

O IMPACTO DA COINFECÇÃO DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO CÂNCER ANAL

¹Ana Victória Mota Lima; ²Raimundo Azevedo Vilarouca Neto; ³Luana Tífany Lima Silva.

¹Pós-graduanda em Oncologia e Hematologia pela Universidade Unileya; ² Pós-graduando em Farmacologia Clínica Baseada em Evidências pelo Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ); ³Biomédica pelo Centro Universitário Doutor Leão Sampaio (UNILEÃO)

Área temática: Biomedicina e Inovação em Pesquisa

Modalidade: Pôster- Simples

E-mail do autor: anavitoria15@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A incidência de mortalidade por Câncer Anal (CA) aumenta desde a década de 1980, especificadamente quando se trata do Carcinoma de Células Escamosas (CCE). A neoplasia anal se inicia quando a zona de transformação começa a se proliferar, sofrendo modificações no seu epitélio. Os principais fatores de riscos associados ao CA são a exposição ao Papilomavírus Humano (HPV), imunossupressão relacionada ao Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

OBJETIVO: Considerando o rápido avanço científico na área de virologia e a necessidade de atualização dos profissionais de saúde, o presente trabalho, procurou por meio de uma revisão de literatura discutir o impacto da coinfecção do HIV e HPV no câncer anal. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão de literatura com abordagem descritiva e qualitativa. Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, com recorte temporal entre os anos de 2017 a 2022. Foram estabelecidos como critérios de exclusão: artigos repetidos, que não abordaram a temática do trabalho e que não corresponderam ao recorte temporal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: A infecção por HIV aumenta a contaminação por HPV por causa da imunodepressão, contribuindo para o aumento do desenvolvimento de tumores associados ao HPV/HIV. Desta forma, pacientes com histórico de tratamento inadequado de HIV têm maiores chances de HPV persistente, contribuindo com o crescimento da neoplasia anal. **CONCLUSÃO:** Portanto, os incentivos públicos que trabalhem prevenção e educação, principalmente focando nos benefícios do uso de preservativo sexual, vacinação contra HPV e uso correto de fármacos antirretrovirais poderiam diminuir tais agravos.

Palavras-chave: HIV; Neoplasia do Ânus; Papilomavírus Humano.

1 INTRODUÇÃO

Os papilomavírus (PVs) fazem parte de uma família de vírus de Ácido Desoxirribonucleico/*Desoxiribonucleic Acid* (DNA) fita dupla que estão ligados à origem de várias neoplasias benignas e malignas, especificamente em epitélios cutâneos e mucosos. O *Human*

Papillomavirus (HPV) é um grupo de vírus PVs e está associado com tumor no canal anal, presente em homens e mulheres (ASSARZADEGAN; BROOKS; VOLTAGGIO, 2022; SKUBIC et al., 2021).

O HPV torna-se uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) prevalente, e a grande maioria das pessoas a adquirem ao longo da vida. Nas mulheres, essa IST está associada ao câncer de vulva, colo do útero, canal vaginal, e nos homens, ao câncer de pênis (JAMAL et al., 2020; ZAYATS et al., 2022).

Existem mais de 100 tipos de HPV, e destes, os tipos 16 e 18 estão relacionados a aproximadamente 90% de todos os cânceres associados ao vírus (INCA, 2022). A principal forma de prevenção contra esse microrganismo é a vacina, mas a maioria das pessoas apresenta o cartão de vacina desatualizado, tornando esse mecanismo um meio de prevenção ineficaz para pessoas com maiores idades que não tomaram a vacinação (MCGOVERN; FULLER; BURRIS, 2021).

O *Human Immunodeficiency Virus* 1 (HIV-1) é uma espécie de vírus da família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Lentivirus*. Sua transmissão é horizontal e vertical entre mamíferos e a manifestação clínica se dá pela imunodeficiência, artrite e alterações neurológicas, além de casos assintomáticos (ICTV, 2022).

Pacientes com infecção pelo HIV-1 têm um maior risco em lesões precursoras de neoplasia anal (GOSENS et al., 2021). Fatores de risco associado ao HPV são pessoas com menos de 30 anos de idade, atividade sexual antes dos 18 anos de idade, múltiplos parceiros e infecção por HIV (POSADA et al., 2020; POWER FOLEY et al., 2020).

As mulheres soropositivas para HIV têm maior chance de ter infecção pelo HPV, devido a modificação que o HIV proporciona na patogênese do HPV, além de induzir no processo de carcinogênese anal (STELZLE et al., 2020; LIU et al., 2018).

A incidência de mortalidade por Câncer Anal (CA) aumenta desde a década de 1980, especificadamente quando se trata do Carcinoma de Células Escamosas (CCE) (MCGOVERN, FULLER, BURRIS, 2021). A neoplasia anal se inicia quando a zona de transformação começa a se proliferar, adquirindo modificações no seu epitélio. Osazuwa-Perters et al. (2021) descreveram que os tumores associados ao HPV são responsáveis por 9% das mortes nos Estados Unidos.

Os principais fatores de riscos associados ao CA são a exposição ao HPV, imunossupressão relacionada ao HIV, distúrbios hematológicos e tabagismo (JIN; POYNTEN; GRULICH, 2020). O

principal sintoma é o sangramento retal, seguido de dor no ânus e incômodo anal. Para o diagnóstico, necessita-se de um conjunto de exames como o exame clínico, anoscopia e biópsia (PESSIA et al., 2020). Deste modo, a terapêutica padrão para CA é a radioterapia com 5-fluorouracil infusional e mitomicina (VALVO et al., 2019).

Considerando o rápido avanço científico na área de virologia e a necessidade de atualização dos profissionais de saúde, o presente trabalho, procurou por meio de uma revisão de literatura discutir o impacto da coinfeção do HIV e HPV no câncer anal.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura com abordagem descritiva e qualitativa. Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, com recorte temporal entre os anos de 2017 a 2022. Foram estabelecidos como critérios de exclusão: artigos repetidos, que não abordaram a temática do trabalho e que não corresponderam ao recorte temporal.

Foram utilizadas as plataformas de pesquisa Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Elsevier *ScienceDirect*, PubMed. Foram aplicados os descritores “Papilomavírus Humano”, "Neoplasia do Ânus" e "HIV" com o auxílio do operador booleano AND para realizar cruzamentos de pesquisa entre esses termos. Para fins de pesquisa, as palavras-chave deveriam constar no título e/ou resumo do estudo.

Estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão e dada a pesquisa, foram eliminados os trabalhos que não correspondiam ao exposto. Ao final, após a leitura dos resumos, o presente trabalho conta com informações extraídas de 26 estudos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de conversão das células infectadas por HPV para células cancerígenas envolve vários estágios. O principal foco destes vírus são as células basais em divisão na zona de transformação, situadas dentro da mucosa colunar retal distal. A proliferação celular, a imortalização celular e a transformação maligna são resultados das oncoproteínas virais E6 e E7 (JIN, J. 2018).

Dentro da família *Papillomaviridae*, subfamília *Filopapillomavirinae*, gênero *Alphapapillomavirus*, há a espécie *Alphapapillomavirus* 9, com destaque para a cepa *Human Papillomavirus* 16 (HPV16), e a espécie *Alphapapillomavirus* 7, cuja relevância clínica aponta a cepa *Human Papillomavirus* 18 (HPV18) (ICTV, 2022).

Em seu estudo, Krzowska-Firych et al. (2019) evidenciaram que, primeiramente, o genoma viral é replicado 100 vezes junto aos componentes virais essenciais E1 e E2. Quando a oncoproteína viral E7 inativa a Proteína Retinoblastoma (Rb) das células do hospedeiro, ativam os fatores de transcrição, desencadeando a expressão de proteínas vitais para a replicação do DNA. A E6 e E7 proporcionam mudanças estruturais na mucosa. Desta forma, o estudo dirigido por Boda et al. (2018) indicou que os HPV-16 e 18 causam processo inflamatório complexo, originando cânceres anais de origem espinocelular.

Não obstante, Lekoane et al. (2020) apresentaram, em seu estudo, que a infecção por HIV aumenta a contaminação por HPV por causa da imunodepressão, contribuindo para o aumento do desenvolvimento de tumores associados ao HPV/HIV. Além disso, Marima et al. (2021) descreveram que a coinfecção HIV/HPV promove processos aberrantes de *splicing* no hospedeiro, auxiliando na progressão do câncer.

O *Splicing* Alternativo (SA) é um processo fisiológico crucial que auxilia na diversidade proteica. Inicialmente, os transcritos de RNA mensageiro (RNAm) dão origem às formas diversas das proteínas, sendo assim, o mesmo gene possui funções iguais ou contrárias. O SA é regulado através de um complexo de proteínas reguladoras, como ribonucleoproteínas nucleares e ribonucleoproteínas nucleares heterogêneas, mas em situação de alteração, podem auxiliar no desenvolvimento de tumores, bem como o SA de E6 e E7, que têm forte relação com cânceres de HPV de alto risco (DONG et al., 2019; KIM et al., 2017; MOLE et al., 2020; OLMEDO-NIEVA et al., 2018).

No estudo realizado por Ridelli et al. (2022), demonstrou-se que o HPV foi detectado em 23% dos participantes com HIV e 8 dos participantes tinham a contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 200 células/ μ L, o que contribuiu para a permanência do HPV no organismo. Desta maneira, pacientes com histórico de tratamento inadequado de HIV têm maiores chances de HPV persistente, contribuindo na neoplasia anal.

4 CONCLUSÃO

Portanto a coinfeção do vírus HIV e HPV ainda é um agravante para os casos de câncer anal. Incentivos públicos que trabalhem prevenção e educação, principalmente focando nos benefícios do uso de preservativo sexual, vacinação contra HPV e uso correto de fármacos antirretrovirais poderiam diminuir tais agravos.

REFERÊNCIAS

- ASSARZADEGAN, N.; BROOKS, E.; VOLTAGGIO, L. HPV-driven anal neoplasia: review and recent developments. **Pathology**, v. 54, n. 2, p. 184, 2022.
- BODA, D. et al. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues. **International journal of oncology**, v. 52, n. 3, p. 637, 2018.
- DONG, M. et al. Long non-coding RNA MIR205HG regulates KRT17 and tumor processes in cervical cancer via interaction with SRSF1. **Experimental and molecular pathology**, v. 111, n. 1, p. 104322, 2019.
- GOSENS, K. C. M. et al. HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ MSM. **AIDS (London, England)**, v. 35, n. 11, p. 1753, 2021.
- INCA, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **HPV e outras infecções**. Disponível em:<<https://www.inca.gov.br/hpv-e-outras-infeccoes>>. Acesso em: 30 de junho de 2022.
- ICTV, INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES: ICTV.
- Alphapapillomavirus**. Disponível em:
<<https://ictv.global/report/chapter/papillomaviridae/papillomaviridae/alphapapillomavirus>>. Acesso em: 02 de setembro de 2022.
- ICTV, INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES: ICTV. **Lentivirus**. Disponível em: <<https://ictv.global/report/chapter/retroviridae/retroviridae/lentivirus>>. Acesso em: 02 de setembro de 2022.
- JAMAL, A. et al. Human Papillomavirus, MicroRNA and their Role in Cervical Cancer Progression, Diagnosis and Treatment Response: A Comprehensive Review. **Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS**, v. 23, n. 8, p. 977, 2020.
- JIN, F.; POYNTEN, I. M.; GRULICH, A. E. HIV treatment and anal cancer: emerging clarity. **The Lancet HIV**, v. 7, n. 4, p. e220, 2020.
- JIN, J. HPV infection and cancer. **Jama**, v. 319, n. 10, p. 1058, 2018.
- KIM, Y-J. et al. HNRNPA1, a splicing regulator, is an effective target protein for cervical cancer detection: comparison with conventional tumor markers. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 27, n. 2, p. 1, 2017.
- KRZOWSKA-FIRYCH, J. et al. An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. **Journal of Infection and Public Health**, v. 12, n. 1, p. 1, 2019.
- LEKOANE, K. M. B. et al. The interplay of HIV and human papillomavirus-related cancers in sub-Saharan Africa: scoping review. **Systematic reviews**, v. 9, n. 1, p. 1, 2020.
- LIU, G. et al. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. **Aids**, v. 32, n. 6, p. 795, 2018.

- MARIMA, R. et al. The catastrophic HPV/HIV dual viral oncogenomics in concert with dysregulated alternative splicing in cervical cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, p. 10115, 2021.
- MCGOVERN, J.; FULLER, C.; BURRIS, K. Anal cancer screening and prevention: a review for dermatologists. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 8, p. 1622, 2021.
- MOLE, S. et al. Human papillomavirus type 16 infection activates the host serine arginine protein kinase 1 (SRPK1)–splicing factor axis. **The Journal of General Virology**, v. 101, n. 5, p. 523, 2020.
- OLMEDO-NIEVA, L. et al. The role of E6 spliced isoforms (E6*) in human papillomavirus-induced carcinogenesis. **Viruses**, v. 10, n. 1, p. 45, 2018.
- OSAZUWA-PETERS, N. et al. Differences in Sociodemographic Correlates of Human Papillomavirus-Associated Cancer Survival in the United States. **Cancer Control**, v. 28, n. 1, p. 10732748211041894, 2021.
- PESSIA, B. et al. Squamous cell anal cancer: Management and therapeutic options. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 55, n. 1, p. 36, 2020.
- POUSADA, D. H. et al. High-risk human papillomavirus infection and associated factors in the anal canal of HIV-positive patients in Medellín, 2017–2018. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, n. 93, p. 1, 2020.
- POWER FOLEY, M. et al. Management of anal intraepithelial neoplasia and anal squamous cell carcinoma at a tertiary referral centre with a dedicated infectious diseases unit: an 18-year review. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 35, n. 10, p. 1855, 2020.
- RIDDELL, I. V. J. et al. Oral human papillomavirus prevalence, persistence, and risk-factors in HIV-positive and HIV-negative adults. **Tumour virus research**, v. 13, n. 1, p. 200237, 2022.
- SILVEIRA, P. T. et al. Relação entre o Papilomavírus Humano e o Vírus da Imunodeficiência Humana. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 50194, 2020.
- SKUBIC, L. et al. Molecular and Phylogenetic Characterization of Novel Papillomaviruses Isolated from Oral and Anogenital Neoplasms of Japanese Macaques (*Macaca fuscata*). **Viruses**, v. 13, n. 4, p. 630, 2021.
- STELZLE, D. et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. **The Lancet Global Health**, v. 9, n. 2, p. e161, 2021.
- VALVO, F. et al. Cancer of the anal region. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 135, n. 1, p. 115-127, 2019.