

## PAPILOMAVÍRUS HUMANO ASSOCIADO AO CARCINOMA OROFARÍNGEO

*Papillomavirus associated with oropharyngeal carcinoma*

Josiely Gomes de Abreu<sup>1</sup>; Flávia Garcia Dorigon<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmacêutica, Graduada pela Faculdade Mineirense (FAMA), Mineiros, GO - Brasil

<sup>2</sup>Farmacêutica, Mestre em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP), docente da Faculdade Mineirense (FAMA), departamento de Farmácia, Mineiros, GO - Brasil

## RESUMO

O *Papilomavírus humano* é um vírus que infecta células epiteliais e têm a capacidade de causar diversos tipos de lesões na pele ou mucosas. A infecção viral genital por HPV é mais frequente na região ano-genital, entretanto, devido aos hábitos da prática do sexo oral, o HPV passou a ser também encontrado na mucosa oral. Este estudo teve por objetivo demonstrar a presença de HPV de alto risco oncogênico e sua possível associação com o desenvolvimento de malignidade na região da orofaringe, através de uma revisão da literatura dos últimos dez anos. A atividade sexual exercida precocemente com número alto de parceiros, juntamente com o álcool, fumo e outras doenças sexualmente transmissíveis aumentam as chances de infecção pelo vírus. Dos mais de 100 tipos de HPV identificados, 24 tipos foram associados a lesões orais e HPV 16 é o tipo mais prevalente no câncer oral. Indivíduos do sexo masculino com mais de 40 anos de idade são os mais acometidos. A associação do HPV ao carcinoma de orofaringe representa um problema de saúde pública, em especial os jovens que estão mais sujeitos às DSTs. A imunização é uma medida de prevenção que tem apresentado sucesso nas infecções por alguns tipos de HPV oncogênicos, diminuindo a incidência de câncer no trato genital inferior. Espera-se, com essa medida, minimizar a circulação do vírus na região da orofaringe. Portanto, é necessário alertar a população em geral e profissionais de saúde quanto a provável relação do HPV com o carcinoma de orofaringe.

**Palavras-chave:** *Papilomavírus humano*, carcinoma orofaríngeo, prevenção, tratamento.

## ABSTRACT

The human papillomavirus is a virus that infects epithelial cells and has the ability to cause various types of skin lesions or mucous membranes. The viral genital HPV infection is more common in the genital anus region, however, due to the habits of oral sex, HPV became also found in the oral mucosa. This study aimed to demonstrate the presence of high-risk oncogenic HPV and its possible association with the development of malignancy in the oropharynx, through a literature review of the last ten years. Sexual activity exercised early with a high number of partners, along with alcohol, tobacco and other sexually transmitted diseases increase the chances of virus infection. Of the more than 100 types of HPV identified, 24 types were associated with oral lesions and HPV 16 is the most prevalent type in oral cancer. Persons of males over 40 years of age are the most affected. The association of HPV oropharyngeal carcinoma represents a public health problem, especially youngsters who are more susceptible to STDs. Immunization is a preventive measure that has shown some success in infections with oncogenic HPV types, decreasing the incidence of cancer of the lower genital tract. Hopefully, with this measure, minimize movement of the virus in the oropharynx. Therefore, it is necessary to warn the general public and health professionals regarding the possible relationship between HPV and oropharyngeal carcinoma.

**Keywords:** human papillomavirus, oropharyngeal carcinoma, prevention, treatment.

## INTRODUÇÃO

Em 1933, Richard E. Shope descobriu que o agente causador de verrugas genitais era um vírus, e o denominou de Papilomavírus. A partir do final da década de 1970, foram identificados diversos tipos de HPV em várias lesões de pele e de mucosas, o que reforçou a importância médica do HPV <sup>[1]</sup>.

Os Vírus do Papiloma Humano (HPV) são vírus que infectam células epiteliais e têm a capacidade de causar diversos tipos de lesões na pele ou mucosas <sup>[2, 3]</sup>. A infecção viral genital por HPV é uma doença sexualmente transmissível frequentemente encontrada na população sexualmente ativa em todo o mundo. A transmissão sexual do HPV é alta, sendo mais frequente na região anogenital, entretanto, devido ao aumento da prática do sexo oral, o HPV passou a ser encontrado na mucosa oral <sup>[4]</sup>. Os tipos de HPV variam em suas associações a diferentes lesões e em seu potencial oncogênico. São divididos em duas classes virais: cutaneotrópicos, capazes de infectar a epiderme e mucosotrópico, capazes de infectar mucosas. A segunda é dividida de acordo com o potencial de malignidade em baixo risco e alto risco <sup>[5, 6]</sup>. Para a detecção e identificação do HPV existem várias técnicas disponíveis, em que a especificidade e sensibilidade destas técnicas diferem amplamente <sup>[7]</sup>. A imunização é uma medida de prevenção primária que tem apresentado sucesso no controle e erradicação de várias doenças, apresentando melhor custo-efetividade. As vacinas contra o HPV podem prevenir verrugas genitais, infecções por alguns tipos de HPV oncogênicos e diminuir a incidência de câncer no trato genital inferior <sup>[8, 9]</sup>. O crescente número de infecção anogenital por HPV e seu alto potencial oncogênico levam a acreditar que outros possíveis sítios de infecção, pouco investigados de maneira rotineira e preventiva, como a cavidade oral, possam ser focos de recontaminação ou até mesmo, locais de desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas.

Com base no crescente número de estudos, que relatam o papel do HPV de alto risco na etiologia dos carcinomas de cabeça e pescoço e na sua provável relação com a transmissão orogenital, é importante conhecer mais profundamente essa associação, já que houve um grande aumento de novos casos da doença na última década.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa literária foi executada através de ferramentas de busca: *Google Acadêmico*, Portal CAPES e *Scielo*. Os artigos pesquisados na literatura foram referente ao período de 2002 a 2014, que relataram uma relação entre o HPV e o carcinoma orofaríngeo, incluindo também artigos sobre diagnóstico, tratamento, profilaxia, vacinas comercialmente disponíveis e dados epidemiológicos de prevalência. Os descritores de saúde: *Papilomavírus humano*, carcinoma orofaríngeo, prevenção, tratamento foram usados isoladamente e em combinação na pesquisa. A partir da análise de uma lista de referências de sessenta e três publicações relevantes e artigos de revisão, excluíram-se aqueles em que os dados não eram referentes ao período estabelecido e que não condiziam com o objetivo da pesquisa totalizando quarenta trabalhos publicados.

## REVISÃO DA LITERATURA

### *Papilomavírus humano*

Muitas doenças causadas por vírus têm sido descritas desde a antiguidade. Os médicos gregos e romanos foram os primeiros a observar a transmissão sexual das verrugas genitais, que eram bastante comuns nessa época e suas causas eram desconhecidas. No início do século XX, G. Ciuffo foi o primeiro a suspeitar que as verrugas fossem causadas por vírus. Em 1933, Richard E. Shope descobriu que o agente causador desses tumores era um vírus, e o denominou de *Papilomavírus*. A partir do final da década de 1970, foram identificados diversos tipos de HPV em várias lesões de pele e de mucosas, o que reforçou a importância médica do HPV <sup>[1]</sup>.

O *Papilomavírus humano* (HPV) é um vírus que pertence à família *Papillomaviridae*. Eles infectam células epiteliais e têm a capacidade de causar diversos tipos de lesões na pele ou mucosas <sup>[2, 3]</sup>. O HPV é considerado o agente causador de tumores benignos, como: papilomas, verruga comum, verruga genital ou condiloma que também é popularmente conhecido como "crista de galo" <sup>[2]</sup>. O vírus possui estrutura simples, tamanho pequeno (cerca de 55nm), formato icosaédrico, não envelopado, sem enzimas e glicoproteínas, formado por dupla fita de DNA circular protegida por uma capa constituída de proteína <sup>[10]</sup>. O DNA circular do vírus HPV pode ser dividido em três regiões: região regulatória ("long control region" – LCR), região precoce ("early" – E1 a E8) e região

tardia (“late” – L1 e L2). Os genes L codificam proteínas do capsídeo viral e os genes E codificam proteínas com funções reguladoras da atividade celular como a replicação e a transcrição [11, 10].

Os tipos de HPV variam em suas associações a diferentes lesões e em seu potencial oncogênico. São divididos em duas classes virais: cutaneotrópicos, capazes de infectar a epiderme e mucosotrópico, capazes de infectar mucosas. A segunda é dividida de acordo com o potencial de malignidade em baixo risco (tipos 6, 11, 41, 43, 44) para desenvolver neoplasias, enquanto outros tem alto risco (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52) [5, 6]. Os tipos 6 e 11 são os principais tipos envolvidos na maioria dos condilomas do trato genital, enquanto os tipos 16 e 18 são encontrados principalmente no câncer do colo do útero [5, 8, 6].

Os tipos de vírus considerados de baixo risco estão associados a lesões benignas, enquanto os tipos de vírus considerados de alto risco estão associados aos carcinomas cervicais, carcinomas de cabeça e pescoço (cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe) e lesões escamosas epiteliais em diferentes graus [5]. O HPV identificado em células neoplásicas malignas através de técnicas de detecção molecular tem sido associado a cânceres, principalmente com o carcinoma cervical [5]. Dentre os cânceres que mais atinge mulheres, o câncer de colo do útero está em segundo lugar, sendo o HPV responsável por 95% dos casos, ficando atrás somente do câncer de mama [12].

Alguns tipos de HPV tem sido responsáveis pelo desenvolvimento de malignidade em mulheres que comumente infectam regiões do períneo, vulva, vagina, colo do útero e região anal. No homem, infectam: pênis, saco escrotal, uretra e região anal.

Além dessas áreas comumente afetadas, estudos têm demonstrado a presença de HPV de alto risco oncogênico e sua possível associação com o desenvolvimento de malignidade na região de orofaringe [13]. As infecções nem sempre são visíveis macroscopicamente. Pode ser classificadas em: latente, que só pode ser diagnosticada por métodos de biologia molecular; subclínica, onde não há sintomas clínicos, porém há alterações discretas que podem ser detectadas por métodos como peniscopia, colposcopia ou biópsia e clínica, onde é possível detectar pelo exame clínico lesões evidentes [14].

## Diagnóstico

Para a detecção e identificação do HPV existem várias técnicas disponíveis, em que a especificidade e sensibilidade destas técnicas diferem amplamente [7]. A detecção do HPV pode ser feita através de: exame Papanicolau, o exame preventivo mais comum que não detecta o vírus, mas

as alterações que ele pode causar na célula e colposcopia, exame que permite identificar as lesões causadas pelos tipos oncogênicos de HPV, sendo geralmente recomendado quando há um resultado anormal no exame Papanicolau.

O HPV também pode ser detectado através da biópsia onde é retirado um pequeno pedaço de tecido para a análise [15]. As lesões provocadas por HPV recebem como diagnóstico também: exame clínico, citologia oncológica e a histologia.

Entretanto, a detecção da infecção por HPV incluem os métodos biológicos, como as hibridizações, tipo *Southern Blot*, captura de híbridos, hibridização *in situ* e reação em cadeia de polimerase (PCR) [16], que são exames mais modernos, em que é possível diagnosticar a presença do vírus mesmo antes do paciente apresentar qualquer sintoma [15]. Segundo Oliveira et al. [7], os métodos de hibridizações são divididos de acordo com a sua sensibilidade em:

- Métodos de baixa sensibilidade (imunoperoxidase, imunofluorescência e hibridização *in situ*) detectam o vírus quando presente em mais de 10 cópias do DNA viral por células.
- Métodos de moderada sensibilidade (*Southern blot*, *dot blot* e hibridização *dot reversa*) detectam o vírus quando de 1 a 10 cópias do DNA viral estiver presente.
- Métodos de alta sensibilidade (PCR) detectam o vírus quando menos de uma cópia do DNA viral estiver presente.

O método de *Southern blot* é considerado ideal para detecção do HPV por ele ser o mais sensível entre as técnicas de hibridização. Dois tipos muito próximos de HPV (como os tipos 6 e 11) não podem ser diferenciados por esta técnica, mas permite identificar novos tipos de HPV [17].

A técnica de *dot blot* é mais rápida e mais simples do que a de *Southern blot*, exige menores quantidades de DNA, porém é menos sensível. Nesta técnica não são identificadas infecções produzidas por vários tipos de HPV ao mesmo tempo [17].

A PCR é um teste de alta sensibilidade, utilizado, para comprovar a existência ou não do DNA do HPV [18]. O diagnóstico da infecção pelo HPV possui duas aplicações: a primeira seleciona *primers* para tipos de vírus específicos, separando os tipos conhecidos dos não conhecidos de HPV.

A segunda seleciona *primers* comuns a vários tipos de HPV, detectando a presença de HPV sem identificar tipos específicos. A PCR é uma técnica de extrema sensibilidade, simplicidade e rapidez, que permite a identificação do genoma de um único HPV. Porém, o seu maior problema é a contaminação das amostras levando à resultados falso-positivos. Os resultados obtidos pela PCR são comparados com os da técnica de *Southern blot* [17]. A hibridização *in situ* é um método em larga escala que permite detectar a presença do HPV em cortes histopatológicos ou esfregaços

celulares. Esta técnica, quando utilizada sozinha, sem o auxílio da PCR, não é capaz de detectar o vírus quando presente com um baixo número de cópias do genoma viral <sup>[7]</sup>.

## Profilaxia

O HPV está associado a doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) e ao câncer do colo do útero. Representa um sério problema de saúde pública principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, que apresenta elevada incidência e mortalidade <sup>[9, 19]</sup>. O contágio é relativamente alto, chegando à 65%, podendo ser por contato com mucosas e pele, meio sexual (cerca de 95%) e através de contato com mãos, toalhas, roupas ou objetos (cerca de 5%).

Porém, há necessidade de conter secreção com vírus vivo <sup>[20]</sup>. O uso do preservativo infelizmente não protege totalmente contra o vírus HPV, porém é essencial na prevenção contra todas as DSTs <sup>[21, 20]</sup>. O preservativo não protege totalmente devido o contato com minilões no saco escrotal e ao redor do ânus (homem), vulva e região anal (mulher).

Entretanto, se for utilizado desde o início das carícias e não só na penetração, o preservativo diminui o risco de contágio <sup>[22]</sup>. A abstinência da penetração vaginal não previne totalmente a infecção, pois o HPV tem sido identificado em mulheres que nunca tiveram penetração vaginal <sup>[20]</sup>. Neste momento, não existe prevenção nem cura efetiva para as manifestações clínicas do HPV. Assim, a infecção pelo vírus pode ser evitada somente por completa abstinência sexual <sup>[23]</sup>.

A imunização é uma medida de prevenção primária que tem apresentado sucesso no controle e erradicação de várias doenças, apresentando melhor custo-efetividade. As vacinas contra o HPV pode prevenir verrugas genitais, infecções por alguns tipos de HPV oncogênicos e diminuir a incidência de câncer no trato genital inferior <sup>[8, 9]</sup>. As vacinas profiláticas protegem contra a infecção por HPV enquanto as vacinas terapêuticas tem a finalidade de induzir imunidade celular específica fazendo com que as lesões e tumores malignos regridam <sup>[3]</sup>.

Atualmente, existem duas vacinas sendo comercializadas. Uma delas é quadrivalente (Gardasil®), onde seu espectro de ação engloba os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 e a bivalente (Cervarix®) com espectro de ação para os tipos 16 e 18 os mais relacionados com os carcinomas anogenitais e da orofaringe. Ambas apresentam boa eficácia para prevenção de lesões genitais <sup>[9]</sup>. As vacinas quadrivalente e bivalente são aplicadas em 3 doses e administradas via intramuscular. A segunda e terceira dose da quadrivalente é aplicada, 2 e 6 meses após a primeira dose, sendo a bivalente da mesma forma, porém 1 e 6 meses da dose inicial <sup>[8, 23]</sup>.

Segundo Nadal e Manzione <sup>[23]</sup>, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a vacinação em mulheres entre os 10 e os 25 anos de idade antes do início da vida sexual e que não tenham sido infectadas pelos tipos virais envolvidos. As vacinas não surtem efeitos em pessoas que já foram infectadas e que possuem lesões provocadas por esses tipos virais.

Estudos mostram que as vacinas podem ser administradas em mulheres imunodeprimidas, mulheres que estão amamentando, mas são contra indicadas durante a gravidez, pelo fato de não haver estudos adequados <sup>[23]</sup>.

O uso em homens não foi liberado pela ANVISA, porém o FDA (*Food and Drugs Administration*) norte-americano, liberou a administração das vacinas em homens entre 9 e 26 anos que não tenham começado sua vida sexual ou que não entrou em contato com os tipos virais envolvidos <sup>[23]</sup>. As vacinas contra o HPV estão autorizadas para comercialização em clínicas privadas, por via intramuscular, em três doses, custando em média, cada uma, 300 reais. Em serviços públicos de saúde, estão disponíveis gratuitamente <sup>[9]</sup>.

O Ministério da Saúde anunciou que neste ano de 2014 houve a incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) da vacina contra o HPV, usada na prevenção de câncer de colo do útero. Meninas de 10 e 11 anos foram protegidas contra os quatro tipos de vírus que são responsáveis por 70% dos casos de câncer de colo do útero. Foi a primeira vez que a população teve acesso gratuito a uma vacina que protege contra câncer <sup>[12]</sup>. A vacina que está disponível na rede pública é a quadrivalente, usada na prevenção contra quatro tipos de HPV (6, 11, 16 e 18).

A estratégia de imunização ocorreu tanto nas unidades de saúde quanto nas escolas. A vacina complementa as demais ações preventivas do câncer de colo do útero, como a realização do Papanicolau e o uso de camisinha em todas as relações sexuais <sup>[12]</sup>.

A vacinação não substitui o exame de rotina do colo uterino, devido à vacina ser específica e não proteger contra os demais tipos de HPV. A vacina também não protege contra infecções preexistentes por HPV, sendo necessária a realização do exame preventivo para o câncer cervical, onde o teste Papanicolau é o mais indicado <sup>[3]</sup>.

## Tratamento do HPV

O objetivo do tratamento do HPV é eliminar as lesões causadas pela infecção <sup>[2, 21, 24]</sup>. O tratamento pode ser realizado de várias formas, porém depende de fatores, como: tipo viral,

localidade, extensão, quantidade de lesões, recursos disponíveis, opções do paciente e também a experiência do profissional [21].

Dentre os métodos não invasivos disponíveis atualmente, os medicamentos utilizados no tratamento do HPV são o ácido tricloroacético (ATA), podofilina, podofilitoxinas, interferon e imiquimod [24]. Existem também métodos de tratamento invasivos, como: a eletrocauterização, criocauterização, vaporização a laser e exérese cirúrgica. Todos com objetivo de remover lesões [21].

## **Infecção por HPV na gravidez e em pacientes imunodeprimidos**

A transmissão do HPV das mães para o filho, no momento do parto, é responsável pela papilomatose laríngea juvenil. Assim, a transmissão vertical é claramente possível, principalmente quando há verrugas genitais. É possível que a transmissão no nascimento permaneça latente durante toda a vida dessa pessoa sendo que a existência do vírus não indica de forma obrigatória à presença de lesões [17]. Na gravidez, as lesões condilomatosas podem atingir proporções maiores devido ao aumento da vascularização, alterações hormonais e imunológicas que ocorrem nesse período. Não se deve utilizar nenhum método químico de tratamento durante a gravidez. A escolha do tratamento depende do número e extensão das lesões. Lesões externas, isoladas e pequenas podem ser utilizadas a criocauterização em qualquer fase da gravidez [25]. Imunodeprimidos têm maior risco de apresentarem lesão histopatológica mais grave, ou progressão da lesão, levando a uma evolução para o câncer e recidivas frequentes. Considera-se imunodeprimidos pacientes portadores de HIV, usuários de corticóides, transplantados entre outros. Nos portadores de HIV, a prevalência de lesões intraepiteliais é dez vezes maior, as lesões são mais extensas e envolvem outros órgãos do trato genital inferior [21].

## **Relação do HPV com o câncer oral**

O câncer de boca é uma doença multifatorial, decorrente de fatores genéticos (hereditários), ambientais (álcool, tabaco, radiação) ou infecciosos (vírus) isolados ou em associação, causadores de alterações citogenéticas que progridem através de uma sequência de mutações somáticas, resultando em proliferação celular descontrolada [26, 27, 28].

A infecção viral genital por HPV é a doença sexualmente transmissível frequentemente encontrada na população sexualmente ativa em todo o mundo. A transmissão sexual do HPV é alta,

sendo mais frequente na região ano-genital. Entretanto, devido o aumento da prática do sexo oral, o HPV passou a ser mais encontrado na mucosa oral, onde a transmissão pode ocorrer por auto-inoculação [4], nasal, na conjuntiva, seios paranasais, laringe, mucosas traqueobrônquica, esôfago, uretra, trato anogenital e pele [4, 11].

Outros locais também acometidos na cavidade oral são: palato mucoso bucal, gengiva, lábios, úvula e assoalho da boca. No assoalho da boca está presente grande quantidade de saliva, onde agentes cancerígenos, como o fumo e o álcool, podem ser dissolvidos, permitindo maior ação do vírus [4, 27, 29, 6]. A língua é o local mais acometido por lesões pelo HPV na cavidade oral [4, 27, 6]. A atividade sexual exercida precocemente com número alto de parceiros, juntamente com o álcool, fumo e outras doenças sexualmente transmissíveis aumentam as chances de infecção pelo vírus [4, 27, 6]. Estudos tem demonstrado que o uso de prótese, má higiene bucal e perdas dentárias têm sido relacionados ao maior risco de desenvolvimento de câncer da cavidade bucal [30].

Segundo o INCA [22], a estimativa para o câncer de boca em 2012 foi de 14.170 novos casos, sendo 9.990 homens e 4.180 mulheres. Em 2010, o número de óbitos por câncer de boca foi de 4.891, sendo 3.882 homens e 1.009 mulheres. Entre os vírus que infectam o tecido da cavidade oral e que são agentes oncogênicos pode-se citar o citomegalovírus, herpesvírus e o papilomavírus humano [11]. A exposição ao vírus de Epstein-Barr aumenta o risco de desenvolver câncer de orofaringe. Dos mais de 100 tipos de HPV identificados até o momento, 24 tipos foram associados a lesões orais (2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72, 73) [4]. Assim como no câncer anogenital o HPV 16 é o tipo mais prevalente no câncer oral [29].

## Câncer de orofaringe

A faringe é uma área do pescoço e garganta que é dividida em três regiões: nasofaringe (parte superior); orofaringe (parte do meio) e hipofaringe (parte inferior). A orofaringe é o espaço na parte de trás da boca, às vezes chamado de garganta. A base da língua, as amígdalas, pilares amigdalianos anterior e posterior, a parte posterior do palato mole e úvula estão todos localizados na orofaringe [32]. Os tipos mais frequentes de câncer de orofaringe é o carcinoma de células escamosas (CEC) (Figura 1). Outros tumores que podem ocorrer nessa região são os carcinomas indiferenciados como linfomas, sarcomas e tumores de glândulas salivares [33].



Figura 1: Manifestação clínica do papiloma no pilar amigdaliano anterior esquerdo, próximo à úvula. **Fonte:** BAPTISTA-NETO, 2012.

A descoberta da associação entre o HPV e o carcinoma orofaríngeo é relativamente recente e sabe-se que o perfil dos pacientes afetados é diferente do perfil dos pacientes tipicamente acometidos por outros tumores da região da cabeça e do pescoço<sup>[35]</sup>.

Na maioria das vezes, o câncer de orofaringe é diagnosticado em situação avançada. Na fase inicial os tumores surgem como uma lesão ulcerada indolor ou como uma lesão nodular. Com o crescimento das lesões, as mesmas começarão apresentar dor e sangramento, levando a perda de peso devido a dificuldade de se alimentar<sup>[32]</sup>. O uso de álcool e tabaco continua sendo os principais fatores de risco para o câncer de cabeça e pescoço, porém o HPV tem sido etiológicamente associado a 20-25% dos carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço, especialmente na orofaringe<sup>[36]</sup>.

É possível notar um aumento na incidência do câncer de orofaringe na população do sexo masculino com idade jovem. Na última década o HPV foi considerado o agente causador desses tumores. Estima-se que o HPV seja o agente causador de 80% dos tumores da orofaringe nos Estados Unidos, percentual que alcança 90% dos casos na Suécia<sup>[35]</sup>.

## **Carcinoma de células escamosas**

O carcinoma de células escamosas se caracteriza pelo rompimento do epitélio, com formação de uma úlcera de consistência e base endurecida, e raramente apresenta consistência mole, que é mais comumente em lesões herpéticas, assim como as aftas. O carcinoma exibe normalmente um fundo granuloso e grosseiro, com bordas elevadas circundando a lesão<sup>[37]</sup>.

A associação do HPV ao carcinoma de células escamosas em região de cabeça e pescoço representa um problema de saúde pública, em especial para os jovens que são mais sujeitos às DSTs<sup>[26]</sup>. O CEC é o sexto tipo de câncer mais comum, com incidência anual mundial de aproximadamente 400.000 casos<sup>[36]</sup>. Dentre os cânceres de boca, o CEC oral também chamado

carcinoma epidermóide ou espinocelular oral representa aproximadamente 90% das neoplasias malignas que afetam a cavidade bucal [38, 11]. Indivíduos do sexo masculino com mais de 40 anos de idade são os mais acometidos [27, 11], embora a prevalência ainda ser maior na população masculina, observa-se atualmente um aumento da incidência na população feminina devido ao aumento do hábito de fumar entre as mulheres [11].

O Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço (HNSCC) é encontrado anatomicamente na cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe e laringe [36].

A maioria desses tumores se localiza nas amídalas ou na região da base da língua e, por conta disso, normalmente se manifesta por sintomas como dor de garganta, dificuldade ou dor para engolir e, mais raramente, dor de ouvido. Em comparação aos portadores dos demais tumores da região, observa-se que os pacientes portadores dos tumores de orofaringe relacionados ao HPV são geralmente entre cinco à dez anos mais jovens, e apresentam menor exposição ao tabaco e álcool. Além disso, há certa relação com determinados comportamentos sexuais [35]. A incidência do carcinoma de células escamosas da orofaringe apresentou um aumento de cerca de 11% nas duas últimas décadas [34].

O CEC da boca desenvolve-se a partir de lesões pré-malignas, que se apresentam clinicamente como lesões vermelhas, brancas ou mistas. A leucoplasia, que significa "placa branca" é a lesão oral pré-maligna mais comum. A cor branca é devido a hiperplasia epitelial e a hiperqueratose [28].

Pode-se classificar as lesões da boca em ulceradas, nodulares e vegetantes. As ulceradas são divididas em: superficial, quando se situam paralelamente ao plano do epitélio; infiltrante, quando invadem os tecidos subjacentes; e infiltrante destrutiva, quando, além da infiltração, ocorre perda de tecido e a lesão se aprofunda, constituindo-se numa lesão endofítica.

As lesões nodulares caracterizam-se por serem recobertas de mucosa normal e geralmente representam lesões benignas ou malignas de glândulas salivares menores. Já as lesões vegetantes se exteriorizam e, por isso, são denominadas exofíticas [37]. É importante fazer o exame físico e palpar cuidadosamente as áreas em torno da úlcera para detectar endurecimento que pode significar invasão de estruturas adjacentes e propagação do tumor [37].

Diversos fatores estão envolvidos na etiologia do carcinoma epidermóide oral, e dentre estes, o HPV tem sido extensivamente estudado nos últimos anos. Os estudos envolvendo o HPV na carcinogênese oral são controversos. Assim, a associação entre este vírus e o papel que desempenha no desenvolvimento do câncer oral ainda não está bem definida [39, 4, 40].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste estudo, observou-se a importância do HPV como doença sexualmente transmissível, sua alta prevalência na população, seu forte envolvimento como agente carcinogênico em regiões diferentes da anogenital, que podem alojar o HPV, como a cavidade oral. A descoberta da associação entre o HPV e o seu papel no desenvolvimento do carcinoma de orofaringe é relativamente recente e os estudos envolvendo o HPV na carcinogênese oral são controversos. O uso de álcool e tabaco continua sendo os principais fatores de risco na etiologia do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, especialmente na orofaringe, porém o HPV tem sido etiológicamente associado.

Atualmente, se pode dizer que a prevenção primária através da imunização é o fator preponderante para minimizar a infecção por HPV. A Imunização provavelmente irá diminuir a circulação do vírus na população e conseqüentemente a incidência de HPV na região da orofaringe que aumenta cada dia, principalmente nos jovens e adolescentes. O HPV representa um problema de saúde pública, desta forma é necessário alertar a população em geral e profissionais de saúde quanto a provável relação do HPV com o carcinoma de orofaringe.

## REFERÊNCIAS

1. Camara GNNL, Cruz MR, Veras VS, Martins CRF. Os *Papilomavírus humanos* – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. Univ Ciênc Saúde. 2003; 1 (1): 159-8.
2. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. *Papilomavírus Humano (HPV): diagnóstico e tratamento*. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2002.19 p.
3. Bragueto T, Suzuki LE. Vacinas contra o *Papilomavírus humano* – HPV. NewsLab. 2008; (87): 58-68.
4. Castro TMPG, Neto CER, Scala KA, Scala WA. Manifestações orais associada ao *Papilomavírus humano (HPV)* conceitos atuais: revisão bibliográfica. Rev Bras Otorrinolaringol. 2004; 70 (4): 546-50.
5. Silva AMTC, Cruz AD, Silva CC, Borges FR, Curado MP. Genotipagem de *Papilomavírus humano* em paciente com papilomatose laríngea recorrente. Rev Bras Cancerol.2003; 49 (3): 167-74.

6. Castro TMPP, Bussoloti-Filho I, Nascimento VX, Xavier SD. Detecção de HPV na mucosa oral e genital pela técnica PCR em mulheres com diagnóstico histopatológico positivo para HPV genital. *J Bras Otorrinolaringol.* 2009;75 (2): 167-71.
7. Oliveira MC, Soares RC, Pinto LP, Costa ALL. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003; 69 (4): 553-9.
8. Derchain SFM, Sarian LOZ. Vacinas profiláticas para o HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007; 29 (6): 281-4.
9. Barreira AM, Oliveira VA, Machado VMP, Brenna SMF. Vacinas para *Papilomavírus humano*, ScHealth. 2010; 1 (1): 83-7.
10. Passos MRL, Almeida G, Giraldo PC, Cavalcanti SMB, Cortês-Junior JC, Bravo RS, et al. Papilomavírose humana em genital, parte 1. *J Bras Doenças Sex Transm.* 2008; 20 (2):108-24.
11. Simonato LE, Miyahara GI. O papel do *Papilomavírus humano* na carcinogênese bucal. *Rev Bras Cancerol.* 2007; 53 (4): 471-6.
12. Brasil. Portal da Saúde. Ministério da saúde incorpora vacina contra HPV no SUS. Brasília, 2013. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/11662/893/ministerio-da-saude-incorpora-vacina-contrahpv-ao-sus.html>. Acesso em: 01 out. 2013.
13. Solto R, Falhari JPB, Cruz AD. O *Papilomavírus humano*: um fator relacionado com a formação de neoplasias. *Rev Bras Cancerol.* 2005; 51 (2): 155-60.
14. Tristão W, Ribeiro RMP, Oliveira CA, Batiol JC, Bettini JSR. Epidemiological study of HPV in oral mucosa through PCR. *J Bras Otorrinolaringol.* 2012; 78 (4): 66-70.
15. Philippi MLS, Arone EM. Doenças infecciosas viróticas ou viroses. In: \_\_\_\_\_. *Enfermagem em doenças sexualmente transmissíveis.* 12ª ed. São Paulo: Senac; 2010. Cap. 10, p. 117-53.
16. Pinto VFC, Barbosa VFC, Paiva SG. Aspectos epidemiológicos e citológicos de infecções pelo *Papilomavírus humano* (HPV) em adolescentes: uma revisão. *Rev Cient ITPAC.* 2012; 5 (4).
17. Gompel C, Koss LG. Lesões escamosas (epidermóides) pré cancerosas do colo uterino. In: \_\_\_\_\_. *Introdução á citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas.* 1ª ed. São Paulo: Roca; 2006. Cap. 9, p. 79- 108.
18. Bringhenti MEZ, Dozza TG, Dozza TG, Martins TR; Bazzo ML. Prevenção do câncer cervical: associação da citologia oncológica a novas técnicas de biologia molecular na detecção do *Papilomavírus Humano* (HPV). *J Bras Doenças Sex Transm.* 2010; 22 (3): 135-40.
19. Costa LA; Goldenberg P. *Papilomavírus humano* (HPV) entre jovens: um sinal de alerta. *Soc Saúde.* 2013; 22 (1): 249-61.
20. Giraldo PC, Silva MJPMA, Fedrizzi EN, Ginçalves AKS, Amaral RL, Eutério-Junior J, et al. Prevenção da infecção por HPV e lesões associadas com o uso de vacinas. *J Bras Doenças Sex Transm.* 2008;20 (2): 132-40.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis DST. 4ª ed. Brasília.; 2006. p.87-90.
22. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Brasil. Ministério da Saúde. Tipos de câncer. Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/boca>. Acesso em: 30 de set. 2013.
23. Nadal SR, Manzione CR. Vacina contra o *Papilomavirus humano*. O que é preciso saber? Rev Bras Coloproct. 2010; 30 (2): 237-40.
24. São Paulo, Programa Municipal de DST/AIDS. Setor de Assistência: Núcleo de Doença Sexualmente Transmissíveis. Diretrizes para o diagnóstico e tratamento do HPV na rede municipal especializada em DST/AIDS - SMS - SP. 3ª ed. São Paulo; 2010. p 14-16.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8ª ed. Brasília; 2010. p 258-261.
26. Silva IIC, Coutinho LACL, Silva-Júnior JAS, Pires ARC, Bastos OMP. Percepção de vulnerabilidade ao HPV e câncer de cabeça e pescoço: comportamentos sexuais e de risco em jovens de Niterói, RJ. J Bras Doenças Sex Transm. 2012;24 (2): 85-92.
27. Tinoco JA, Silva AF, Oliveira CAB, Rapoport A, Fava AS, Souza RP. Correlação da infecção viral pelo *Papilomavírus humano* com as lesões papilomatosas e o carcinoma epidermóide na boca e orofaringe. Rev Assoc Bras Med. 2004; 50 (3): 252-6.
28. Nanci A. Mucosa Oral. In: \_\_\_\_\_. Tencate histologia oral: desenvolvimento, estrutura e função. 7ª ed. Rio de Janeiro: Eusevier; 2008. Cap. 12, p. 319-357.
29. Castro TPPG, Bussoloti-Filho I. Prevalência do *Papilomavírus humano* (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. Rev Bras Otorrinolaringol. 2006; 72 (2): 272-82.
30. Zeidler SLV, Podestá JRV, Soares M.S, Melo EA, Oliveira ZFL; Gouvêa SA. Relação entre condição bucal precária e carcinoma de células escamosas oral e orofaríngeo. Rev Bras Cir Cabeça e Pescoço. 2013; 42 (2): 77-82.
31. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Brasil, Ministério da Saúde. HPV e câncer - perguntas mais frequentes. Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=2687](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2687). Acesso em: 20 outubro de 2013.
32. Equipe multidisciplinar de cirurgia de cabeça e pescoço. Câncer de orofaringe. São Paulo, 2007. Disponível em: <http://imccap.com.br/tratamentos-cancerorofaringe.html>. Acesso em: 02 de outubro de 2013.
33. Figueiredo AM. Prevalências e característica clínico - epidemiológicas do câncer bucal e de cabeça e pescoço no Hospital Estadual de Bauru/SP [Dissertação de mestrado em Saúde Coletiva]. Bauru: Universidade de São Paulo, 2013.
34. Baptista-Neto, C. *Papilomavírus humano* (HPV) : Considerações gerais e bucais. Full Dent Sci. 2012; 3 (10): 372-6.

35. Feher O. Hereditariedade e câncer. Boletim do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. Boletim da Onco. 4<sup>a</sup> ed. 2011.
36. Marques AEM. Avaliação da presença do papilomavírus humano em orofaringe de pacientes com neoplasia intra-epitelial escamosa de alto grau e carcinoma invasivo do colo do útero, e seus companheiros no hospital universitário de Brasília, Brasília, DF [Dissertação de mestrado em Ciências da Saúde]. Brasília: Universidade de Brasília, 2012.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Falando sobre o câncer da boca. Rio de Janeiro: INCA, 2002. 52 p.
38. Xavier SD, Bussoloti-Filho I, Lancellotte CLP. Prevalência de achados sugestivos de *Papilomavírus humano* (HPV) em biópsias de carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe: estudo preliminar. Rev Bras Otorrinolaringol. 2005; 71 (4): 510-4.
39. Soares CP, Maavazi I, Reis RI, Neves KA, Zuanon JAS, Benatti-Neto C, et al. Presença do *papilomavirus humano* em lesões malignas de mucosa oral. Rev Soc Bras Med Trop. 2002; 35 (5): 439-44.
40. Tenório LA, Carvalho EJA. Presença do *Papilomavírus humano* em lesões com potencial de malignidade da cavidade oral. I Centro de Tecnologia e Geociências. XVIII Congresso de iniciação científica e II congresso de iniciação e desenvolvimento tecnológico e inovação. Universidade Federal de Pernambuco. Pernambuco: 24 a 26/nov2010.