal e sua frequência diretamente associada à severidade da lesão²⁶.

A magnitude da associação do HPV-AR com lesões anais de alto grau pode ser percebida em recentes estudos observacionais. Em estudo transversal investigando 239 pessoas convivendo com HIV, Medina-Laabes *et al.* (2018)²⁷ revelaram uma prevalência anal de HPV-AR de 63,6% em adultos sem displasia anal, subindo para 70,5% naqueles com lesões de baixo grau histológico e alcançando 95,6% nos que apresentavam NIA de alto grau. Em análise retrospectiva envolvendo 121 pessoas participantes de um programa de rastreamento de neoplasias anais, Hildebrand *et al.* (2019)²⁸ demonstraram que a identificação de HPV-AR foi significativamente mais alta em amostras com NIA grau III (67,5%), comparadas à NIA graus I e II (12,9%) e ao condiloma (29,5%).

2. COINFEÇÃO HIV-HPV E OUTROS FATORES ASSOCIADOS

Alguns grupos populacionais são considerados de alto risco para a infecção anal persistente pelo HPV, aumentando as chances para desenvolverem neoplasias e câncer associados. Pessoas convivendo com o HIV representam a população mais estudada, revelando forte associação entre a coinfeção HIV-HPV e o aumento da prevalência de NIA e incidência de CCE anal. Estima-se que mais de 90% das pessoas com HIV são infectadas pelo HPV e que, em até 90% daquelas que desenvolveram NIA, é identificado algum sorotipo de alto risco². Ainda, a prevalência do vírus naquelas que desenvolveram câncer anal pode alcançar 98%, como reportada em metanálise²⁶ previamente descrita.

Comparadas à população geral, portadores de HIV têm um risco 30–100 vezes maior de desenvolverem esse câncer, com incidências variando de acordo com a subpopulação estudada^{2,4}. Quando associado a práticas sexuais consideradas de risco – como sexo anal receptivo –, a incidência é ainda maior, com cerca de 80% dos casos de CCE anal em pessoas com a imunodeficiência ocorrendo em HSH^{2,4,9,14}.

Silverberg *et al.* (2012)²⁹, em um clássico multicóorte, estimaram uma incidência anual de 46 casos de câncer anal por 100.000 homens HIV-positivos, comparada a 2 casos por 100.000 homens HIV-negativos, esta última possivelmente refletindo a incidência na população geral. Nesse estudo, quando analisados apenas HSH portadores da imunodeficiência, a incidência alcançou 131 casos por 100.000. Machalek *et al.* (2012)³⁰ também reportaram estimativas em ampla metanálise, na qual compararam-se HSH portadores e não portadores de HIV, revelando uma incidência anual de 45,9 casos de CCE anal por 100 mil HSH com HIV contra 5,1 casos por 100 mil HSH

imunocompetentes. Esses autores encontraram prevalência anal de HPV-AR em 79,1% dos HSH portadores de HIV, identificando-se NIA de alto grau em 29,1% das amostras analisadas, comparadas à 21,5% em HSH sem HIV.

Sendagorta et al. (2014)³¹ reportaram 22% das análises histológicas positivas para lesões anais de alto grau em 298 HSH com HIV, identificando-se HPV-AR em 81% das amostras. Schofield et al. (2016)³² também reportaram altas prevalências da infecção anal pelo HPV-AR (88%) em 284 HSH (maioria com HIV), além de NIA de alto grau em 26,6% e 20,9% dos HSH HIV positivos e negativos, respectivamente. Boldrini et al. (2018)³³, por sua vez, documentaram baixas prevalências de anormalidades citológicas anais (2.2% para LSIL e 0.8% para HSIL) em 223 pessoas convivendo com HIV (maioria do sexo feminino), e apenas dois casos de NIA de alto grau. Entretanto, quando analisadas amostras de HSH nesse estudo, a prevalência de citologia anal anormal alcançou mais de 40%.

Mais recentemente, em grande coorte baseado em registros populacionais na Dinamarca, abrangendo mais de 126 mil indivíduos com lesões anais prévias, Faber et al. (2020)³⁴ estimaram aumento de 4% no risco absoluto para CCE anal 5 anos após o diagnóstico de NIA grau III. O *5-year risk* sobe para 14% em pessoas convivendo com o HIV, contra 3% em pessoas imunocompetentes. Ainda, o pico de prevalência de lesões de alto grau parece acontecer em idades mais jovens em portadores de HIV, conforme demonstrado por Donà et al. (2018)³⁵ em estudo com 1.021 HSH (35-39 anos em HSH HIV-positivos *versus* >45 anos naqueles imunocompetentes).

Em mulheres e homens heterossexuais (HHS) convivendo com a imunodeficiência, os estudos são mais esparsos. Segundo Stier et al. (2015)³⁶, em revisão sistemática, a incidência de CCE anal varia entre 3,9-30 casos por 100.000 mulheres HIV-positivas e entre 0,55-2,4 casos por 100 mil mulheres HIV-negativas, essa última possivelmente refletindo estimativas na população geral. Heard et al. (2015)³⁷ identificaram HPV-AR anal em 57,9% das 171 mulheres com HIV em uma coorte, revelando 12,9% das amostras com NIA de alto grau. Em outra coorte envolvendo 256 portadoras da imunodeficiência, Stier et al. (2019)³⁸ relataram prevalência de lesões anais de alto grau em 27% das mulheres. Ainda nesse estudo, histórico de intercurso sexual receptivo anal foi associado à presença de lesões precursoras do câncer anal.

Em recente estudo também investigando prevalências do HPV em 409 mulheres convivendo com o HIV, Duan et al. (2022)³⁹ estimaram em 34,7% a prevalência anal, sendo 30,6% para o HPV-AR. Nesse estudo transversal, que também analisou amostras cervicais para a identificação viral, houve uma forte correlação entre a positividade para o HPV cervical e anal. Em coorte retrospectiva conduzida em 221 indivíduos portadores de HIV (74 do sexo feminino e 40 HHS), Gandra et al. (2015)⁴⁰ reportaram prevalências anais de HPV-AR semelhantes em mulheres e HHS (27% e 28%, respectivamente), e amostras com NIA de alto grau em 25% e 13%, respectivamente.

Outras formas de imunossupressão crônica – como farmacoterapia imunossupressora após transplante de órgãos sólidos – também se associam com neoplasias relacionadas ao HPV, incluindo a NIA e o CCE anal. São descritas prevalências anais de HPV-AR variando entre 18-23% em pacientes transplantados hepáticos e de até 50% nos renais^{2,4,41}. Naqueles portadores de HIV a prevalência é ainda maior, podendo alcançar 67% após 24 meses do transplante^{2,4,41}.

Estudos com pacientes transplantados também revelam a presença de algum grau de displasia anal em 20–24% dos casos, além de aumento em 5 vezes no risco câncer anal^{2,4,41}. Em recente estudo transversal, Larsen et al. (2020)⁴² reportaram prevalências de NIA de alto grau alcançando 33,8% em receptores renais com HPV-AR anal, comparada a 9,5% em controles imunocompetentes. Ainda nesse estudo, a prática de intercurso sexual anal receptivo e a presença de condilomas genitais se associaram ao desenvolvimento das lesões de alto grau.

Por fim, outros fatores associados ao desenvolvimento de NIA e câncer anal descritos na literatura, independente do *status* imunológico ou da orientação sexual, são: tabagismo, comportamentos sexuais considerados de risco (intercurso receptivo anal, múltiplas parcerias sexuais), história de neoplasias ginecológicas prévias relacionadas ao HPV em mulheres, presença de condilomas genitais e infecção anal por sorotipos de alto risco (principalmente HPV16) ou por múltiplos sorotipos^{2-4,6,33,37,43-46}.

O Quadro 3 resume os principais fatores de risco para a infecção por HPV-AR e/ou infecção anal persistente:

Quadro 3. Fatores de risco para infecção anal persistente por HPV. Adaptado de Roberts JR et al. (2017), Buzard C et al. (2018), Davis KG et al; (2018).

Comportamento:

- HSH;
- Múltiplas parcerias;
- Intercuro receptivo anal;
- Tabagismo.

Co-infecções:

- HIV;
- HPV (principalmente HPV16 e HPV18);
- Infecção por múltiplos sorotipos do HPV.

Imunossupressão crônica:

- Terapia farmacológica em receptores de órgãos sólidos;

Neoplasia anogenital:

- História de verrugas anogenitais;
- Mulheres com histórico de cânceres cervical, vaginal ou vulvar.

3. INFECÇÃO ANOGENITAL PELO HPV NO SEXO FEMININO

Há um crescente corpo de evidências sugerindo que mulheres com neoplasias ginecológicas prévias relacionadas ao HPV podem apresentar infecção anal concorrente³⁶, colocando-as em risco para o desenvolvimento de NIA e

CCE anal. Diversos estudos avaliaram a associação entre anormalidades cervicais sugestivas da infecção viral e prevalências de HPV anal e de neoplasias relacionadas.

Lammé et al. (2014)⁴⁷ encontraram essa associação significativa em coorte envolvendo 196 mulheres imunocompetentes que apresentavam resultados anormais na citologia cervical, revelando uma prevalência anal de HPV-AR em 32,5% das amostras analisadas, com 17,6% das citologias anais anormais. Esses autores já sugeriam que a infecção cervical por HPV-AR aumenta as chances da presença de sorotipos de alto risco também no ânus, aumentando a probabilidade de anormalidades na citologia anal. Donaire et al. (2017)⁴⁸, apesar de terem reportado uma alta frequência anal de HPV-AR (64,4%) em coorte avaliando 166 mulheres imunocompetentes com alterações cervicais, anormalidades na citologia anal foram detectadas em apenas 3,61% das amostras analisadas.

Heráclio et al. (2019)⁴⁹ também reportaram maior prevalência anal de HPV-AR (66,4%) em 152 mulheres com neoplasias cervicais e/ou anais prévias. Nesse estudo transversal, os sorotipos HPV16 ou HPV18 foram identificados em 52,6% das amostras anais com NIA de alto grau e a prática de intercurso sexual receptivo anal foi reportada por 73% das mulheres. Wohlmuth et al. (2020)⁵⁰ investigaram 317 mulheres com história prévia de lesão cervical de alto grau ou câncer cervical, 33,4% das quais apresentaram citologia anal anormal, com frequência menor de HPV-AR (31,9%). Nessa coorte, houve associação significativa entre resultados anormais na citologia e a presença de HPV-AR (66,7% em amostras com HSIL, 42% em amostras com LSIL e 66,7% com ASC-H). Mais recentemente, Lopez-Cavanillas et al. (2021)⁵¹ identificaram HPV-AR anal em 45,8% das 171 mulheres com neoplasia cervical de alto grau e em 84,2% das amostras citológicas anais anormais. Por outro lado, não houve diferença significativa na prevalência anal de HPV-AR em amostras com lesões cervicais de baixo ou alto graus nesse estudo.

Também em recente estudo caso-controle avaliando 54 mulheres brasileiras diagnosticadas com CCE cervical, Eleutério Jr. et al. (2022)⁵² observaram uma maior frequência de HPV-AR e de citologia anal anormal, comparadas a 60 controles sem lesão cervical, sendo o HPV16 o sorotipo mais frequente (67,6%) nas amostras testadas. Ainda, em ampla metanálise investigando os determinantes cervicais na prevalência de HPV anal e de NIA de alto grau – envolvendo 13.427 mulheres –, Lin et al. (2019)⁵³ concluíram que a infecção cervical pelo HPV16 e o diagnóstico prévio de lesões de alto grau ou de câncer cervical estão associados ao aumento do risco de displasia e câncer anal. Nesse estudo houve aumento da prevalência anal do HPV16 naquelas mulheres com HPV-AR no colo do útero, independente do *status* imunológico.

Estudos também demonstraram associações entre diferentes neoplasias anogenitais relacionadas ao HPV no sexo feminino. Ebisch et al. (2017)⁵⁴ revelaram um aumento no risco de novo CCE anogenital atribuível ao HPV em mulheres previamente diagnosticadas com neoplasia

intraepitelial cervical grau 3 (NIC III). Foram incluídas nesse grande coorte 89.018 participantes, as quais apresentaram um risco significativamente maior para o desenvolvimento de outras neoplasias anogenitais de alto grau, assim como de câncer anal, vaginal e de vulva, comparadas àquelas mulheres sem o diagnóstico cervical prévio. Os riscos relativos para NIA de alto grau e câncer anal se mantiveram por até 20 anos após o diagnóstico de NIC III e a força de associação foi maior para a neoplasia intraepitelial vaginal de alto grau e o câncer vaginal⁵⁴.

No seguimento mais recente de um subgrupo dessa coorte, incluindo 1.979 mulheres que recorreram da lesão NIC III dois anos após o tratamento, Loopik et al. (2020)⁵⁵ não reportaram novos casos de câncer anal, apesar do aumento no risco para neoplasias pré-malignas não cervicais relacionadas ao HPV. Ainda, em recente coorte envolvendo 40.373 mulheres entre 14-95 anos, Bertoli et al. (2020)⁵⁶ concluíram que a infecção cervical pelo HPV16 aumenta o risco para o desenvolvimento subsequente de neoplasia intraepitelial de alto grau em vulva, vagina e ânus, durante um *follow-up* de 15 anos, com a força da associação também maior para o câncer vaginal.

Por fim, duas metanálises sumarizam os riscos de CCE anogenitais subsequentes. Gilbert et al. (2018)⁵⁷ investigaram o desenvolvimento de um segundo câncer relacionado ao HPV em pacientes com câncer anogenital prévio. Essa metanálise revelou um aumento do risco para a maioria das neoplasias comparado às pacientes previamente hígdas, sendo a associação mais forte entre o câncer anal e o vulvovaginal, em que o diagnóstico prévio de um aumenta o risco do outro em até 10 vezes. Mais recentemente, Kalliala et al. (2020)⁵⁸ também reportaram importante aumento no risco para o câncer vulvovaginal, seguido do câncer anal, em mulheres previamente tratadas para neoplasia intraepitelial cervical, comparadas à população geral. Nessa metanálise, por sua vez, foi revelado um aumento de cinco vezes no risco para o CCE anal em um universo de mais de 600 mil mulheres, com os riscos relativos se mantendo elevados por no mínimo 20 anos após o tratamento.

DISCUSSÃO

O HPV é o agente etiológico sexualmente transmissível mais comum dentre os que provocam lesões anogenitais. Estima-se que quase a totalidade das pessoas sexualmente ativas adquiram a infecção algum momento em suas vidas, embora tenha um curso assintomático com resolução espontaneamente em até 90% dos casos^{2-4,13,14}. O risco para a exposição ao vírus pode alcançar 25% a cada nova parceria sexual, sendo descrita uma prevalência do HPV em aproximadamente 45% da população geral⁹. A infecção anal, por sua vez, é descrita em aproximadamente um quarto da população masculina heterossexual imunocompetente e em até um terço das mulheres saudáveis¹⁵.

A incidência do CCE anal vem aumentando em ambos os sexos nas últimas décadas, enquanto outros cânceres gastroenterológicos apresentam queda, em diversos países⁵⁹.

As evidências revisadas nesse trabalho suportam que a NIA está associada à infecção pelo HPV e pode evoluir para o câncer anal, independente do sexo ou *status* imunológico das pessoas acometidas^{25-28,30-32}. Devida importância é dada ao HPV-AR, aos quais são atribuídos até 90% de todos os CCEs anais, podendo ser identificados em mais de 90% das lesões anais de alto grau em certos grupos de risco²⁶⁻²⁸.

Comparado ao CCE cervical, em que HPV16 e HPV18 são os sorotipos mais frequentemente encontrados (juntos perfazem aproximadamente 75% dos cânceres cervicais)^{7,25,36}, uma forte predominância do HPV16 é descrita no CCE anal⁷. Percebemos o amplo protagonismo desse sorotipo nos estudos analisados, com prevalências de até 86% (contra 55% no câncer cervical), como reportado em metanálise²⁶. No ânus, o HPV16 parece ter maior potencial carcinogênico ante a outros HPV-AR, visto o aumento da sua prevalência conforme progressão para lesões de alto grau e câncer²⁶. Já o HPV18 tem sua prevalência superada por outros HPV-AR no CCE anal, apesar de figurar entre os mais frequentes na NIA de alto grau²⁶.

A maioria dos estudos investigando a associação do HPV com neoplasias anais são realizados na Europa e América do Norte, carecendo de dados epidemiológicos provenientes da América Latina. Em metanálise envolvendo 18 estudos observacionais conduzidos no Brasil, avaliando pessoas com câncer genital não cervical, Peder et al. (2018)⁶⁰ encontraram apenas um estudo para o CCE anal, cujos achados são consistentes com os desta revisão. Foi reportada alta prevalência anal de HPV (81,5%) nesse estudo, com predominância do HPV16, identificado em 100% das amostras positivas para o vírus⁶⁰.

Em certos grupos de risco, encontramos as maiores prevalências da infecção anal pelo HPV, podendo alcançar até 98% em pessoas convivendo com o HIV^{26,59}, nas quais também são descritas as mais altas incidências do CCE anal^{29,30,34}. Portadores da imunodeficiência estão susceptíveis à infecção persistente pelo HPV-AR, com prevalências geralmente ultrapassando 80% em HSH, população para a qual se atribui o maior risco de desenvolver câncer anal, com incidências variando entre 46-131 casos por 100 mil HSH HIV positivos nesta revisão^{28,29}. Essas elevadas taxas se tornam preocupantes, visto que são comparáveis às incidências de CCE cervical antes da introdução de programas de rastreamento para esse câncer³⁰.

Dados de metanálise³⁰ também revelam que quase um terço das pessoas convivendo com HIV apresentam NIA de alto grau, enquanto alguns estudos observacionais diferem nos resultados, com prevalências variando entre 20%-30% em HSH HIV positivos³¹⁻³³. Ainda, o risco absoluto de desenvolver CCE anal após 5 anos do diagnóstico da lesão de alto grau parece aumentar exponencialmente em portadores de HIV comparado a indivíduos imunocompetentes (14% e 3%, respectivamente)³⁴. Encontramos também estudos sugerindo o pico de prevalência dessas lesões em idades mais jovens nessa população, além de forte associação entre a primeira relação sexual antes dos 15 anos e a infecção por HPV-AR^{32,35}.

Em portadoras de HIV do sexo feminino também se percebe aumento da prevalência de NIA e da incidência de CCE anal, apesar de haver maior inconsistência nos resultados epidemiológicos, pela menor quantidade de estudos nessa população^{33,36-40}. Encontramos prevalências da infecção anal por HPV-AR variando entre 14%-85%^{9,14,36-40} e de NIA de alto grau entre 3%--27% em mulheres convivendo com o HIV, comparada com 0%-3% nas imunocompetentes^{4,36-40}. Evidenciamos prevalências concordantes de lesões anais de alto grau em mulheres e HSH com HIV^{38,40}, por vezes com menores prevalências, comparados aos HSH^{37,40}.

Acredita-se que a imunossupressão causada pelo HIV aumenta a atividade e a duração da infecção pelo HPV-AR, com redução da capacidade de eliminação viral, refletindo a alta prevalência descrita na literatura^{4,9,43,61}. Entretanto, foi relatada em metanálise³⁴ uma menor frequência anal do HPV16 em portadores de CCE anal com HIV, comparados às pessoas imunocompetentes com esse câncer (70% *vs.* 85%) e aproximadamente um terço daqueles imunocomprometidos apresentaram infecções múltiplas com outros HPV-AR. Sugere-se que o HPV16 tem maior capacidade de escapar do controle imunológico do hospedeiro do que outros sorotipos carcinogênicos e que, em pacientes com função imunológica prejudicada, outros HPV-AR podem persistir por mais tempo no ânus e provocar lesões com maior frequência^{26,52}.

Ainda, o papel da imunossupressão na amplificação da exposição ao HPV-AR anal se mostra importante independente da etiologia, como revelado em pacientes recebendo imunossupressão farmacológica após transplante de órgãos sólidos^{2,4,41,42}. Nessa população, a duração e a intensidade da imunossupressão parecem estar diretamente relacionadas com o risco de infecção pelo HPV e desenvolvimento de neoplasias^{41,42}. Aproximadamente metade dos pacientes transplantados renais podem apresentar HPV-AR anal, identificando-se NIA de alto grau em até um terço dos casos nessa revisão⁴². Ainda, o risco para o CCE anal pode aumentar em até 5 vezes em transplantados, comparado à população geral⁴¹.

Em pessoas imunocompetentes, a maioria das infecções anogenitais por HPV é transitória e apenas uma pequena proporção de indivíduos desenvolve neoplasia anogenital, geralmente devido a infecções persistentes por HPV-AR⁶¹. Encontramos incidências do CCE anal alcançando 2-2,4 casos por 100 mil pessoas sem imunodeficiência, em ambos os sexos, permanecendo uma condição rara na população geral^{29,30,36}.

A maior incidência de NIA e de câncer anal em certas populações de risco se dá, em parte, pela alta prevalência anal do HPV-AR nesses grupos, e nos quais são realizados a maioria dos estudos. Não obstante, é relevante o conhecimento do impacto de fatores comportamentais independente do sexo, *status* imunológico ou orientação sexual, no risco de infecção por HPV-AR e/ou infecção anal persistente. Os fatores mais frequentemente encontrados nessa revisão foram o intercuro sexual receptivo anal, múltiplas parcerias sexuais e o tabagismo^{38,39,42-46,49}.

A incidência de câncer anal pode até dobrar em HSH imunocompetentes, comparados à população geral, como reportado em metanálise³⁰. Apesar de uma prática prevalente em HSH, encontramos poucos estudos envolvendo mulheres reportando intercurso sexual receptivo anal, revelando-se fator associado à prevalência HPV-AR e de lesões precursoras do CCE nesses estudos^{38,49}. Existe, portanto, maior demanda por evidências em diferentes contextos comportamentais, independente do sexo ou orientação sexual. Infelizmente limitações socioculturais ainda podem dificultar o relato dessas práticas por participantes de estudos, dificultando a obtenção de dados epidemiológicos.

Nesse contexto, resultados preliminares do projeto POP-Brasil (Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV) revelaram que grande parte dos jovens brasileiros (83,4%) exibe comportamento sexual de alto risco⁶². Nesse estudo transversal, multicêntrico, envolvendo 5.812 pessoas do sexo feminino e 1.774 do masculino (média de idade de 20,6 anos), foi estimada uma prevalência geral de HPV considerável (54,6%), com sorotipos de alto risco identificados em 38,4% dos participantes. Esses dados alertam para o possível impacto dos fatores comportamentais na incidência de neoplasias relacionados ao vírus – entre elas a NIA e o CCE anal – justificando a necessidade de políticas de saúde pública com foco na prevenção e controle na população jovem.

O CCE anal ainda compartilha certos aspectos com outras neoplasias genitais mais frequentes como o câncer cervical, o qual também se apresenta como CCE associado à infecção pelo HPV^{4,6,9,36}. É notável que a zona de transição histológica do canal anal assim como no colo uterino – área de alto *turnover* celular – é o local mais comum onde são encontradas as alterações causadas pelo vírus, conferindo similaridade clínica e histológica a esses dois tipos de câncer^{4,9,13}. O ânus e a cérvix uterina também compartilham origens embriológicas comuns e susceptibilidades equivalentes à infecção viral, favorecendo a presença dos mesmos sorotipos em ambas as neoplasias^{4,9}.

Dadas essas similaridades, nossa revisão sugere que a infecção crônica pelo HPV-AR em sítios anatômicos susceptíveis ao vírus pode aumentar o risco para a infecção anal, NIA e CCE anal, como observado em estudos envolvendo mulheres com histórico de neoplasias cervical, vulvar ou vaginal prévias relacionadas ao HPV^{47-49,53-57}. Encontramos prevalências de HPV-AR anal variando entre 32,5%-66,7% naquelas com anormalidades cervicais (incluindo câncer), com associação direta entre o grau de severidade das lesões cervical e anal⁴⁷⁻⁵². Da mesma forma que em outros grupos de risco, o HPV16 foi o sorotipo mais frequentemente identificado na NIA de alto grau e no câncer anal nessa população específica^{49,52,53}.

Outros estudos são consistentes com esses resultados. Robison et al. (2015)⁶³, avaliando mulheres com e sem história de neoplasia genital, concluíram que a presença de neoplasias do trato genital baixo aumenta as chances de citologia anal positiva para o HPV, de conter sorotipos de alto risco no canal anal e de apresentar NIA. Mais

recentemente, Bregar et al. (2018)⁶⁴ compararam as taxas de infecção viral concorrente em ânus e colo do útero em mulheres, revelando que história positiva para a neoplasia cervical também aumenta a probabilidade de HPV anal, também sugerindo possível associação com NIA e CCE anal.

Apesar das evidências demonstrando a presença do HPV-AR concorrente em espécimes cervical e anal – sugerindo o colo do útero como um “reservatório” para o vírus –, estudos incluídos nesta revisão reportam que a coinfeção colo-vagina é mais frequente do que a colo-vulva ou colo-ânus, provavelmente pela proximidade anatômica do colo uterino com a vagina⁵³⁻⁵⁸. Ainda assim, existe risco considerável de desenvolver um segundo câncer relacionado ao HPV em outro sítio anatômico suscetível ao vírus no sexo feminino, a partir de um câncer anogenital prévio, como revelado em metanálise⁵⁷, além de forte associação entre o câncer anal e o vulvovaginal^{57,58,65}. Uma das possíveis explicações fisiopatológicas seria a redução da capacidade de eliminação viral na presença de outras lesões anogenitais de alto grau, aumentando a suscetibilidade para a infecção em outro sítio anatômico, podendo acarretar o desenvolvimento de lesões sincrônicas⁵⁴.

CONCLUSÃO

Sabe-se que o câncer cervical continua sendo um importante problema de saúde pública. No entanto, cânceres relativamente incomuns, como no ânus, demonstram ter aumento da incidência nos últimos anos. Na presente revisão, reforçamos o papel do HPV na possível gênese da NIA e progressão para CCE anal, principalmente em grupos de risco, nos quais encontramos altas prevalências de HPV-AR e de lesões potencialmente malignas, além das maiores incidências do câncer anal. Ainda, acreditamos que o notável aumento na sua ocorrência pode ser devido, principalmente, ao papel da transmissão viral, em que mudanças no comportamento sexual podem ser preponderantes.

Há carência de resultados consistentes com dados relacionados à epidemiologia e ao comportamento do HPV nas neoplasias anais, principalmente em países com menor renda e em populações de risco menos estudadas. Permanecendo controversas, é evidente a necessidade de mais pesquisas para o preenchimento de lacunas na história natural da infecção anal e no desenvolvimento do CCE anal, em diferentes populações.

Uma melhor compreensão da prevalência do HPV no câncer anal, da distribuição dos sorotipos de alto risco e da progressão para o CCE a partir de lesões pré-malignas, além dos fatores de risco para infecção persistente pelo HPV-AR, podem trazer informações epidemiológicas relevantes na elaboração de políticas públicas locais ou regionais.

Por fim, levando em consideração a importante associação do HPV com NIA e CCE anal em populações de risco específicas, faz sentido avaliar possíveis benefícios do rastreamento de lesões precursoras como medida preventiva e de controle nesses grupos.

COPYRIGHT

Copyright© 2023 Montandon et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita abaixo:

Contribuições substanciais para a concepção ou delineamento do trabalho, ou a aquisição, análise ou interpretação dos dados: Fernando Augusto Figueiredo Montandon, Eduardo Ângelo Braga, Iure Kalinine Ferraz de Souza, Anderson Ribeiro Duarte, Sávio Lana Siqueira, Fernanda da Cruz Leão, Claudia Martins Carneiro, Sarhan Sydney Saad; *Elaboração do rascunho do trabalho, ou sua revisão crítica para conteúdo intelectual importante:* Fernando Augusto Figueiredo Montandon, Eduardo Ângelo Braga, Iure Kalinine Ferraz de Souza, Anderson Ribeiro Duarte, Sávio Lana Siqueira, Fernanda da Cruz Leão, Claudia Martins Carneiro, Sarhan Sydney Saad; *Aprovação final da versão a ser publicada:* Fernando Augusto Figueiredo Montandon, Eduardo Ângelo Braga, Iure Kalinine Ferraz de Souza, Anderson Ribeiro Duarte, Sávio Lana Siqueira, Fernanda da Cruz Leão, Claudia Martins Carneiro, Sarhan Sydney Saad; *Concordância em prestar contas de todos os aspectos do trabalho, assegurando que as questões relacionadas à acurácia ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam devidamente investigadas e resolvidas:* Fernando Augusto Figueiredo Montandon, Eduardo Ângelo Braga, Iure Kalinine Ferraz de Souza, Anderson Ribeiro Duarte, Sávio Lana Siqueira, Fernanda da Cruz Leão, Claudia Martins Carneiro, Sarhan Sydney Saad.

REFERÊNCIAS

- Nelson VM, Benson AB. Epidemiology of Anal Canal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2017;26(1):9-15.
- Sidharthan RV, Lanciault C, Tsikitis VL. Anal intraepithelial neoplasia: diagnosis, screening, and treatment. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(3):257-63.
- Buzard C, Rizzolo D. An overview of anal intraepithelial neoplasia. *JAAPA.* 2018;31(7):1-5.
- Davis KG, Orangio GR. Basic Science, Epidemiology, and Screening for Anal Intraepithelial Neoplasia and Its Relationship to Anal Squamous Cell Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018;31(6):368-78.
- Morton M, Melcitchouk N, Bleday R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(5):486-92.
- Valvo F, Ciurlia E, Avuzzi B, Doci R, Ducreux M, Roelofsen F, et al. Cancer of the anal region. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;135:115-27.
- Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017;141(4):664-70.
- Young AN, Jacob E, Willauer P, Smucker L, Monzon R, Ocegüera L. Anal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2020;100(3):629-34.
- Braga EA, Lopes GJ Filho, Saad SS. Argon plasma versus electrofulguration in the treatment of anal and perianal condylomata acuminata in patients with acquired immunodeficiency virus. *Acta Cir Bras.* 2017 Jun;32(6):482-90.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
- Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2020; [acesso em 2022 07 29]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml#panelResultado>.
- Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2020; [acesso em 2022 07 29]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo08/consultar.xhtml#panelResultado>.
- Limoges-Gonzalez M, Al-Juburi A. Anal Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(3):203-7.
- Albuquerque A, Medeiros R. New Insights into the Role of Human Papillomavirus in Anal Cancer and Anal Wart Development. *Acta Cytol.* 2019;63(2):118-23.
- Wieland U, Oellig F, Kreuter A. Anal dysplasia and anal cancer. *Hautarzt.* 2020;71(Supl 2):74-81.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in immunodeficiency virus (HIV)-positive and highrisk HIV-negative women. *Human J Infect Dis.* 2001;183(3):383-91.
- Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(1):187-200.
- Palefsky JM. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009;4(1):52-6.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370(9590):890-907.
- McCredie MRE, Sharples KJ, Paulo C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):425-34.
- Burd EM, Dean, CL. Human Papillomavirus. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4).
- Meites E, Gee J, Unger E, Markowitz L. Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 11: Human Papillomavirus, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-11-human-papillomavirus.html>.

23. Scarth JK, Patterson MR, Morgan EL, Macdonald A. The human papillomavirus oncoproteins: a review of the host pathways targeted on the road to transformation. *J Gen Virol.* 2021;102(3):001540.
24. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Luff RD, *et al*; Members of the LAST Project Work Groups. 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. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(1):76-115.
25. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(7):1626-36.
26. Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;18(2):198-206.
27. Medina-Laabes DT, Suarez-Perez EL, Guiot HM, Muñoz C, Colón-López V, Tirado-Gómez M, *et al*. Human papillomavirus correlates with histologic anal high-grade squamous intraepithelial lesions in hispanics with HIV. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22(4):320-5.
28. Hildebrand JA, Fischbeck AJ, Hundsdoerfer B, Clanner-Engelshofen BM, Marsela E, Wollenberg A, *et al*. Retrospective analysis of alpha-human papillomavirus (HPV) types in tissue samples from anogenital dysplasias – introduction of the RICH (Risk of HPV-related Carcinoma in HIV+/- patients) score. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;34(2):377-84.
29. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, *et al*. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):1026-34.
30. Machalek DA, Poyten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, *et al*. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):487-500.
31. Sendagorta E, Herranz P, Guadalajara H, Bernardino JI, Viguier JM, Beato MJ, *et al*. Prevalence of abnormal anal cytology and high-grade squamous intraepithelial lesions among a cohort of HIV-infected men who have sex with men. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(4):475-81.
32. Schofield AM, Sadler L, Nelson L, Gittins M, Desai M, Sargent A, *et al*. A prospective study of anal cancer screening in HIV-positive and negative MSM. *AIDS.* 2016;30(9):1375-83.
33. Boldrini NAT, Volpini LPB, Freitas LB, Musso C, Vargas PRM, Spano LC, *et al*. Anal HPV infection and correlates in HIV-infected patients attending a Sexually Transmitted Infection clinic in Brazil. *PLoS One.* 2018;13(7):1-14.
34. Faber MT, Frederiksen K, Palefsky JM, Kjaer SK. Risk of anal cancer following benign anal disease and anal cancer precursor lesions: a danish nationwide cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(1):185-92.
35. Donà MG, Benevolo M, Latini A, Rollo F, Colafigli M, Frasca M, *et al*. Anal Cytological Lesions and HPV Infection in Individuals at Increased Risk for Anal Cancer. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(7):461-70.
36. Stier EA, Sebring MC, Mendez AE, Ba FS, Trimble DD, Chiao EY. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV related disorders in women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):278-309.
37. Heard I, Etienney I, Potard V, Poizot-Martin I, Moore C, Lesage A-C, *et al*. High Prevalence of Anal Human Papillomavirus – Associated Cancer Precursors in a Contemporary Cohort of Asymptomatic HIV-Infected Women. *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1559-68.
38. Stier EA, Lensing SY, Darragh TM, Deshmukh AA, Einstein MH, Palefsky JM, *et al*. Prevalence of and Risk Factors for Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women Living with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis.* 2019;70(8):1701-7.
39. Duan R, Zhang H, Wu A, Li C, Li L, Xu X, *et al*. Prevalence and risk factors for anogenital HPV infection and neoplasia among women living with HIV in China. *Sex Transm Infect.* 2022;98(4):247-54.
40. Gandra S, Azar A, Wessolossky M. Anal high-risk human papillomavirus infection and high-grade anal intraepithelial neoplasia detected in women and heterosexual men infected with human immunodeficiency virus. *HIV AIDS (Auckl).* 2015;7:29-34.
41. Chin-Hong PV, Reid GE. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):1-15.
42. Larsen HK, Haedersdal M, Thomsen LT, Hertzum-Larsen R, Lok TT, Bonde J, *et al*. Risk of anal high-grade squamous intraepithelial lesions among renal transplant recipients compared with immunocompetent controls. *Clin Infect Dis.* 2021;73(1):21-9.
43. Brickman C, Palefsky JM. Human Papillomavirus in the HIV-Infected Host: Epidemiology and Pathogenesis in the Antiretroviral Era. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12(1):6-15.
44. Chinyowa S, Palefsky JM, Chirenje ZM, Makunike-Mutasa R, Munjoma M, Muguti GI. Anal human papillomavirus infection in HIV-positive men and women at two opportunistic infections clinics in Harare, Zimbabwe. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1260.
45. Machalek DA, Jin F, Poyten IM, Hillman RJ, Templeton DJ, Law C, *et al*. Prevalence and risk factors associated with high-grade anal squamous intraepithelial lesions (HSIL)-AIN2 and HSIL-AIN3 in homosexual men. *Papillomavirus Res.* 2016;2:97-105.
46. Melo VH, Guimaraes MDC, Rocha GM, Araujo ACL, Carmo RA, Grinsztejn B, *et al*. Prevalence and risk factors associated with anal intraepithelial neoplasia among HIV-positive men in Brazil. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(2):128-35.
47. Lammé J, Pattaratornkosohn T, Mercado-Abadie J, Alkhas A, Robinson A, Lanneau G. Concurrent anal Human Papillomavirus and abnormal anal cytology in women with

- known cervical dysplasia. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):242-8.
48. Donaire C, Reillo M, Martínez-Escoriza JC, López-Fernández JA. Anal study in immunocompetent women with human papillomavirus related lower genital tract pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;211:15-20.
49. Heráclio SA, Souza ASR, Silveira RK, Torres LC, Nunes MJG, Amorim MMR. Anal prevalence of HPV in women with pre-malignant lesion or cancer in the cervix and anal canal simultaneously: cross-sectional study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;147(2):225-32.
50. Wohlmuth C, Ghorab Z, Shier M, Tinmouth J, Salit IE, Covens A, et al. Cytology-Based Screening for Anal Intraepithelial Neoplasia in Women With a History of Cervical Intraepithelial Neoplasia or Cancer. *Cancer Cytopathol.* 2020;129(2):140-7.
51. Lopez-Cavanillas B, Benitez CG, Serrano M, Sendagorta E, Hernandez A, Bartha JL. Analysis of the prevalence of human papillomavirus and abnormal anal cytology in women at risk. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(7):1139-44.
52. Eleutério Jr J, Surimá W, Lima MAT, Bezerra JVS, Eleutério RMN. Liquid-based cytology and HPV DNA test in anal specimens from women with cervical câncer. *Diagn Cytopathol.* 2022;50(3):99-104.
53. Lin C, Slama J, Gonzalez P, Goodman MT, Xia N, Kreimer AR, et al. Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):880-91.
54. Ebisch RMF, Rutten DWE, IntHout J, Melchers WJ, Massuger LFAG, Bulten J, et al. Long-lasting increased risk of human papillomavirus-related carcinomas and premalignancies after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A population-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2542-50.
55. Loopik DL, Ebisch RM, IntHout J, Melchers WJ, Massuger LF, Bekkers RL, et al. The relative risk of noncervical high-risk human papillomavirus-related (pre)malignancies after recurrent cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A population-based study. *Int J Cancer.* 2020;147(3):897-900.
56. Bertoli HK, Thomsen LT, Iftner T, Dehlendorff C, Kjaer SK. Risk of vulvar, vaginal and anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer according to cervical human papillomavirus (HPV) status: A population-based prospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2020;157(2):456-62.
57. Gilbert DC, Wakeham K, Langley RE, Vale CL. Increased risk of second cancers at sites associated with HPV after a prior HPV-associated malignancy, a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2019;120(2):256-68.
58. Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, Salanti G, Efthimiou O, Raftis N, et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol.* 2020;31(2):213-27.
59. Bull-Henry K, Morris B, Buchwald UK. The importance of anal cancer screening and high-resolution anoscopy to gastroenterology practice. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(5):393-401.
60. Peder LD, Silva CM, Boeira VL, Plewka J, Turkiewicz M, Consolato MELC, et al. Association between Human Papillomavirus and Non-cervical Genital Cancers in Brazil: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(9):2359-71.
61. Wieland U, Kreuter A, Pfister H. Human Papillomavirus and Immunosuppression. *Curr Probl Dermatol.* 2014;45:154-65.
62. Associação Hospitalar Moinhos de Vento. Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil): Resultados preliminares. 2019; [acesso em 2020 Dez 19]. Disponível em: http://www.iepmoinhos.com.br/pesquisa/downloads/LIVRO-POP_Brasil_Resultados_Preliminares.pdf.
63. Robison K, Cronin B, Bregar A, Luis C, DiSilvestro P, Schechter S, et al. Anal cytology and Human Papillomavirus genotyping in women with a history of lower genital tract neoplasia compared with low-risk women. *Obstet Gynecol.* 2015;126(6):294-300.
64. Bregar AJ, Cronin B, Luis C, DiSilvestro P, Schechter S, Pisharodi L, et al. Anal and cervical high-risk human papillomavirus genotyping in women with and without genital neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22(2):115-9.
65. Braga EA, Lopes Filho GJ, Saad SS. Argon plasma versus electrofulguration in the treatment of anal and perianal condylomata acuminata in patients with acquired immunodeficiency virus. *Acta Cir Bras.* 2017 Jun;32(6):482-90.

