

PAPILOMAVÍRUS HUMANO COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA BUCAL

Gustavo Dias Gomes da Silva (1); Jozinete Vieira Pereira (2) Daliana Queiroga de Castro Gomes (3); Roberia Lucia de Queiroz Figueiredo (4)

Universidade Estadual da Paraíba

(gustavo_diasldm@hotmail.com)

Resumo: Atualmente é bem aceito o papel de agentes infecciosos como importantes fatores de risco para algumas neoplasias malignas. O HPV é o principal agente infeccioso envolvido na patogênese do carcinoma espinocelular bucal e de orofaringe, sendo o subtipo 16 o mais frequentemente encontrado. Onde, o objetivo desse trabalho é associar o HPV com o câncer oral. Logo, considera-se o HPV como um fator de risco independente para carcinomas espinocelulares de boca e orofaringe, principalmente o de tonsilas.

Palavras-Chaves: Odontologia, HPV, Carcinoma bucal, Estomatologia.

Introdução

Aproximadamente 15% de todos os casos de câncer estão associados a agentes infecciosos (Lehoux, 2009). Nas últimas décadas, tem sido observado um crescente aumento no número de infectados pelos papilomas vírus humano (hpv), tanto em homens como em mulheres. Trata-se de um DNA vírus, não culminável, pertencente à família Papovavidae, que possui considerável tropismo pelo tecido epitelial e mucoso (CAMARGO, et al, 2001).

Foram identificados mais de 100 tipos de HPV que são antigênicamente semelhantes. A classificação dentro de uma espécie de HPV é baseada na homologia de seu genoma. Para serem considerados de um mesmo tipo não podem variar

mais do que 2% na região codificante ORF e 5% na região LCR. Sendo assim, pequenas variações no seu genoma originam diferentes tipos de HPV (Rosa, et al, 2009).

Alguns tipos de Papilomavírus Humano (HPV), nos últimos anos, têm sido responsabilizados pelo desenvolvimento de malignidade nas regiões que comumente infectam, compreendendo, na mulher, o períneo, vulva, vagina, colo do útero e região anal; no homem, infectam pênis, uretra, saco escrotal e região anal (Lehoux, et al, 2009). Além das áreas comumente descritas na literatura, o desenvolvimento de pesquisas vem demonstrando a presença de HPV de alto risco oncogênico e sua possível associação com o desenvolvimento de malignidade na região de orofaringe e cordas vocais (Scully, et al, 2002).

Estudos recentes, usando testes meticulosos pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) de uma grande coleção de espécimes internacionais de câncer cervical, demonstraram a presença do DNA do HPV em mais de 99,7% dos casos. Atualmente está bem estabelecido que a infecção pelo HPV é o fator central e causal do câncer do colo de útero (Franco, et al, 2001).

Logo, o presente trabalho tem como finalidade associar o HPV com a neoplasia maligna presente na cavidade oral, contextualizando com as respectivas manifestações na cavidade oral.

Metodologia

Para o presente trabalho optou-se por uma revisão de literatura realizando um levantamento bibliográfico na BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde-BVS), nas bases de dados BBO, MEDLINE e LILACS. Além da pesquisa nessas bases de dados foram pesquisados documentos oficiais, envolvendo políticas de saúde do idoso. Utilizou-se para a busca as seguintes palavras-chaves: HPV, estomatologia, neoplasia maligna. A pesquisa não foi limitada a nenhum período específico. Ao final do levantamento, os artigos encontrados foram analisados de acordo com o critério de inclusão estabelecido, ou seja, abordar a temática: Hpv relacionada ao neoplasia oral.

Resultados

Já foram identificados mais de 100 tipos de HPV. Desses, foram associados 24 tipos com

lesões orais (HPV 1,2,3,4,6,7,10,11,13,16,18,30,33, 35,45,52,55,57,59,69,72 e 73). Na mucosa oral, a prevalência do HPV e seu papel na patogênese de displasia e câncer não está completamente esclareado (Kreimer, et al, 2005)

O diagnóstico do papiloma vírus humano na mucosa é pelo exame clínico, citologia, biopsia, imunohistoquímica, hibridização do DNA, captura híbrida e PCR. O aspecto citológico da infecção do HPV caracteriza-se por: critério maior, coilocitos com halos citoplasmáticos perinucleares e displasia nucleares, nos critérios menores: metaplasia, macrócitos e binucleação (Leohoux, et al, 2009).

Assim, a infecção pelo HPV é o principal precursor de uma série de eventos que leva ao câncer cervical. No entanto, apenas a infecção pelo HPV não é capaz de levar a uma transformação maligna (ROSA, et al, 2009).

Sabe-se que os HPVs oncogênicos são importantes na persistência e na progressão da infecção, especialmente o HPV16, seguido pelo HPV18. Alguns estudos tem associado entre a carga viral e aumento de frequência de câncer cervical. Onde a integração do DNA do HPV no genoma da célula hospedeira usualmente é observada em carcinomas invasivos e em linhagens celulares de carcinoma cervical, mas as lesões benignas e pré-malignas o DNA do HPV usualmente são extracromossômicos (Women, et al, 2003).

Aproximadamente 70% dos cânceres cervicais são causados pelo HPV16 ou 18 e 90% das verrugas vulgares são causadas pelos HPVs tipo 6 ou 11 (Syrjanen, et al, 2004).

Uma consistente associação entre tabagismo e Câncer cervical tem sido demonstrada por diversos estudos. A evidencia biologia para elucidar esse fator de risco ainda é obscura. A nicotina e outros carcinógenos específicos de tabaco foram encontrados nas células cervicais de mulheres tabagistas (Amini, et al, 2016). A elevada concentração dos derivados do tabaco tem sido associada à depressão das células de Langerhans (Jemal, et al, 2013).

Foi sugerido que o HPV é ubíquo e que achados comuns dos mesmos tipos de HPV (6, 11, 16 e 18) em mucosas genital e bucal são um forte indicativo para a transmissão orogenital (Mirghani, et al, 2015) Esse vírus tem um amplo tropismo por epitélio de mucosa, podendo ser adquirido por transmissão sexual. A maioria das infecções por HPV é produto de uma auto-inoculação de um sítio genital ou bucal próprio para o outro (Women, et al, 2003).. Pode também ser transmitido, ainda precocemente, durante o nascimento, do trato genital da mãe para a cavidadebucal da criança (ROSA, et al, 2009).

Dentre as lesões, associadas na cavidade bucal com o HPV, podemos citar:

Lesão	Tipo (HPV):	Características clínicas:
Papiloma de células escamosas	HPV6 e 11	Apresenta como uma lesão exofílica superfície rugosa e coloração rosada ou esbranquiçada e pode ser pediculada ou séssil.
Condiloma	HPV6 e	Nodulos múltiplos,

acuminado	11	pequenos e erosados ou esbranquiçados que proliferam projeções papilares e podem ser pediculados ou sésseis
Verruga vulgar	HPV2 e 4	Clínicamente e histopatologicamente ao papiloma e ao condiloma.
Hiperplasia epitelial focal	HPV13 e 32	Nodulos múltiplos, elevados, moles e arredondados, assintomáticos e de coloração variável entre o rosa pálido a cor normal da mucosa.
Líquen Plano	HPV6 e 11	Pápulas brancas radiadas ou cinzas, aveludadas, filiformes em arranjo linear, anular ou retiforme na mucosa bucal.
Leucoplasia oral	HPV 6, 11, 16	É uma mancha branca ou placa que não pode ser caracterizada clinicamente ou histologicamente como qualquer outra doença
Carcinoma Oral	HPV 16	.Característica de malignidade (Histopatologicamente).

Discursão

A ação da infecção pelo HPV na etiologia do câncer bucal foi inicialmente indicada por

Syrjänen et al.26, em 1983. A partir de então, vários estudos na literatura relatam a prevalência do HPV em tecidos orais, variando de 0 a 100% em tumores e lesões potencialmente malignas, refletindo as inerentes variações nas diferentes populações e métodos de detecção utilizados(Soares, et al, 2002).

Assim, os estudos do envolvimento do HPV na iniciação e na progressão das neoplasias orais têm gerado resultados conflitantes (Oliveira, et al, 2002).Por outro lado, o papel dos HPV de alto risco na carcinogênese oral tem se tornado mais evidente a cada dia. A maioria dos trabalhos publicados envolvendo o papel do vírus nesse processo, nos mais diversos países, tem mostrado um índice de positividade mínimo de 20% (Campisi, et al, 2005).

O câncer bucal é um grave problema de saúde pública no Brasil. Estimou-se, para 2006, 13.470 novos casos, ocupando o quinto lugar entre os tumores que acometem os homens e o sétimo entre as mulheres (Mehanna, et al, 2013). É considerado o câncer mais comum da região de cabeça e pescoço, excluindo-se o câncer de pele¹⁸. Dentre os cânceres de boca, o carcinoma espinocelular representa aproximadamente 90% das neoplasias malignas. Acomete principalmente indivíduos do sexo masculino, com mais de 40 anos de idade, embora um número crescente desta doença venha sendo documentado em adultos jovens nos últimos anos(Mehanna, et al, 2013).

Em uma década, triplicaram no Brasil os casos de câncer de orofaringe relacionados à infecção por HPV, mostrando uma mudança no

perfil da doença. Antes, cânceres de cabeça e pescoço afetavam homens acima de 50 anos, tabagistas e/ou alcoólatras. Hoje, atingem homens jovens (30-45 anos) que não fumam e nem bebem em excesso, mas praticam sexo oral desprotegido. O HPV já está presente em 32% dos tumores de boca em pacientes abaixo de 45 anos, faixa onde antes o índice era de 5% (Vaccarella, et al, 2006).

Aproximadamente 40% das mulheres sexualmente ativas são infectadas pelo HPV (SOUZA, et al, 2008). Onde a prevalência está relacionada, com a idade. Sendo baixa a prevalência em mulheres mais velhas comparada com as jovens é independente dos hábitos sexuais. De acordo Burk, et al, 1996 observou que 36% das infecções estavam presentes antes dos 25 anos e apenas 2, 8% acima dos 45 anos. Outro estudo encontrou um pico máximo entre 20-24 anos (MELKERT, et al, 1993).

No Brasil, o HPV 16 é o tipo predominante de canceres cervicais invasivos na região Sul, Centro-Oeste, Norte, Nordeste e Sudeste. Em relação aos outros tipo de HPV, o HPV 18 é o mais prevalente, com exceção da Região Centro-Oeste que predomina o HPV 33, E NA Região Nordeste o HPV31 é o segundo em prevalência (RABELO, et al, 2003).

Dentre os cânceres de boca, o carcinoma espinocelular representa aproximadamente 90% das neoplasias malignas. Acomete principalmente indivíduos do sexo masculino, com mais de 40 anos de idade, embora um número crescente desta doença venha sendo documentado em adultos jovens nos últimos anos (Syrjänen, 2004).

Em 2001, um estudo feito a partir de 94 estudos que analisaram 4680 amostras apontou que, de modo geral, a probabilidade de detectar o HPV numa lesão cancerizável bucal era 3 vezes maior do que na mucosa normal, sendo que num carcinoma bucal essa probabilidade era 4,7 vezes maior (MILLER, et al, 2001). Já em 2005, Kreimer, et al, analisou cerca de 5.046 casos de CEC (carcinoma espinocelular) de cabeça e pescoço analisados a prevalência geral de HPV foi de 25,9%, sendo significativamente maior na orofaringe (35,6%), que na cavidade bucal (23,5%) ou laringe (24%). O HPV-16 foi o subtipo mais encontrado nos CEC de orofaringe (86,7%), comparado com boca (68,2%) e laringe (69,2%). O HPV-18 foi menos frequentemente encontrado nos CEC de orofaringe (2,8%), sendo outros subtipos raramente detectados.

Em 2008, em uma análise de artigos publicados entre 1988 e 2007 foram analisadas sessenta e duas pesquisas que compreendiam um total de 4852 casos de CEC de cabeça e pescoço. A prevalência de HPV foi igual a 34,5% e os autores concluíram que tal valor pode ser afetada pelo método de identificação do DNA viral e pela localização anatômica do tumor (Termine, et al, 2008).

O papel do HPV16 e 18 na displasia epitelial da cavidade bucal e orofaringe foi discutida numa meta-análise (1985-2010) de 22 artigos e 458 casos de displasia. A prevalência geral desses dois subtipos virais foi de 24,5%. A presença do HPV16/18 foi três vezes mais comum em lesões

displásicas e em cânceres invasivos do que em biópsias normais. Não houve diferenças significantes entre a prevalência de HPV16/18 em lesões displásicas e cânceres ou entre lesões displásicas leves, moderadas e severas. Concluiu-se que a infecção por estes dois subtipos virais ocorre durante uma fase precoce da carcinogênese nestes sítios anatômicos (Jayaprakash, et al, 2011).

Numa revisão da literatura sobre carcinoma tonsilar e infecções por HPV, afirmou-se que este tipo de neoplasia maligna é a forma mais comum de câncer de orofaringe e que sua associação com HPV foi sugerida em virtude dos seguintes fatores: o HPV foi identificado em cerca de 50% dos carcinomas de tonsila; o HPV-16 é a forma predominantemente encontrada; o HPV-16 esta presente nesses carcinomas na sua forma episomal (não integrado ao genoma da célula hospedeira) e o HPV é transcrito no interior deste tipo de câncer (Syrjänen, 2004).

Logo, estudos desenvolvidos até a atualidade não nos permitem definir, com precisão, o papel do HPV na carcinogênese bucal; no entanto, na cérvix uterina, o mesmo já se encontra bem estabelecido (Terai, et al, 2001) A enorme discrepância na incidência desse vírus em lesões malignas, encontrada nos mais variados trabalhos da literatura, contribui para a dúvida. Por outro lado, a maioria dos trabalhos publicados, envolvendo o papel do vírus nesse processo, tem mostrado um índice de positividade mínimo de 20% (Termine, et al, 2008).

Conclusão

A detecção de HPV tornou-se cada vez mais precisa, permitindo correlacionar o vírus ao desenvolvimento de alguns tipos de câncer, com maior ênfase para o carcinoma espinocelular bucal. Estudos realizados nos últimos anos permitem considerar o HPV como o agente causal do câncer de colo de útero. No entanto, mesmo estando correlacionado a diversas manifestações na cavidade oral é necessário estabelecer com precisão o real papel desse vírus no câncer bucal.

Referencias bibliográficas

- Amini, A. et al. Predictors of overall survival in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using the National Cancer Data Base. *Oral Oncology* 56 (2016) 1–7
- Camargo AF, Hugo de Melo V. *Ginecologia A de LL*. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. Pag: 397-400.
- Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P. Human papillomavirus frequency in oral epithelial lesions. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(1):62-64.
- Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Can Med Assoc J*. 2001;164(7):1017-25.
- Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, Merzianu M, Rigual N, Marshall J, Gill S, Frustino J, Wilding G, Loree T, Popat S, Sullivan M. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: A meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncol*. 2011; 47(11):1048-54.
- Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:175–201.
- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(2): 467-75.
- Lehoux M, Dábramo CM, Archambault J. Molecular mechanisms of human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Public Health Genomics*. 2009;12(5-6):268-80.
- Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35:747–55.
- Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse E, Van diest PJ, Bleer OP, et al. Prevalence of

HPV in aztomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is agedependent. *Int J Cancer* 1993, 53: 919-23.

Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91(6):622-35.

Mirghani H, Amen F, Blanchard P, et al. Treatment de-escalation in HPVpositive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer* 2015;136:1494–

Oliveira MC, Soares RC, Pinto LP, Costa A de L.L. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. *Ver Bras Otorrinolaringol* 2003 jul/ago, 69(4): 553-9.

Rabelo-Santos SH, Zeferino (Villa LL, Sobrinho JP, Amaral RG, Magalhães AV. Human Papiloma-virus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiânia, Brasil. *Men Inst Oswaldo Cruz*, 2003, 98: 181-4.

Rosa MI, Medeiros LR, Bozzetti MC, Fachel J, WendlandE, Zanini RR, et al. Accurag of telomerase in cervical lesions: a systematic review. *Int j gynecol Cancer* 2007, 17: 1205-14.

Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol.* 2004; 57(5):449-55.

Scully C. Oral squamous cell carcinoma: from an hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission. *Oral Oncol.* 2002;38:227-34.

Soares RC, Oliveira MC, Souza LB, Costa AL, Medeiros SR, Pinto LP. Human papillomavirus in oral squamous cells carcinoma in a population of 75 Brazilian patients. *Am J Otolaryngol.* 2007;28(6):397-400.

Termine N, Panzarella V, Falaschini S, Russo A, Matranga D, Lo Muzio L, Campisi G. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). *Ann Oncol.* 2008; 19(10):1681-90.

Terai M, Takagi M. Human papillomavirus in the oral cavity. *Oral Med Pathol.* 2001;6:1-12.

Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Clifford GM et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):326-333.