

## **Relação do HPV com câncer orofaringe** **The relationship that HPV has in oropharyngeal câncer**

Andrea Gabriel <sup>1</sup>, Thalita Cristina Marques da Silva<sup>1</sup>, Larismar Silvério Dias Biagioli<sup>1</sup>,  
Daniela Vasconcellos Dini da Cruz Pires<sup>2</sup>, Rosiane e Silva Menezes Ferrão<sup>3</sup>

- 1- Autores – Alunas do 7º semestre do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA
- 2- Orientadora - Professora do curso de graduação em Biomedicina
- 3- Co-orientadora - Supervisora de estágio do curso de graduação em Biomedicina

### **Resumo**

O papilomavírus humano é um vírus pertencente à família *Papillomaviridae*, do gênero papilomavírus, não envelopado de DNA de fita dupla com 55nm de diâmetro com 8kb de tamanho, conhecido popularmente como HPV. É uma das principais infecções sexualmente transmissíveis (IST), atingindo diversas áreas como região genital e oral, tanto em homens como mulheres. A transmissão acontece pelo contato da lesão com a pele, por isso a importância do uso de preservativos em relações sexuais. De todos os tumores de cabeça e pescoço, só o câncer da cavidade oral corresponde a 30% e especificamente o câncer da região orofaringe representa 15%, tendo uma incidência de 8 a 10 para cada 100.000 pessoas no mundo. E é na orofaringe que o HPV tem alto poder de desencadear cânceres, em função da facilidade de gerar papilomas de orofaringe. As lesões bucais caracterizam-se por vários nódulos brancos ou rosados, pequenos e arredondados que se proliferam em projeções papilares, cuja aparência é associada à figura da couve-flor. Existem diversos tipos de lesões e para cada tipo é indicado um método de diagnóstico, como: biópsia, PCR, hibridização *in situ*, imuno-histoquímica e também um tratamento específico, dentre eles quimioterapia, radioterapia ou cirurgia.

Palavras chaves: papilomavírus humano, DST, câncer, orofaringe.

### **Abstract**

The human papilloma virus is a virus belonging to the family *Papillomaviridae*, gender papilloma virus, non-enveloped double-stranded DNA with 55nm in diameter with 8kb size, popularly known as HPV. It is one of the main sexually transmitted infections (STIs), affecting several areas such as oral and genital area in both men and women. Transmission occurs through contact of the injury to the skin, so the importance of condom use in sex. Of all tumors of the head and neck, only the oral cancer is 30% and specifically cancer of the oropharynx is 15%, with an incidence of 8-10 per 100,000 people worldwide. It is in the oropharynx that HPV has high power trigger cancers, due to the ease of generating papilloma oropharynx. The oral lesions are characterized by several white or pink nodules, small and rounded that proliferate in papillary projections, whose appearance is associated with the figure of cauliflower. There are many different types of injuries and for each type is given a diagnostic method, such as biopsy, PCR, *in situ* hybridization, immunohistochemistry and also a specific treatment, including chemotherapy, radiotherapy or surgery.

**Key words:** human papillomavirus, sexually transmitted diseases, cancer, oropharynx.

## Introdução

Atualmente estima-se que 50% pessoas no mundo ou 450 milhões de indivíduos sejam infectados na região anogenital pelo papilomavírus humano, conhecido popularmente como HPV, tornando assim a IST (infecção sexualmente transmissível) mais comum, segundo dados divulgados por ARAÚJO et al (2014).

Os primeiros relatos sobre infecções causadas pelo HPV foram na Grécia antiga, no entanto os estudos só começaram no início do século XX e foi a partir de 1970, que desenvolveu-se a necessidade de pesquisa por esse vírus. (COSTA, 2015)

É da família *Papillomaviridae*, gênero *Papilomavirus*, espécie *Human papilomavirus*, que o HPV faz parte, segundo TRISTÃO et al (2012) são pequenos epiteliotrópicos e têm cerca de 55 nm de diâmetro, possuem um núcleo de DNA (ácido desoxirribonucleico) de cadeia dupla circular. “Apresentam um genoma composto de 7200 a 8000 pares de base com peso molecular de  $5,2 \times 10^6$  daltons. O HPV é formado por um capsídeo que possui 72 capsômeros de estruturas icosaédricas, sem envelope lipoproteico e uma única molécula circular dupla de DNA”.

No início, a infecção atinge as células da camada profunda, onde seu genoma encontra-se no formato circular (epissomal) dentro do núcleo da célula ou pode também ter uma separação na região E2 e juntar-se ao DNA celular, porém quando isso ocorre, há consequências na fabricação de proteínas prematuras do vírus. Essas proteínas são responsáveis pela transformação celular. (HANDSFIELD, 1997 apud MACHADO, 2015).

Conforme explicado por FERRARO et al (2010) para ocorrer a agregação do DNA do HPV ao genoma humano, além da separação da região E1-E2 (Figura 1), é necessário que ocorra um desequilíbrio de controle transcricional dos genes virais, ou seja, o DNA circular do HPV se integra ao genoma da célula hospedeira, no sítio de abertura entre E1 e E2, onde as oncoproteínas E6 e E7 interagem e inativam as proteínas codificadas pelos genes supressores de tumores. Esses genes são os p53 e pRB, cuja função é controlar o ciclo celular na célula hospedeira. Quando essas oncoproteínas degradam esses genes, ela causa imortalização da célula, que passam a apresentar alterações morfológicas e funcionais. Para que todo esse processo ocorra são necessários alguns cofatores, como por exemplo: início precoce da atividade sexual, uso de anticoncepcionais, multiplicidade de parceiros, tabagismo, fatores genéticos, deficiência de nutrientes (baixa ingestão de vitaminas), imunossupressão como HIV, transplantados.

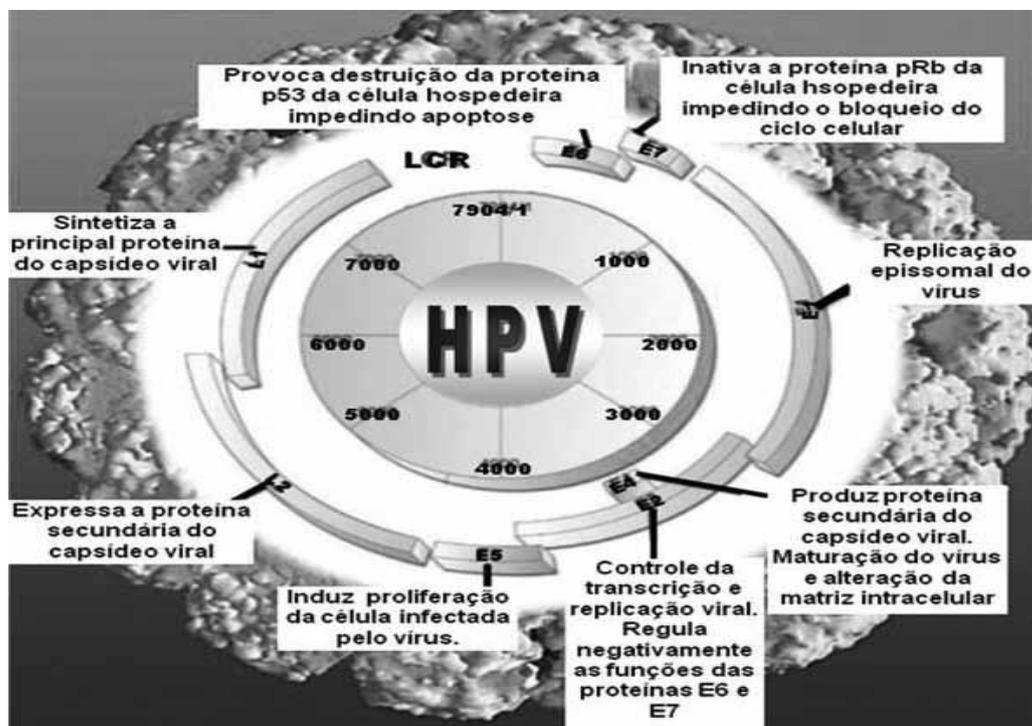


Figura 1: *Mapa genômico do HPV*  
Fonte: FERRARO et al (2010 P.453).

Atualmente existem mais de 150 tipos de HPV, dentre eles 40 infectam o trato ano-genital, onde são divididos em **HPV oncogênicos** (alto risco infectividade) e **não oncogênicos** (baixo risco infectividade). Os tipos 16 e 18 são classificados como oncogênicos e são extremamente importantes, pois estão em 70% dos casos de câncer do colo do útero, enquanto os tipos 45 e 46 são raramente encontrados. Os tipos 6 e 11 são classificados como não oncogênicos, sendo identificados em 90% dos condilomas genitais e papilomas laríngeos, além desses, os tipos 42, 43, 44 também são classificados como de baixo risco, porém são menos encontrados. (CAVENAGHI, 2013)

Conforme descrito por CAVENAGHI (2013), a transmissão do vírus acontece pelo contato direto com a pele ou com a mucosa infectada, sendo assim a via sexual é a principal forma de transmissão, seja ela pelo contato oral-genital, genital-genital ou manual-genital. Além disso, pode haver contágio com o vírus mesmo sem penetração vaginal ou anal. E também ocorrer uma transmissão vertical de mãe para fetos durante a gravidez e o parto.

Segundo ALVES (2008) apud ALVES (2014), o HPV pode permanecer no organismo do hospedeiro por vários anos, sem causar nenhum sintoma, assim como pode permanecer por mais tempo no organismo favorecendo o aparecimento de alterações celulares e assim evoluir para carcinoma invasivo, porém a grande parte das infecções por HPV são assintomáticas e inaparentes. Elas podem se apresentar de duas formas: clínicas e subclínicas. As lesões clínicas são caracterizadas como verrugas, ou lesões exofíticas, conhecidas também como “condilomas acuminados” e chamadas popularmente de “crista de galo”. Os locais mais comuns dessas lesões são: vagina, vulva, colo do útero, perineal, perianal, pubiana e ânus. Já em homens essas lesões acometem geralmente o pênis, ânus, bolsa escrotal, perianal e região pubiana. No entanto, as lesões sub-clínicas não apresentam sinais e sintomas, sendo chamadas de lesões precursoras do câncer do colo uterino e serão vistas apenas na colposcopia. (INCA 2013 apud ALVES 2014).

Segundo CAMPANA et al (2013) o quinto câncer mais comum do mundo são os tumores de cabeça e pescoço, inclusive com alta taxa de mortalidade e morbidade. Os tumores de cabeça e pescoço abrangem vários tumores que acometem a faringe, laringe, cavidade oral, cavidade nasal, glândulas salivares, seios paranasais e tireoide. De todos os tumores de cabeça e pescoço, só o câncer da cavidade oral corresponde 30%, tendo maiores incidência em países como Brasil, França, Índia e Paquistão. Já especificamente o câncer da região orofaringe representa 15%, tendo uma incidência de 8 a 10 para cada 100.000 pessoas, porém apresenta diferença entre regiões.

Anatomicamente, a porção do tubo digestivo inferior às cavidades nasais é denominada cavidade oral. Segundo SEELEY et al (2003) apud ROCHA (2014) A cavidade oral “encontra-se delimitada anteriormente pelos lábios e posteriormente pelo istmo das fauces o qual é constituído pela orofaringe, garganta e abertura para a faringe, podendo ser aberto pelo palato mole e pela língua”. Logo conclui se que a região orofaringe é a parte da garganta que esta atrás da boca, sendo formada pelo palato mole, parte lateral e posterior da garganta, base da língua e as amígdalas. (INSTITUTO ONCOGUA 2015).

Segundo CAMPANA et al (2013), de modo geral os principais fatores que influenciam no desenvolvimento do câncer na cavidade oral são álcool, tabaco, deficiência na higiene bucal, irritação mecânica crônica e também infestação por Papiloma Vírus Humano. Entretanto, é na

orofaringe que o HPV tem alto poder de desencadear um câncer, em função da facilidade de gerar papilomas de orofaringe, porém a transformação maligna espontânea desses papilomas são bem menores quando comparados ao alto poder de transformação maligna dos papilomas do trato genital, a influência de cofatores para essa transformação ainda não estão completamente esclarecidos, contudo, já sabe-se que o tabagismo, seja passivo ou ativo, e o etilismo desencadeiam papéis importante nesse processo. Além disso, a prática do sexo oral, multiplicidade de parceiro sexual e a queda da defesa imunológica aumentam significativamente para o desenvolvimento de câncer oral. (CASTRO et al 2006 apud MACHADO 2013).

### **Objetivo**

Fornecer informações relevantes sobre a relação do HPV com o câncer de orofaringe e suas principais manifestações nos indivíduos.

### **Materiais e Métodos**

Este artigo foi realizado através do levantamento bibliográfico nas bases de dados como Scielo, Pubmed, além de livros oferecidos pelo Centro Universitário Amparense- UNIFIA.

### **Resultado e discussão**

Segundo MACHADO et al (2013), o carcinoma de células escamosas é o tipo histológico mais comum de câncer de orofaringe, sendo responsável por 90% dos tumores que afetam essa região.

O condiloma é o sinal mais comum associado ao HPV, clinicamente caracteriza-se por vários nódulos brancos ou rosados, pequenos e arredondados que se proliferam em projeções papilares, cuja aparência é associada à figura da couve-flor. Já as verrugas orais têm os tipos 2 e 4 de HPV envolvido, ocorrem na região da língua e do lábio, apresentando consistência mais firme, com superfície rugosa, porém histopatologicamente é igual ao condiloma. (CASTRO et al 2004 apud MACHADO 2013).

Ainda há a papilomatose respiratória recorrente, caracterizada pelo crescimento de tumores benignos na laringe, podendo acometer cavidade oral, traqueia e pulmão. O seu pico acontece na infância, quanto mais precoce for torna-se mais agressiva. Nas crianças o sintoma mais comum é a disfonia, podendo levar à dispneia e ao estridor. Torna-se fatal devido à obstrução das vias aéreas, transformando-se em uma lesão maligna. Apresenta uma incidência de 4:100.000 em idades menores de 14 anos. Para seu tratamento são necessárias microcirurgias, onde as lesões ficam ressecadas, porém o vírus permanece nos tecidos, o que favorece as recidivas, necessitando-se, assim, de várias cirurgias anuais, o que ocasiona sequelas com a sinéquia e a estenose.( CARVALHO DE,2012)

Esta papilomatose é presente nas crianças pela transmissão de mãe para filho. A infecção pode se apresentar ainda na fase intra-uterina, devido à transmissão materno-fetal. Nos primeiros dias de vida do bebê os exames já detectam a presença do HPV em sua cavidade oral. Quando a criança atinge os 4 anos de idade, o quadro pode se agravar, levando a uma laringite recorrente. Porém, quando a criança apresenta boa imunidade há possibilidade de eliminação do vírus, de forma espontânea, ainda no primeiro mês de vida. (MACHADO et,al, 2013)

Segundo estudos dos mesmos autores, o papiloma de célula escamosa é um tumor benigno que fica na região do palato mole, tendo os HPV 6 e 11 envolvidos, com lesões que se desenvolvem externamente, com coloração que varia de branca a rosada e com superfície rugosa. Diferente da hiperplasia epitelial focal, onde as lesões apresentam coloração rosa pálido até a cor normal da mucosa, com uma consistência mais mole, as outras características são idênticas às demais lesões e tendo os tipos 13 e 32 do HPV envolvidos. As lesões da hiperplasia epitelial focal desaparecem quando a mucosa é distendida.

Para o diagnóstico do HPV na orofaringe são utilizados diversos métodos, desde exames mais simples e acessíveis, como clínico, por imagem ou até por técnicas de biologia molecular e biópsia.

Segundo CAMPANA et al (2013), pacientes que apresentam sintomas como lesões esbranquiçadas ou rosadas, verrugas, regurgitação nasal, otalgia, adenopatias, odinofagia, além da sensação de corpo estranho devem procurar atendimento médico para uma análise mais profunda na procura de tumores. Assim, deve ser feito inicialmente um exame clínico de boca, garganta, orelha e nariz. Ainda conforme FERRARO et al (2010) em casos onde haja suspeita, deve se prosseguir com exames mais específicos, como os de biologia molecular, dentre eles: PCR (reação em cadeia da polimerase), o qual analisa em tempo real a carga viral e identifica tipos específicos de HPV, a detecção imuno-histoquímica de biomarcadores substitutos, que oferece grandes vantagens em termos de custo benefício, assim como o exame de hibridização *in situ*, que detecta a “presença e a tipagem com o uso de sondas específicas e também anticorpos dirigidos contra epítomos do HPV”.

Conforme descrito por diversos autores, o tratamento do HPV é feito clinicamente para os sintomas que são manifestados, pois segundo MACHADO et al 2013, “mesmo após o tratamento o vírus permanece no epitélio da mucosa, podendo vir a ocorrer recontaminação”. No entanto, para casos confirmados de cânceres de orofaringe, o tratamento consiste em quimioterapia, radioterapia ou cirurgia. Especificamente para tratamento inicial de câncer da orofaringe é feita radioterapia ou quimioterapia, uma vez que cirurgia nessa região acarreta em problemas estéticos e funcionais necessitando, na maioria dos casos, de reconstrução externa. A cirurgia é indicada para cânceres em estágio mais avançado, onde apresentam maiores benefícios, haja vista que nesses casos uma radioterapia tem alta incidência de falhas. (CAMPANA et al 2013)

Atualmente existem vacinas preventivas contra o HPV, sendo de dois tipos, a bivalente e a quadrivalente. A bivalente é mais específica para o HPV 16 e 18 e a quadrivalente para os 6, 11, 16 e 18. A principio é administrada em crianças e adolescentes de 9 a 13 anos, em 2 doses. A quadrivalente que foi licenciada em 2006 e a bivalente que foi licenciada em 2007, de preferência devem ser administradas antes da iniciação sexual das adolescentes. Essas vacinas são feitas através de proteínas viral recombinante (VLP), proteínas L1, formando partículas semelhantes a do vírus, através de DNA recombinante, deste modo, a vacina não pode infectar, reproduzir ou causar a doença. Essas vacinas não contém nenhum tipo de antibiótico ou DNA viral.(WHO).

### **Conclusão:**

Em função do notório crescimento da incidência do vírus e do baixo conhecimento da população sobre o HPV, faz-se necessário maior divulgação de informações, de modo que haja

uma conscientização sobre o risco que essa doença pode trazer. No simples contato com a lesão, que muitas vezes são subclínicas, já ocorre a transmissão, atingindo além da região genital, a cavidade oral, que se dá através da auto-inoculação ou pelo contato oro-genital sexual. Por isso a importância da prevenção, onde além do uso de preservativo, deve-se fazer consultas regularmente ao médico e exames periódicos de Papanicolau, o qual consiste em coletar material celular através da raspagem nas regiões do saco vaginal, da ectocérvice e da endocérvice . Porém, a única forma de prevenir realmente o desenvolvimento da doença é através da vacinação, que apresenta eficácia de 98%, protegendo contra os tipos 6,11, 16 e 18 do HPV. Atualmente, meninas de 9 a 13, já podem ser vacinadas gratuitamente pelos postos de saúde. Acima dessa idade até os 26 anos a vacinação pode ocorrer, porém apenas no sistema privado de saúde.

### **Referências Bibliográficas**

1. ALVES, F. A. et. al. **Incidência das principais doenças e infecções diagnosticadas através do exame de Papanicolau no ESF Central-Itapuranga-GO- 2011-2012.** Revista Faculdade Montes Belos (FMB). v.7, n° 1, 2014, p (16-33).
2. ARAUJO M. V. A. et al. **Prevalência do papilomavírus humano (HPV) em Belém, Pará, Brasil, na cavidade oral de indivíduos sem lesões clinicamente diagnosticáveis.** Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro: 2014: mai; 30(5):1115-1119.
3. CAMPANA I. G.; GOIATO M. C. **Tumores de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento.** Revista Odontológica de Araçatuba, v.34, n°1, 2013 Janeiro/Junho, p.20-26.
4. CARVALHO J. J. M. **Atualização em HPV abordagem científica e multidisciplinar.** Instituto garnet. São Paulo. ed. 2.
5. CONSTA C. S. A. **Conhecimento sobre Papiloma Vírus Humano e cancro do colo do útero numa amostra de alunos do ensino superior.** Instituto Polotécnico de Bragança. Bragança. 2015.
6. CAVENAGHI et al. **Determinação da prevalência de HPV em amostras de mucosa oral/orofaríngea em um distrito rural de São Paulo.** São Paulo. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2013: Setembro/Outubro. 79(5).
7. FERRARO et al. **Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas.** J Bras Patol Med Lab. 2011: agosto. v. 47, n° 4, p. 451-459.

8. GALBIATTI A. L. S. **Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento.** Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia. 2013:Março/abril. 79(2):239-47.
9. LETO M. G. P. et. al. **Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas.** An. Bras. Dermatologia. Rio de Janeiro. vol.86 n°.2 2011: mar./abr. 86(2):306-17.
10. MACHADO et al. **Papiloma Vírus Humano na cavidade oral e orofaringe.** Revista Saúde Integrada. 2013. v.6, nº11-12. p.145-159.
11. ROCHA A. M. A. **Infeções por Papiloma Vírus Humano (HPV) e Saúde Oral.** Universidade Fernando Pessoa. Porto. 2014.
12. TRISTÃO et al. **Estudo epidemiológico do HPV na mucosa oral por meio de PCR.** Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia. 2012: julho/agosto. 78(4): 66-70.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Weekly Epidemiological Record Reuelé epidémiologique hebdomadaire N.12, 2016