

# OS AGENTES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS E O CÂNCER ANORRETAL

SIDNEY ROBERTO NADAL - TSBCP  
CARMEN RUTH MANZIONE - TSBCP

---

NADAL SR; MANZIONE CR. Os Agentes Sexualmente Transmissíveis e o Câncer Anorretal. *Rev bras Coloproct*, 2004; 24(3):274-277.

---

Os agentes sexualmente transmissíveis estão associados a doenças que provocam lesões em todos os órgãos e sistemas do organismo humano, desde o nascimento até a morte. Não bastasse isso, as pesquisas mais recentes sugerem participação viral na gênese em 15% dos neoplasmas malignos de diferentes estruturas orgânicas.<sup>1</sup> Destes, 80% correspondem aos carcinomas da cérvix uterina e hepatocarcinomas.<sup>1</sup> São por demais conhecidas as associações entre o Papilomavirus humano (HPV) e o carcinoma cervical,<sup>2</sup> o vírus da hepatite B e o hepatocarcinoma,<sup>3,4</sup> o vírus do linfoma de células T humano (HTLV) com a doença referida,<sup>5</sup> o vírus de Epstein Barr (EBV) e o linfoma não-Hodgkin.<sup>6,7</sup> Especificamente na área de Coloproctologia, temos o carcinoma espinocelular (CEC) associado ao HPV,<sup>8</sup> o sarcoma de Kaposi associado ao herpes vírus tipo 8 (HHV-8/SK)<sup>9,10</sup> e o linfoma não-Hodgkin associado ao EBV. Todos esses vírus podem ser adquiridos por contato sexual. Entretanto, não há evidência de que as bactérias tenham poder oncogênico, exceto por relatos sobre a presença de anticorpos séricos para *Chlamydia trachomatis* em portadores de carcinoma espinocelular do colo uterino.<sup>11</sup>

Seria muito simplório pensar numa associação linear entre os vírus e o aparecimento de tumores. Na verdade, existem fatores endógenos, exógenos, além do fator viral, agindo sobre o genoma do hospedeiro, modificando-o e inibindo a ação dos genes supressores de tumor, propiciando o surgimento de tecido neoplásico.

Entre os fatores endógenos, encontramos as alterações cromossômicas dos tumores colorretais; alterações hormonais, como aumento do estrógeno e androsterona na fase pré-menopausa para o carcinoma

de mama,<sup>12</sup> embora haja dúvidas em relação ao da cérvix;<sup>13,14</sup> afecções anorretais associadas, como as fístulas anais e os processos inflamatórios crônicos<sup>15,16</sup> que, acelerando a divisão celular, podem provocar neoplasias; e os fatores locais e sistêmicos da imunodepressão.<sup>17</sup>

Entre os fatores exógenos, podemos citar as causas ambientais, como as radiações químicas e físicas,<sup>18</sup> bem estudadas pelas áreas de dermatologia e hematologia;<sup>19</sup> o tabagismo, associado ao surgimento dos tumores da via respiratória;<sup>20</sup> fatores sócio-econômicos relacionados ao pouco conhecimento sobre a aquisição de doenças que acometem a região anorretal, seu diagnóstico, tratamento e evolução; a promiscuidade sexual que propicia aquisição de várias doenças anorretais;<sup>21</sup> fatores alimentares, principalmente alimentos industrializados que necessitam de substâncias anti-oxidantes, estabilizadores, conservantes e corantes, sendo que sabidamente alguns possuem potencial oncogênico, como carboidratos policíclicos aromáticos e aminas heterocíclicas,<sup>22</sup> anilinas e aflotoxinas;<sup>23</sup> e as infecções virais associadas, objeto desse relato.

Há forte suspeita de associação entre o HPV e o carcinoma anal de células escamosas, correlação bem estabelecida para o carcinoma do colo uterino. Talvez o pequeno número de casos de câncer do ânus tenha impedido que os estudos avancem tão rapidamente quanto aqueles realizados para a doença cervical. Entretanto, podemos apontar algumas semelhanças entre ambos. Os principais seriam a presença de epitélio de transição em torno da linha pectínea, tal como na cérvix uterina, local de maior ocorrência dos carcinomas cervicais<sup>24</sup> e o encontro

dos mesmos tipos de HPV nas regiões genital e anal. Todavia, mulheres com HPV em ambas as regiões desenvolvem carcinoma cervical em maior porcentagem que no ânus,<sup>25</sup> provavelmente pelos fatores locais de defesa imunológica.

O HPV necessita de solução de continuidade para penetrar no epitélio, pelo qual tem tropismo, dirige-se para as células da camada basal, nas quais seu genoma penetra. Lá, pode permanecer em estado latente, ou replicar, contaminando outras células e interrompendo o processo de apoptose, ascender o epitélio e provocar lesões subclínicas, só vistas com ajuda de lentes de aumento, e clínicas, que são os condilomas acuminados.<sup>26</sup> Histologicamente, a célula típica é o coilócito, que tem o núcleo aumentado e circundado por halo claro. As neoplasias intraepiteliais anais de baixo grau de malignização (NIAb) correspondem à presença de células modificadas no terço inferior do epitélio, enquanto as de alto grau (NIAa) tomam os dois terços inferiores ou todo o epitélio.<sup>27</sup> Há dúvidas sobre a progressão para carcinoma invasor. Sabe-se que a NIAb pode evoluir para NIAa e que a imunodepressão, o tipo oncogênico do HPV e o homossexualismo promíscuo seriam os fatores de progressão conhecidos.<sup>28</sup> Quanto ao tipo viral, sabemos que há tipos oncogênicos e não-oncogênicos. Entre os primeiros, os HPV 16 e 18 são os mais freqüentes e são associados aos carcinomas “in situ” e invasor, enquanto que os HPV 6 e 11, considerados não oncogênicos, provocam condilomas e NIAb.<sup>29</sup> Entretanto, em doentes HIV-positivos observamos que mesmo os tipos não-oncogênicos foram responsáveis pelo aparecimento de carcinoma “in situ” (NIAa), revelando que talvez a imunodepressão seja mais importante que o tipo viral na gênese dessas lesões.<sup>28</sup>

Em estudo recente, Byars et al.<sup>8</sup> encontraram o DNA do HPV em 12,2% das neoplasias anais, todas “in situ”, e 3,5% de lesões “in situ” (NIAa) em portadores de lesões anais provocadas pelo HPV. Entre nossos casos, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, de São Paulo, apenas observamos um carcinoma invasor em 1253 portadores de condilomas acuminados perianais, num total de 0,07%. Até o ano de 1996, antes da aprovação dos inibidores de protease para tratamento da AIDS, tínhamos 26,4% de NIAa e posteriormente a essa data, a incidência diminuiu para 3,6%, mostrando a importância da imunidade sistêmica na gênese dessas lesões. Além do HPV, tem sido relatada a associação do Herpes virus tipo 2 na gênese do câncer cervical.<sup>2</sup> Ocorreria o mesmo para o CEC anal?

Avaliando a literatura, observamos a existência de alguns fatores de risco para o aparecimento do câncer: a imunodepressão provocada pelo HIV, associação com infecção pelo HPV, a presença dos linfócitos T CD4+ abaixo de 100/mm<sup>3</sup>, a carga viral HIV elevada, que sugere tratamento ineficaz ou ausente e denota imunodepressão iminente, e a presença de displasias.<sup>30</sup> E na presença de câncer, o prognóstico será pior nos doentes imunodeprimidos, nos quais há aumento da incidência de metástases linfonodais e da freqüência de recidivas, diminuição do tempo de sobrevivência<sup>30,33</sup> e da resposta à radio e quimioterapia.<sup>32</sup> Estatísticas mais recentes revelaram incidência de 60% e 17% de linfonodos comprometidos; 75% e 6% de recidivas; 62% e 85% de respostas à radio e quimioterapia; 80% e 30% de toxicidade do esquema adjuvante, e 1,4 e 5,3 anos de sobrevivência, respectivamente, em imunodeprimidos e competentes.<sup>30,32,33</sup> Entretanto, há melhora do prognóstico<sup>31</sup> e redução do número de displasias<sup>34</sup> com o uso de coquetel de drogas antirretrovirais, embora outros autores tenham observado pouco efeito sobre a ação do HPV nos primeiros seis meses de uso.<sup>35</sup>

Sobre o sarcoma de Kaposi, ocorreu redução da incidência após a introdução do coquetel no arsenal de drogas antirretrovirais, que além de proporcionar diminuição das lesões já existentes, proporciona melhora do prognóstico e aumento do tempo de sobrevivência.<sup>6,36</sup>

Quanto aos Linfomas Não-Hodgkin sabe-se que 3% desse tipo de tumor no tubo digestivo ocorrem no anorreto em doentes imunocompetentes e que a incidência aumenta para 26% nos HIV-positivos. Geralmente são tumores de células B, de alto grau, imunoblásticos e polimorfos e a presença de EBV é detectada em quase a totalidade dos doentes HIV-positivos e em quase nenhum dos soronegativos.<sup>37,38</sup>

Acreditamos que a gênese do câncer anorretal esteja no tripé formado pelo fator viral e pelas imunidades local e sistêmica. A pergunta que fazemos é porque mulheres com lesões pelo HPV na cérvix uterina e na região perianal desenvolvem mais tumores cervicais? Seria a defesa imunológica mais efetiva na região anorretal?

Algumas medidas preventivas podem ser tomadas para evitar o câncer anorretal. Programas de orientação sexual explicariam o que são, como se contraem, como tratar e quais os riscos das DST. Devemos tratar as causas de imunodepressão, pois sabemos que doentes imunocompetentes têm menor risco de desenvolver câncer. As vacinas antivirais, várias atualmente em teste, podem diminuir a incidência de neoplasias, a exemplo da vacina contra

o vírus da hepatite B e a diminuição dos hepatocarcinomas. Para pessoas já contaminadas, o rastreamento dos contactantes é importante para tratamento e para evitar disseminação da doença. E o seguimento dos

infectados, impedindo o desenvolvimento de tumor, usando seguimento efetivo, impedindo o aparecimento de lesões pré-neoplásicas ou tratando-as antes que invadam.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- zur Hausen H. Viruses in human cancers. **Science** 1991;254:1167-73.
- Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Castellsague X, Meijer CJ, Van den Brule AJ, Franceschi S, Ashley R & International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1604-13.
- Higashi Y, Tada S, Miyase S, Hirota K, Imamura H, Kamio T & Suko H. Correlation of clinical characteristics with detection of hepatitis B virus X gene in liver tissue in HBsAg-negative, and HCV-negative hepatocellular carcinoma patients. **Liver** 2002;22:374-9.
- Kato Y, Nakata K, Omagari K, Furukawa R, Kusumoto Y, Mori I, Tajima H, Tanioka H, Yano M & Nagataki S. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in Japan. Analysis of infectious hepatitis viruses. **Cancer** 1994;74:2234-8.
- Mahieux R & Gessain A. HTLV-1 and associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Rev Clin Exp Hematol* 2003;7:336-61.
- Dezube BJ, Zambela M, Sage DR, Wang JF & Fingerroth JD. Characterization of Kaposi sarcoma-associated herpes virus/human herpes virus-8 infection of human vascular endothelial cells: early events. **Blood** 2002;100:888-96.
- Gaidano G, Pastore C, Gloghini A, Cusini M, Nomdedeu J, Volpe G, Capello D, Vaccher E, Bordes R, Tirelli U, Saglio G & Carbone A. Distribution of human herpes virus-8 sequences throughout the spectrum of AIDS-related neoplasia. **AIDS** 1996;10:941-9.
- Byars RW, Poole GV & Barber WH. Anal carcinoma arising from condyloma acuminata. **Am Surg** 2001;67:469-72.
- Kedes DH, Operskalski E, Busch M, Kohn R, Flood J & Ganem D. The seroepidemiology of human herpes virus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpes virus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. **Nat Med** 1996;2:918-24.
- Tappeo JW, Conant MA, Wolfe SF & Berger TG. Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. **J Am Acad Dermatol** 1993;28:371-95.
- Smith JS, Bosetti C, Munoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, Meijer CJ, Van Den Brule AJ, Franceschi S & Peeling RW. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. **Int J Cancer** 2004;111:431-9.
- Yu H, Shu XO, Shi R, Dai Q, Jin F, Gao YT, Li BD & Zheng W. Plasma sex steroid hormones and breast cancer risk in Chinese women. **Int J Cancer** 2003;105:92-7.
- Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, Angstrom T & Dillner J. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. **Br J Cancer** 2000;82:1332-8.
- Shields TS, Falk RT, Herrero R, Schiffman M, Weiss NS, Bratti C, Rodriguez AC, Sherman ME, Burk RD & Hildesheim A. A case-control study of endogenous hormones and cervical cancer. **Br J Cancer** 2004;90:146-52.
- Cosman BC, O'Grady TC & Pekarske S. Verrucous carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. **Int J Colorectal Dis** 2000;15:342-6.
- Schaffzin DM, Stahl TJ & Smith LE. Perianal mucinous adenocarcinoma: unusual case presentations and review of the literature. **Am Surg** 2003;69:166-9.
- Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S, Costagliola D, Salmon D, Chene G & Morlat P. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. **Cancer** 2004;101:317-24.
- Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Demidchik EP, Ito M, LiVolsi V, Lushnikov E, Rosai J, Sidorov Y, Tronko MD, Tsyb AF, Vowler SL & Thomas GA. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness. **Br J Cancer** 2004;90:2219-24.
- Aslan G, Terzioglu A, Tuncali D & Bingul F. Consequences of radiation accidents. **Ann Plast Surg** 2004;52:325-8.
- Zhong L, Goldberg MS, Parent ME & Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. **Lung Cancer** 2000;27:3-18.
- Nadal SR & Manzione CR. Identificação dos grupos de risco para as doenças sexualmente transmitidas. **Rev bras Coloproct** 2003;23:128-129.
- Snyderwine EG. Diet and mammary gland carcinogenesis. **Recent Results Cancer Res** 1998;152:3-10.
- Oliveira CAF & Germano PM. Aflatoxinas: conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etiologia do câncer hepático celular. **Rev Saúde Pública** 1997; 31:417-24.
- Fenger C. Anal canal tumors and their precursors. In: Rosen PP, Fechner RE eds. Pathology annual. 1988, part I, Norwalk CT. **Apleton and Lange**, 1988; pp. 45-66.

25. Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K & Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. **Lancet** 1992;340:1271-3.
26. Mindel A & Carmody C. Anal and perianal lesions in adults. In, Gross GE, Barrasso R. Human papilloma virus infection: a clinical atlas. Ullstein Mosby GmbH & Co. KG, Berlin?Wiesbaden, 1997, pp.389-94.
27. Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK, Kuypers J, Daling JR, Hawes SE, Goldbaum GM, Sayer J, Hurt C & Dunphy C. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. **AIDS**,1995;9:1255-62.
28. Manzione CR, Nadal SR & Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV-positive patients. **Dis Colon Rectum** 2003;46:1358-1365.
29. Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Lamborn K & Hollander H. Natural history of anal cytologic abnormalities and papillomavirus infection among homosexual men with group IV HIV disease. **J AIDS**, 1992;5:1258-65.
30. Kim JH, Sarani B, Orkin BA, Young HA, White J, Tannebaum I, Stein S & Bennett B. HIV-positive patients with anal carcinoma have poorer treatment tolerance and outcome than HIV-negative patients. **Dis Colon Rectum**. 2001;44:1496-502.
31. Place RJ, Huber PJ & Simmang CL. Anorectal lymphoma and AIDS: an outcome analysis. **J Surg Oncol** 2000;73:1-4.
32. Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F, Marmuse JP, Cremieux AC, Carbon C, Henin D, Lehy T, & Mignon M. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. **Gastroenterology** 2001;120:857-66.
33. Vatra B, Sobhani I, Aparicio T, Girard PM, Puy Montbrun TD, Housset M, Baillet F, Hecht F, Chossidow D & Soule JC. Anal canal squamous-cell carcinomas in HIV positive patients: clinical features, treatments and prognosis. **Gastroenterol Clin Biol** 2002; 26:150-6.
34. Martin F & Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. **Sex Transm Infect** 2001;77:327-31.
35. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Bonner H, Jay N, Berry JM & Darragh TM. Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal human papillomavirus infection. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2001;28:422-8.
36. Baiocchi OC, Colleoni GW, Navajas EV, Duarte LC, Alves AC, Andrade AL, Kerbaux J & Oliveira JS. Impact of highly active antiretroviral therapy in the treatment of HIV-infected patients with systemic non-Hodgkin's lymphoma. **Acta Oncol** 2002; 41:192-6.
37. Ioachim HL, Antonescu C, Giancotti F, Dorsett B & Weinstein MA. EBV-associated anorectal lymphomas in patients with acquired immune deficiency syndrome. **Am J Surg Pathol** 1997;21:997-1006.
38. Grulich AE, Li Y, McDonald A, Correll PK, Law MG & Kaldor JM. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. **AIDS** 2002;16:1155-61.

**Endereço para Correspondência:**

Sidney Roberto Nadal  
Rua Dr. Virgílio de Carvalho Pinto, 381 / 23  
05415-030 São Paulo - SP  
Fone/Fax: 0 xx 112238099 / 33374282  
E-mail: srnadal@terra.com.br