

O papel de infecções microbiológicas na etiologia do câncer colorretal: uma revisão integrativa

Eduardo Cerchi Barbosa¹, Bruna Vieira Castro¹, João Vítor Teixeira Couto¹, Miguel Fernandes Rassi Lopes¹, Sérgio Augusto Dutra da Conceição¹, Luciana Vieira Queiroz Labre²

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: O câncer colorretal (CCR) é uma doença que acomete parte do trato gastrointestinal. O risco para se desenvolver o CCR pode ser herdado, mas como a doença é multifatorial, acredita-se que os fatores ambientais desempenham um papel mais importante do que a hereditariedade. Dessa forma, foi identificado que o CCR também está associado com infecções por patógenos, sobretudo com as infecções sexualmente transmissíveis. O objetivo do estudo é descrever a fisiopatologia do CCR, bem como avaliar se as infecções provocadas pelo Papilomavírus humano (HPV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e *Neisseria gonorrhoeae* (NG) são capazes de promover alterações que possam implicar na carcinogênese do colorretal. Trata-se de uma revisão de literatura, baseada em 32 estudos científicos, publicados no Lilacs, PubMed e SciELO, entre 2005 e 2020. Os principais descritores utilizados foram: “Colorectal Neoplasms”, “Adenocarcinoma”, “Sexually Transmitted Diseases”. A partir destes estudos, foi observado que a maioria dos CCRs são provenientes de pólipos que evoluem para adenomas. Esse processo acontece em decorrência de alterações distintas e cumulativas, sobretudo, em oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo. Após a pesquisa, constatou-se que a infecção pelo HPV é um potencial fator de risco para o CCR, visto que o vírus é capaz de promover alterações suficientes para provocar sua carcinogênese. Além disso, nossas análises não descartam que os portadores de HIV também são um grupo de alto risco para o surgimento da doença, sendo que uma das hipóteses para este acontecimento é a ação da oncoproteína Tat. Já na gonorreia, foi demonstrado que a colite – manifestação comum na doença, pode evoluir de um quadro clínico controlável para o desenvolvimento do CCR, devido a uma resposta patológica dos inflamassomas. Sendo assim, acredita-se que nossas conclusões possam ter um importante significado científico para um melhor entendimento dos fatores de risco associados ao CCR.

Palavras-chave:

Adenocarcinoma.
Doenças sexualmente transmissíveis.
Neoplasias colorretais.

INTRODUÇÃO

O câncer é um transtorno que envolve tanto mudanças genéticas quanto epigenéticas, culminando na ativação de proto-oncogenes e/ou inativação dos genes supressores de tumor. Por conseguinte, essas alterações promovem a migração do câncer para outras estruturas e a perda do controle da divisão celular. As neoplasias de câncer invasivo correspondem a essa forma não controlada de crescimento celular, sendo denominadas de “tumores do tipo maligno”. Atualmente, existem mais de 180 tipos de câncer, cada um com características clínicas e biológicas específicas, sendo o câncer do tipo colorretal um dos mais prevalentes (SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005; PELIZZER et al., 2016).

O câncer colorretal (CCR) é uma doença que acomete o intestino grosso (cólon) e/ou reto. Este tipo de neoplasia ocupa, mundialmente, o terceiro lugar em incidência e o quarto lugar em mortalidade por tumores malignos. No Brasil, estima-se, entre 2018-2019, 36.360 novos casos de CCR, sendo 17.380 em homens e 18.980 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco de 16,83 casos novos a cada 100 mil homens e 17,9 para cada 100 mil mulheres (PACHECO-PÉREZ et al., 2019; SILVA et al., 2020).

A doença surge a partir de alterações genéticas em células normais da mucosa colônica, que evoluem para pólipos adenomatosos. O local mais comum em neoplasias primárias, como adenomas e adenocarcinomas, é o cólon, afetando o segmento distal do reto e sigmóide, seguidos pelo ceco, cólon ascendente e transversal. Ademais, é bem estabelecido na literatura que a incidência de CCR aumenta significativamente após a 5ª década de vida e continua aumentando com o avançar da idade (BENSON, 2007).

Os sintomas iniciais são decorrentes do tipo de tumor e de sua localização e os mais comuns são alteração do hábito intestinal, emagrecimento, dor abdominal, hematoquezia e anemia. A maioria dos cânceres colorretais tem seu desenvolvimento lento e gradual. Entretanto, seu rastreamento precoce, sobretudo em pacientes de risco, é fundamental para um bom prognóstico (PELIZZER et al., 2016; INCA, 2020).

O risco para se desenvolver CCR pode ser herdado, mas como a doença é multifatorial, acredita-se que os fatores ambientais desempenham um papel mais importante do que a hereditariedade. Diferentes estudos mostraram que a obesidade, o consumo de álcool, o tabagismo, uma dieta pobre em fibras e um histórico pessoal de pólipos estão relacionados, enquanto fatores como a atividade física e a manutenção de um peso adequado podem reduzir o risco de desenvolvê-lo. Além disso, foi identificado que o CCR também está associado com infecções por patógenos, sobretudo com as infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) (PICANÇO-JUNIOR et al., 2014; PELIZZER et al., 2016).

Uma considerável parcela dos cânceres humanos está relacionada a uma causa microbiana, contribuindo para a instabilidade genética e levando ao aparecimento de aberrações cromossômicas (DURRÃES; SOUSA, 2010). O Papilomavírus Humano (HPV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e *Neisseria gonorrhoeae* (NG) têm sido associados a vários tipos de câncer, inclusive os colorretais (LÓPEZ, 2019).

O HPV é um vírus epiteliotrópico, que pode infectar as células basais do epitélio escamoso e do epitélio glandular, causando uma variedade de lesões como verrugas, papilomas, lesões intra-epiteliais cervicais e carcinomas. Suspeita-se que o vírus pode infectar a mucosa do cólon e/ou reto por meio de uma infecção perineal ascendente, a partir dos sítios anogenitais (DOORBAR et al., 2015). Dentre os muitos tipos de HPV, 40 possuem grande afinidade pela mucosa anogenital, sendo os tipos 16, 18 e 33 os mais frequentes no CCR (BUYRU; TEZOL; DALAY, 2006; BRAVO; FÉLEZ-SANCHEZ, 2015).

Classificado como um retrovírus, o HIV é caracterizado por danificar o sistema imunológico do corpo ao invadir e destruir, principalmente, as células T auxiliares. Sem terapia, os pacientes HIV positivos geralmente sobrevivem 5-8 anos após o diagnóstico. No entanto, no início dos anos 1990, com o advento da Terapia Antirretroviral (TARV) para estes pacientes, houve nítida melhora do prognóstico e diminuição da letalidade, levando a um aumento na sobrevida e cronificação da doença. Porém, esta mudança no perfil de mortalidade foi acompanhada por um aumento do risco de complicações não relacionadas à *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), nas quais se incluem doenças cardíacas, nefropatias, hepatopatias, doenças neurocognitivas e cânceres, como o CCR (SOUZA et al., 2019).

A gonorreia, causada pelo diplococos intracelular Gram-negativo *Neisseria gonorrhoeae*, resurgiu nos últimos anos. A transmissão anorretal acontece por meio de relações sexuais anais com um parceiro infectado. Das mulheres com cervicite gonocócica, cerca de 35 a 50% terão uma infecção retal concomitante, muitas vezes latente, que se acredita ser resultante da disseminação contígua da infecção genital (DUKERS-MUIJRERS et al., 2015).

Diante do exposto e comentado, o presente estudo tem por objetivo descrever a fisiopatologia do CCR, bem como avaliar se as infecções provocadas pelo Papilomavírus humano, Vírus da Imunodeficiência Humana e *Neisseria gonorrhoeae* são capazes de promover alterações que possam implicar no processo de carcinogênese do colorretal.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de um estudo descritivo, de natureza exploratória em literatura na modalidade de revisão bibliográfica, que é um método de pesquisa que permite identificar e analisar um conjunto de evidências de estudos científicos a fim de obter um entendimento confiável sobre uma particular área de estudo. Esse método inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de

um determinado assunto, bem como apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novas pesquisas.

Foram utilizadas as seguintes etapas para a construção desta revisão: identificação do tema; seleção da questão de pesquisa; coleta de dados pela busca na literatura, nas bases de dados eletrônicas, com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, para selecionar a amostra; elaboração de um instrumento de coleta de dados com as informações a serem extraídas; avaliação dos estudos incluídos na revisão; interpretação dos resultados e apresentação dos resultados evidenciados.

A questão norteadora da pesquisa foi: “Qual a influência das infecções provocadas pelo Papilomavírus humano, Vírus da Imunodeficiência Humana e *Neisseria gonorrhoeae* na etiologia do câncer colorretal?” Para responder a tal questionamento, foi executada uma busca nas seguintes bases de dados, por ordem de consulta: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

Por meio dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): “Colorectal Neoplasms”, “Adenocarcinoma”, “Sexually Transmitted Diseases”, “Papillomavirus Infections”, “HIV” e “Gonorrhea” foram encontradas 193 referências e, com base em critérios de inclusão e exclusão previamente determinados, selecionamos 32 bibliografias, entre os anos de 2005 e 2020, para a realização do estudo.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos que trouxessem dados clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos sobre o câncer colorretal associado às infecções sexualmente transmissíveis; pesquisas publicadas nos idiomas português, inglês e espanhol; artigos com o texto completo disponível. Foram excluídos artigos fora da relevância temática, estudos disponíveis apenas em resumo ou publicados em fontes que não sejam disponíveis eletronicamente, como artigos, livros, monografias, dissertações e teses; comentários e cartas ao leitor.

RESULTADOS

De acordo com a questão norteadora, os resultados foram categorizados em fisiopatologia do câncer colorretal, o câncer colorretal associado ao Papilomavírus Humano, o câncer colorretal associado ao Vírus da Imunodeficiência Humana e o câncer colorretal associado à *Neisseria gonorrhoeae*.

DISCUSSÃO

Fisiopatologia do câncer colorretal

Já foi constatado, na literatura, que o aparecimento de células tumorais é resultado do acúmulo de mutações no ácido desoxirribonucleico (DNA), que podem alterar sua morfologia e função, levando à hiperplasia e, posteriormente, ao aparecimento de uma população de células com propriedades

semelhantes. No CCR, mais especificamente, as células tumorais estão presentes na camada basal das criptas da mucosa do cólon e são chamadas de células-tronco progenitoras. Estas células possuem um ciclo de divisão celular mais lento do que as outras presentes na cripta, sendo elas, portanto, mais vulneráveis à mutações. Como resultado dessas alterações, no intestino grosso, podem aparecer tanto neoplasias benignas (adenomas), quanto malignas (carcinomas) (PINHO, 2009).

Aproximadamente 70% a 90% dos carcinomas colorretais são provenientes de pólipos que evoluem para adenomas. Cerca de 30% dos pólipos são hiperplásicos sem potencial maligno. No entanto, os outros 70% são adenomatosos e considerados pré-malignos. Para aqueles pólipos com mais de 2 cm de diâmetro, é necessária uma maior atenção, pois eles possuem 50% de chance de se tornarem malignos. Em relação a remoção, embora não seja totalmente eficiente, reduz drasticamente a incidência de câncer colorretal. Para os pacientes que já possuem um histórico de CCR anteriormente, o risco de um novo tumor primário é grande – cerca de 4 vezes maior em relação aos pacientes sem histórico. Portanto, o acompanhamento regular com colonoscopia torna-se um requisito vitalício para esses pacientes (BENSON, 2007).

Em relação à transformação de adenomas para carcinomas, já foi demonstrado que esse processo acontece em decorrência de alterações genéticas distintas e cumulativas, sobretudo, em oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo (Figura 1). Como consequência destas modificações, observa-se um prejuízo na funcionalidade das principais vias de sinalização, como das proteínas: fator de crescimento epidérmico (EGFR); fator de transformação do crescimento beta (TGF- β); Wnt- β -catenina; proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e fosfatidilinositol-3-quinase (P13K) (BENSON, 2007; PARREIRAS et al., 2013; KUMAR et al., 2016; DIENSTMANN et al., 2017).

Os oncogenes, ou proto-oncogenes, são genes que normalmente codificam proteínas que participam de várias maneiras do recebimento e processamento de sinais estimuladores de crescimento. Mutações em seus alelos estão presentes em cerca de 40% dos CRCs e apresentam-se relacionados ao crescimento celular fora do controle, o que pode levar ao câncer. Os principais proto-oncogenes relacionados à carcinogênese da mucosa colorretal são os da família RAS composta de três genes – K-RAS (*v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog*), H-RAS (*v-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog*) e N-RAS (*neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog*), os quais codificam as proteínas 21 kDa, que se ligam à guanina trifosfato (GTP). Essas proteínas, também chamadas de *21 proteins (p21)*, ficam localizadas na membrana celular e estão envolvidas na transdução de estímulos externos para moléculas efetoras (PARREIRAS et al., 2013; KUMAR et al., 2016).

Caracterizados por restringir ou suprimir a proliferação celular, os genes supressores de tumor, quando desativados por alguma mutação, desempenham um papel crucial na patogênese tumoral, o qual é tão importante para este quanto a ativação de oncogenes. Os principais genes supressores de

tumor relacionados ao câncer colorretal são o gene APC (*adenomatous polyposis coli*) – localizado no cromossomo 5 (5q21) – e o p53 (53 *protein*) – encontrado no cromossomo 17 (17p13). Vale ressaltar, ainda, que as mutações iniciais na sequência adenoma-carcinoma acontecem no gene APC. A inativação do p53, geralmente, ocorre após a mutação do APC e, quando identificada e tratada precocemente, pode levar a um melhor prognóstico do CCR (BENSON, 2007; PARREIRAS et al., 2013; GRADY; PRITCHARD, 2014).

Por fim, os genes de reparo são caracterizados por corrigir imediatamente qualquer dano gerado ao DNA durante a replicação. No entanto, se o gene de reparo sofrer mutações, a célula afetada não será capaz de se reparar. Logo, haverá um acúmulo errôneo de nucleotídeos pareados ao longo do tempo, contribuindo, então, para o surgimento de um câncer. O principal gene de reparo de DNA, envolvido no CCR esporádico, é o hMLH1 (*human mutL homolog 1*), que pertence ao grupo dos MMR (*Mismatch Repair*) (BENSON, 2007; PARREIRAS et al., 2013).

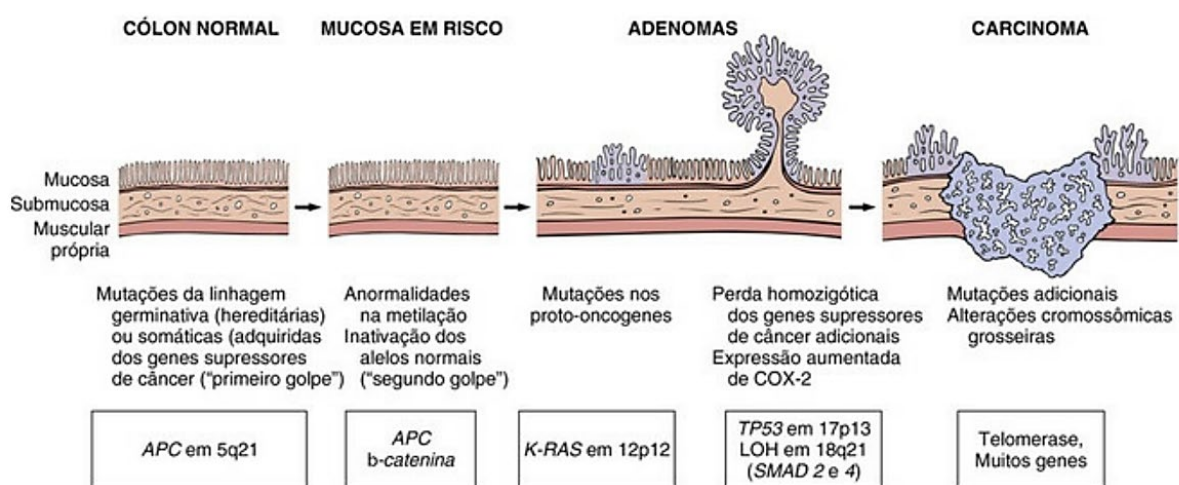


Figura 1. Alterações moleculares e morfológicas na sequência adenoma-carcinoma. Postula-se que a perda de uma das cópias normais do gene supressor de tumor APC ocorra precocemente. Indivíduos podem nascer com um alelo mutante, o que os torna extremamente susceptíveis a desenvolver câncer de cólon, ou a inativação do APC pode ocorrer mais tardiamente na vida. Este é o primeiro “golpe ou etapa” segundo a hipótese de Knudson (KUMAR et al., 2016). Seguidamente, ocorre a perda de uma cópia intacta do APC (segundo “golpe ou etapa”). Outras mutações incluem as no K-RAS, perdas no 18q21 envolvendo SMAD2 (*mothers against decapentaplegic homolog 2*) e SMAD4, e inativação do gene supressor de tumor p53, levando à emergência do carcinoma, no qual mutações adicionais ocorrem. Embora pareça haver uma sequência temporal de mudanças, o acúmulo de mutações é mais importante do que sua ocorrência em uma ordem específica. Reproduzida de KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. Robbins & Cotran Patologia – Bases patológicas das doenças. 9ª edição. Elsevier Editora Ltda. 2016.

O câncer colorretal associado ao Papilomavírus Humano

Com base no papel etiológico bem documentado do HPV no câncer de colo uterino, alguns estudos têm investigado uma potencial correlação entre o HPV e o câncer colorretal. Apesar das controvérsias, pesquisas mais recentes já relatam que o papilomavírus humano, por si só, é potencialmente letal para o paciente, porém, não é suficiente para causar a carcinogênese colorretal, visto que este processo requer modificações adicionais nas células do hospedeiro, como alterações nos genes codificadores das

proteínas 21 kDa e p53 (BUYRU; TEZOL; DALAY, 2006). Para que ocorra estas alterações, é necessário a atuação de certas áreas do genoma do vírus, as quais, muitas vezes, não estão ativadas. Este genoma é caracterizado por possuir, aproximadamente, oito *open reading frames* (ORF), possuindo pelo menos seis genes que se expressam precocemente e dois que se expressam tardiamente, sendo nomeados, respectivamente, de E (*Early*) e L (*Late*) (SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005).

A região E é formada pelos genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7, dentre estes, E6 e E7 codificam as principais proteínas envolvidas nos cânceres. A oncoproteína E6 do HPV está diretamente relacionada com a imortalização celular, por meio da degradação proteossômica da p53. Além disso, ela promove alterações tanto na adesão quanto na diferenciação da célula. A proteína E7, também classificada como uma oncoproteína, promove a inativação da pRB (*retinoblastoma protein*) e, por consequência, induz a instabilidade cromossômica e permite a progressão do ciclo celular para a fase S (SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005; BUYRU; TEZOL; DALAY, 2006).

No geral, o DNA do HPV foi detectado em uma parcela considerável dos carcinomas colorretais analisados. Por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real qualitativo (RT-PCR), Salepci et al. (2009) encontraram 46 (82.14%) amostras de tecido tumoral que apresentaram seqüências genômicas do HPV. Em contraste, foi detectado apenas 18 (32%) amostras, de mucosa colônica normal, que continham DNA do HPV. Esta baixa prevalência de DNA viral nos tecidos normais sugere que a presença de HPV não é meramente coincidente no carcinoma colorretal, mas sim um cofator potencial no desenvolvimento da doença. Além disso, neste mesmo estudo foi relatado uma maior frequência do HPV 18, visto que houve a presença deste tipo de HPV em 40 (71.4%) das 56 amostras de adenocarcinomas colorretais. No entanto, nenhum HPV 18 foi detectado nos 56 espécimes normais de tecido colônico.

A fim de comprovar o papel da E6 como um importante fator na patogênese da doença, Chen et al. (2012) investigaram 69 carcinomas colorretais quanto à presença de HPV 16, detectando o vírus em 11 casos. Uma análise imuno-histoquímica complementar indicou que 8 dos 11 casos HPV-positivos tinham expressão da proteína E6. Eles examinaram, ainda, se os tumores E6-positivos apresentam uma redução da atividade transcricional de p53. A análise de RT-PCR indicou que os níveis de expressão de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) p21 e Mdm2 (*murine double minute 2*) foram significativamente menores, em comparação aos tecidos normais subjacentes. Esses resultados indicam que a oncoproteína E6 expressa nos tumores, pode reduzir a expressão de p21 e Mdm2, via inativação de p53, apoiando a hipótese de que a infecção pelo HPV pode estar envolvida nos cânceres colorretais.

Ademais, em seus estudos, Buyru; Tezol; Dalay (2006) solidificaram a associação entre as mutações do gene K-RAS e o CCR, por meio da análise de 53 amostras tumorais. Dentre estas, 24 de 43 (55,8%) amostras HPV-positivas abrigavam uma mutação no códon 12 do gene K-RAS. Uma frequência ainda maior de mutações no K-RAS (72%) foi relatada por Conlin et al. (2005), quando os casos de câncer de cólon

foram agrupados de acordo com o estágio do tumor. Esta variabilidade pode ser explicada pelos diferentes métodos de análise das mutações, bem como de seleção dos pacientes. Além disso, Conlin et al. (2005) sugeriram que a mutação K-RAS é um marcador do fenótipo tumoral agressivo e, portanto, detectar essa mutação em um estágio mais precoce da doença pode ser importante no prognóstico do paciente.

O câncer colorretal associado ao Vírus da Imunodeficiência Humana

O HIV entra no corpo através das mucosas e do sangue, infectando primeiro as células T, bem como as células dendríticas e os macrófagos. No entanto, já está bem estabelecido na literatura que este vírus também circula em outros sistemas, como o nervoso e digestório. No trato gastrointestinal (TGI), mais especificamente no cólon, também há proteínas receptoras de superfície (CCR5 e CXCR4), que são reconhecidas e direcionadas pela glicoproteína do envelope de superfície do HIV, a gp120. Essa capacidade do HIV de atingir e infectar células epiteliais fornece locais adicionais de replicação do vírus. Como produto deste processo, há a disseminação da proteína oncogênica Tat (*trans-activator of transcription*) (HUYNH et al., 2007; KUMAR et al., 2016).

Com o intuito de esclarecer o possível papel da Tat na carcinogênese colorretal, Huynh et al. (2007) realizaram um estudo com linhagens de células tumorais do cólon com expressão estável de Tat e investigaram parâmetros biológicos importantes para o desenvolvimento e progressão do CCR. Como desfecho, os autores indicaram que essa proteína transativadora exerceu sua ação inibindo a citodiferenciação, bloqueando a apoptose e aumentando a proliferação celular na ausência de fatores de crescimento exógenos. Juntas, estas propriedades sustentam a carcinogênese.

Ademais, Bini; Park; Francois (2006) publicaram um estudo com o objetivo de rastrear o CCR, por meio do exame retossigmoidoscopia, em um total de 2.382 pacientes, dos quais 165 eram HIV-positivos. Como resultado, a proporção de lesões precursoras (adenomas) e CCR foi maior nos pacientes portadores de HIV, 25,5% contra 13,1% dos soronegativos. Para estes pacientes, recomendou-se uma colonoscopia para a investigação do restante do cólon, que, por sua vez, também encontrou proporcionalmente mais neoplasias no grupo soropositivo. Em seguida, Bini; Green; Poles (2009) publicaram um caso-controle a fim de rastrear o CCR, agora, através da colonoscopia nos portadores de HIV e nos não portadores com mais de 50 anos, sendo todos assintomáticos. A prevalência de pólipos e CCR no grupo HIV-positivo foi maior do que no grupo controle. Além disso, o grupo de infectados apresentou um maior número de lesões precursoras para malignidade.

Dados semelhantes foram obtidos por Barretta et al. (2009), em uma pesquisa que também determinou que não só a prevalência, mas também a precocidade do CCR são mais altas em pacientes infectados. Ainda neste estudo, verificou-se uma maior recidiva do CCR nos soropositivos e uma sobrevida relativamente mais baixa. Tanto Bini et al. (2009) quanto Barretta et al. (2009) sugerem, em suas

conclusões, que o rastreamento deve ser iniciado mais cedo em pacientes portadores, considerando-os como um grupo de alto risco.

O câncer colorretal associado à *Neisseria gonorrhoeae*.

A infecção pela *N. gonorrhoeae* afeta diferentes regiões do corpo, principalmente, das mulheres no final da adolescência e dos homens na faixa dos 20 anos de idade. O pequeno número de publicações existentes mostrou uma prevalência de 15,8% de testes positivos para *N. gonorrhoeae* em mais de um local anatômico pesquisado, sendo mais frequentemente positivo ao nível da uretra (12,6%), reto (6,3%) e faringe (1,7%). Na região entérica, uma das manifestações mais frequentes é a colite, que ocorre nos indivíduos passivos. As alterações patológicas variam de enterocolite exsudativa superficial a enterocolite transmural com ulcerações. Os sinais e sintomas incluem: exsudato mucopurulento, tenesmo, obstipação, diarreia, dores e úlceras anorrectais. No entanto, a colite pode ir além destes quadros clínicos, ao evoluir para o câncer colorretal (PAPACONSTANTINO; THOMAS, 2007; GUNN et al., 2008).

Estudos recentes vêm associando a colite com o CCR, por meio de uma resposta exacerbada e prolongada dos inflamassomas, os quais são caracterizados por serem grandes complexos proteicos, responsáveis pela expressão de citocinas pró-inflamatórias, após a estimulação de sinais microbianos e/ou de estresse. Existem vários tipos de inflamassomas, no entanto, apenas o tipo NLRP3 (*NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*) tem apresentado um papel crucial na evolução da colite para o carcinoma colorretal. Embora sua ação seja necessária para uma resposta imune eficiente, o NLRP3, quando superativado, libera descontroladamente as interleucinas 1 β e 18, gerando, como consequência, alterações capazes de provocarem a carcinogênese do colorretal (KARKI; MAN; KANNEGANTI, 2017; MOSSAVI et al., 2018; PERERA et al., 2018; PANDEY; SHEN; MAN, 2019).

Em Nanjing, capital da província oriental de Jiangsu na China, Wang et al. (2016) realizaram um estudo genético com o objetivo de verificar a potencial relação do NLRP3 com o CCR. Como resultado, determinou-se que a superexpressão de NLRP3 era um pré-requisito para a transição epitelial-mesenquimal em células tumorais da mucosa colorretal. Logo, sugeriu que o NLRP3 possui um papel na promoção da migração e proliferação celular no desenvolvimento do CCR. Além disso, Wang et al. (2019), em outro estudo, consolidaram ainda que a presença da desregulação da ativação do NLRP3 em pacientes CCR-positivos está relacionada a uma expectativa de vida mais curta e um pior prognóstico da doença.

CONCLUSÃO

De acordo com os dados obtidos, conclui-se que a infecção pelo HPV é um potencial fator de risco para o CCR, visto que o vírus pode provocar alterações genéticas suficientes para provocar sua carcinogênese. Além dos HPV-positivos, nossas análises não descartam que os portadores de HIV também são um grupo de alto risco para o surgimento dessa doença, sendo que uma das hipóteses para este

acontecimento é a ação da proteína oncogênica Tat. Em relação à infecção gonocócica, foi demonstrado que a colite – uma de suas principais manifestações, pode evoluir de um quadro clínico controlável para o desenvolvimento do CCR, devido a uma resposta patológica dos inflamassomas.

Sendo assim, embora limitações estejam presentes neste estudo, acredita-se que nossas conclusões possam ter um importante significado científico para um melhor entendimento dos fatores de risco associados ao CCR. Por se tratar de uma doença multifatorial, certamente é necessário novas pesquisas abordando suas diferentes origens - inclusive as microbianas, a fim de levar a um melhor entendimento do processo carcinogênico, bem como dos aspectos epidemiológicos da doença.

REFERÊNCIAS

BENSON, A. B. B. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. **J Manag Care Pharm**, v. 13, n. 6, p. 5-18, ago./2007.

BERRETTA, et al. Clinical Presentation and Outcome of Colorectal Cancer in HIV-Positive Patients: A Clinical Case-Control Study. **KARGER**, v. 32, n. 1, p. 319-324, mai./2020.

BINI; GREEN; POLES. Screening colonoscopy for the detection of neoplastic lesions in asymptomatic HIV-infected subjects. **British Society of Gastroenterology**, v. 58, n. 1, p. 1129-1134, mar./2009.

BINI; PARK; FRANCOIS. Use of Flexible Sigmoidoscopy to Screen for Colorectal Cancer in HIV-Infected Patients 50 Years of Age and Older. **ARCH INTERN MED**, v. 166, n. 1, p. 1626-1631, nov./2006.

BRAVO, I. G.; FÉLEZ-SÁNCHEZ, M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. **for Evolution, Medicine, and Public Health**, v., n. 1, p. 32-51, jan./2015.

BUYRU, Nur; TEZOL, Ayda; DALAY, Nejat. Coexistence of K-ras mutations and HPV infection in colon cancer. **BMC Cancer**, v. 6, n. 115, p. 1-5, mai./2006.

CHEN, T. et al. Human papilloma virus 16 E6 oncoprotein associated with p53 inactivation in colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 30, p. 4051-4058, ago./2012.

CONLIN, A. et al. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. **Gut**, v. 54, n. 9, p. 1283-1286, sep./2005.

DIENSTMANN, R. et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. **Nature Reviews: Cancer**, v. 17, p. 79-92, fev./2017.

DOORBAR, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. **John Wiley & Sons, Ltd.**, Department of Pathology, University of Cambridge, Cambridge, UK, v. 25, n. 1, p. 2-23, jun./2014.

DUKERS-MUIJRS, N. H. T. M. et al. What is needed to guide testing for anorectal and pharyngeal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in women and men? Evidence and opinion. **BMC Infect Dis**, v. 15, n. 1, p. 533, nov./2015.

- DURÃES L. C.; SOUSA J. B. Câncer anal e doenças sexualmente transmissíveis: Qual a correlação? **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Brasília, v. 37, n. 4, p. 265-268, 2010.
- GRADY, W. M.; PRITCHARD, C. C. Molecular alterations and biomarkers in colorectal cancer. **Toxicol Pathol**, v. 42, n. 1, p. 124-139, jan./2014.
- GUNN, R. A. et al. Gonorrhea screening among men who have sex with men: value of multiple anatomic site testing, San Diego, California, 1997-2003. **Sexually Transmitted Diseases**, San Diego, v. 35, n. 10, p. 845-848, out./2008.
- HUYNH, et al. Oncogenic Properties of HIV-Tat in Colorectal Cancer Cells. **Bentham Science Publishers Ltd.**, v. 5, n. 4, p. 403-409, nov./2020.
- INCA - Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Registros de câncer de base populacional**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- KARKI, R.; MAN, S. M.; KANNEGANTI, T. Inflammasomes and Cancer. **Cancer Immunology Research**, v. 5, n. 2, p. 1-7, fev./2017.
- KUMAR, V.; ABBAS A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. Robbins & Cotran Patologia - Bases patológicas das doenças. 9ª edição. **Elsevier Editora Ltda**. 2016.
- LÓPEZ, L. S. Manifestaciones Coloproctológicas de las Infecciones de Transmisión Sexual Ocasionadas por Chlamydia Trachomatis, Neisseria Gonorrhoeae y Treponema Pallidum. Presentación Casuística. **Rev Argent Coloproct**, v. 30, n. 4, p. 80-87, set./2019.
- MOOSSAVI, et al. Role of the NLRP3 inflammasome in cancer. **Molecular Cancer**, v. 17, n. 1, p. 158, jan./2018.
- PACHECO-PEREZ, L. A. et al. Fatores ambientais e conscientização sobre o câncer colorretal em pessoas com risco familiar. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.27, e3195, 2019.
- PANDEY, A.; SHEN, C.; MAN, S. M. Inflammasomes in Colitis and Colorectal Cancer: Mechanism of Action and Therapies. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 92, p.481-498, 2019.
- PAPACONSTANTINO, H. T.; THOMAS, J. S. Bacterial Colitis. **CLINICS IN COLON AND RECTAL SURGERY**, 1 Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, Section of Colon and Rectal Surgery, The Texas A&M University System Health Science Center, Scott and White Hospital, Temple, Texas, v. 20, n. 1, p. 18-27, jan./2007.

- PARREIRAS, F. C. et al. Aspectos genéticos do câncer colorretal e seu impacto no manejo da doença. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 23, n. 2, p. 221-227, mar./2011.
- PELIZZER, T. et al. Prevalência de câncer colorretal associado ao papilomavírus humano: uma revisão sistemática com metanálise. **Rev. bras. epidemiol**, São Paulo, v. 19, n.4, p.791-802, dez./2016.
- PERERA, A. P. et al. NLRP3 inflammasome in colitis and colitis-associated colorectal cancer. **Mammalian Genome**, v.19, p. 817-830, set./2018.
- PICANCO-JUNIOR, O. M. et al. Associação do Papilomavírus humano com o adenocarcinoma colorretal e sua influência no estágio tumoral e no grau de diferenciação celular. **ABCD, arq. bras. cir. dig**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 172-176, set./2014.
- PINHO, M. D. S. L. Célula Tronco Tumoral: Novo Conceito em Carcinogênese Colorretal. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 29, n. 1, p. 120-124, jan./2009.
- SALEPCI, T. et al. Detection of human papillomavirus DNA by polymerase chain reaction and southern blot hybridization in colorectal cancer patients. **Journal of B.U.O.N**, v. 14, p. 495-499, jul./2009.
- SILVA, F. M. M. D. et al. Câncer colorretal em pacientes com idade inferior a 50 anos - experiência em cinco anos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v.47, e20202406, 2020.
- SOUTO, R.; FALHARI, J. P. B; CRUZ, A. D. D. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Goiânia, v. 51, n. 2, p. 155-160, mai./2005.
- SOUZA, H. C. et al. Análise de adesão ao tratamento com antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 5, n. 72, p. 1361-1369, 2019.
- WANG, B. et al. The association of aberrant expression of NLRP3 and p-S6K1 in colorectal cancer. **Pathology – Research and Practice**, v. 216, n. 1, nov./2019.
- WANG, H. et al. Inflammasome-independent NLRP3 is required for epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells. **Experimental Cell Research**, v. 342, n. 2, p. 184-192, mar./2016.