



Centro Universitário de Brasília – UniCEUB
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES
Curso de Biomedicina

MARIA ABDALLA SOLERA

HPV – Os principais tipos de câncer causados pelo papilomavírus humano em indivíduos do sexo masculino

Brasília

2015

MARIA ABDALLA SOLERA

HPV – Os principais tipos de câncer causados pelo papilomavírus humano em indivíduos do sexo masculino

Trabalho de conclusão de curso apresentado em forma de artigo ao UniCEUB, como pré-requisito para obtenção de grau de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Creuza do Espírito Santo Barros

Brasília

2015

HPV – Os principais tipos de câncer causados pelo papilomavírus humano em indivíduos do sexo masculino

Maria Abdalla Solera¹

Maria Creuza do Espírito Santo Barros²

Resumo

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA que apresenta tropismo por células epiteliais, causando infecções na pele e nas mucosas. É o principal causador do câncer de colo do útero. Indivíduos do sexo masculino são geralmente assintomáticos e caracterizam o elo chave na cadeia epidemiológica do HPV sendo portadores e transmissores do vírus. Quando sintomáticos podem apresentar os cânceres de pênis, anal, perianal e orofaringe que possuem relação direta com a infecção por HPV e podem ser prevenidos através da vacina quadrivalente. O artigo traz uma revisão narrativa e tem como objetivo relacionar o papilomavírus humano e os principais tipos de câncer que o HPV causa no sexo masculino. É preciso intensificar as campanhas de prevenção, repassando à população o conhecimento sobre o assunto e são necessários mais estudos demonstrando a relação do HPV com os tipos de câncer que o vírus pode causar nos indivíduos do sexo masculino.

Palavras-chave: Papilomavírus humano, HPV, câncer de colo de útero, câncer de pênis, câncer anal, câncer de orofaringe, circuncisão, condiloma.

HPV – The main types of cancer caused by human papillomavirus in males

Abstract

Human papillomavirus (HPV) is a DNA virus that has tropism for epithelial cells, causing infections on the skin and mucous membranes. It's the main cause of cervical cancer. Man is usually asymptomatic and features the key link in the epidemiological chain of HPV virus being carrier and transmitter. When symptomatic can present penile cancer, anal, perianal and oropharynx that have direct relationship with HPV infection and can be prevented by the quadrivalent vaccine. This article brings a narrative review and aims to relate the human papillomavirus and the main cancers that HPV causes in males. It's necessary to intensify prevention campaigns, transferring to the population the knowledge on the subject and more researches are needed demonstrating the HPV relationship with cancers that the virus can cause in males.

Key words: Human papillomavirus, HPV, cervical cancer, penile cancer, anal cancer, oropharynx cancer, circumcision, condyloma.

¹Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

²Doutora em biologia molecular (Universidade de Brasília), Mestre em patologia molecular (Universidade de Brasília) e Biomédica (UniCEUB).

1. Introdução

O câncer é uma doença genética e é considerada uma das principais causas de morte no mundo. É caracterizada pelo crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo ocorrer metástase (INCA, 2015). A principal causa do câncer são modificações genéticas adquiridas por fatores externos mas, há também, a possibilidade de ser uma doença genética passada de geração a geração. A doença é resultado de mutações no DNA das células somáticas que se propagam por mitose (PRADO, 2014).

Apesar da maior parte dos cânceres (85%) ser causada por mutações genéticas, existem os outros 15% que são induzidos por vírus (PRADO, 2014). O Epstein Barr vírus (EBV) tem grande potencial oncogênico e é frequentemente encontrado na cavidade bucal. A combinação do EBV com agentes químicos cancerígenos está associada ao desenvolvimento do carcinoma espinocelular (MIYAHARA, 2011). Existem outras associações de vírus e câncer, como: vírus da hepatite B e câncer de fígado, vírus da leucemia de células T humanas e leucemia de células T e o herpesvírus do sarcoma de Kaposi relacionado ao sarcoma de Kaposi que também apresenta níveis elevados quando relacionados ao HIV (PRADO, 2014).

As taxas de câncer anal em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são mais altas do que em indivíduos não infectados (SILVERBERG et al., 2012). Outro vírus relacionado ao câncer anogenital é o papilomavírus pois causa verrugas genitais e anais que são definidas como pequenos tumores (PRADO, 2014).

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus da família Papoviridae, gênero *Papillomavirus*, são vírus que apresentam tropismo por células epiteliais, causando infecções na pele e nas mucosas (LETO et al., 2011). O vírus tem cerca de 55nm de diâmetro e seu genoma apresenta de 7200 a 8000 pares de base com peso molecular de 5.2×10^6 daltons. É formado por um capsídeo que possui 72 capsômeros de estruturas icosaédricas, sem envelope lipoprotéico em uma única molécula circular dupla de DNA (CASTRO; BUSSOLOTI FILHO, 2006).

Atualmente, os tipos de HPV são divididos em baixo e alto risco. Os tipos enquadrados como de baixo risco como HPV 6 e HPV 11, são

encontrados geralmente em pacientes com verrugas genitais e os tipos 16 e 18, de alto risco, estão relacionados com 70% dos casos de câncer cervical invasivo e mais de 90% das lesões intraepiteliais graves (BRAGAGNOLO; ELI; HAAS, 2010). Dentre os mais de 100 tipos de HPV já descritos, 24 possuem associação com lesões orais. O HPV 16 já teve sua prevalência descrita nessas lesões e em lesões genitais (OLIVEIRA et al., 2003).

A relação causal entre a infecção por papiloma vírus humano (HPV) e o câncer de colo de útero foi uma das descobertas mais importantes na investigação etiológica do câncer nos últimos 25 anos. Já está estabelecido que o HPV é o causador de cerca de 99% dos casos de câncer de colo de útero e em porcentagem menor e variável de câncer de vagina, vulva, pênis e ânus (BRAGAGNOLO; ELI; HAAS, 2010).

O câncer de colo de útero é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, perdendo, apenas, para o câncer de mama, com aproximadamente 500 mil casos novos por ano no mundo, causando a morte, aproximadamente, de mais de 200 mil mulheres ao ano. O câncer do colo do útero evidencia-se na faixa etária de 20 a 29 anos, e o risco aumenta ligeiramente até alcançar seu pico, na maioria das vezes dos 45 aos 49 anos (CRUZ; LOUREIRO, 2008).

O papilomavírus humano (HPV) é universalmente aceito como agente causal do câncer de colo do útero e, mais recentemente, vem se estudando sobre sua relação com câncer oral e de orofaringe (XAVIER et al., 2005). A presença do HPV em carcinomas de pênis foi demonstrada pela primeira vez, no Brasil, na década de oitenta. Estudos moleculares demonstram que mais de 50% dos carcinomas de pênis apresentam DNA de HPV, prevalecendo os tipos virais oncogênicos 16 e 18 (REIS et al., 2010). A infecção por HPV também pode progredir de displasias ou neoplasias intrapiteliais anais (NIA) para carcinoma invasivo (NADAL; MANZIONE, 2007).

Vários estudos vêm demonstrando a relação causal entre o HPV e diversos tipos de câncer. Sabe-se que o principal e mais conhecido câncer causado pelo vírus é o de colo de útero mas o HPV também acomete homens e causa, principalmente, câncer de pênis, perianal e de orofaringe. Apesar de pouco conhecidos pela população em geral, são patologias graves e que podem evoluir para o câncer.

Neste contexto, o objetivo desse trabalho foi relacionar o papilomavírus humano e os principais tipos de câncer que o HPV causa no sexo masculino.

2. Metodologia

O trabalho é uma revisão narrativa. Esse método de revisão segundo Cordeiro (2007) é um tipo de investigação científica tendo como objetivo reunir, avaliar e conduzir uma síntese dos resultados de múltiplos estudos primários. Utiliza métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar as pesquisas relevantes, coletar e analisar dados de estudos incluídos na revisão.

Foram incluídos artigos científicos que apresentam relação entre HPV e câncer de colo de útero, orofaringe, pênis, ânus, perianal, excluindo aqueles que relacionavam o vírus à outras neoplasias.

Os artigos científicos usados no desenvolvimento da revisão bibliográfica se encontram na base de dados MEDLINE, SCIELO e PUBMED e livros didáticos encontrados no acervo do UniCEUB publicados nos últimos 12 anos (2003 a 2015). As palavras-chave utilizadas na busca dos artigos foram: *Papiloma vírus humano, HPV, Câncer de colo de útero, Câncer de pênis, Câncer perianal, Câncer orofaringe, circuncisão, condiloma*, assim como as mesmas palavras no idioma inglês.

3. Desenvolvimento

3.1. Papilomavírus humano

As pesquisas sobre o papilomavírus iniciaram-se no começo do século XX mas, antes disso, desde a Grécia antiga, lesões papilomatosas e verrucosas que acometiam a pele já eram descritas. O vírus foi isolado em 1922 como possível agente etiológico de verrugas em coelhos (LETO et al., 2011) e em 1949, quando o exame Papanicolau, criado por George Papanicolaou, começou a ser difundido pelo mundo, aconteceu a primeira observação de partículas do papilomavírus em verrugas humanas (NAKAGAWA et al., 2010).

Em 1970, a diversidade dessa classe viral foi descrita e Harald zur Hausen, um infectologista alemão, constatou que o papilomavírus humano poderia ser o agente que relacionaria a atividade sexual ao desenvolvimento do câncer de colo de útero. O vírus foi primeiramente relacionado com verrugas pelo corpo e condilomas, que caracterizam as verrugas na área genital, e anos mais tarde, ao desenvolvimento do carcinoma de colo de útero (NAKAGAWA et al., 2010).

A partir dos anos 1980, as pesquisas começaram a ter resultados mais conclusivos e os HPVs 16 e 18 foram identificados e relacionados ao câncer cervical (LETO et al., 2011). Nesta mesma década, no Brasil, Luisa Lina Villa e Ademar Lopes demonstraram a presença de HPV em carcinomas de pênis (REIS et al., 2010).

Nos últimos anos, alguns tipos de HPV, têm mostrado seu potencial no desenvolvimento de neoplasias nos locais que costumam infectar: períneo, vulva, vagina, colo do útero, ânus, pênis, uretra e saco escrotal (CARVALHO, 2012). Além das áreas comumente descritas na literatura, o desenvolvimento de pesquisas vem demonstrando a presença de HPV de alto risco oncogênico em locais como orofaringe e cordas vocais (SOUTO et al., 2005).

O comportamento do genoma do HPV no núcleo da célula hospedeira determina o seu risco oncogênico. HPVs de baixo risco oncogênico tendem a manter o seu DNA íntegro, circular e episossomal. Já os HPVs de alto risco oncogênico sofrem deleções e se integram ao genoma da célula hospedeira pois as fitas de DNA circular do vírus se abrem (FERRAZ; SANTOS; DISCACCIATI, 2012). Após a inoculação, o período de incubação varia de três semanas a oito meses (LETO et al., 2011).

A infecção por HPV possui três classificações: (a) latente – diagnóstico apenas por métodos de biologia molecular; (b) subclínica – não há sintomas clínicos mas há leves alterações que podem ser detectadas por métodos diagnósticos, como colpocitologia, colposcopia, biópsia e peniscopia; (c) clínica – lesões evidentes ao exame clínico (CARVALHO, 2012).

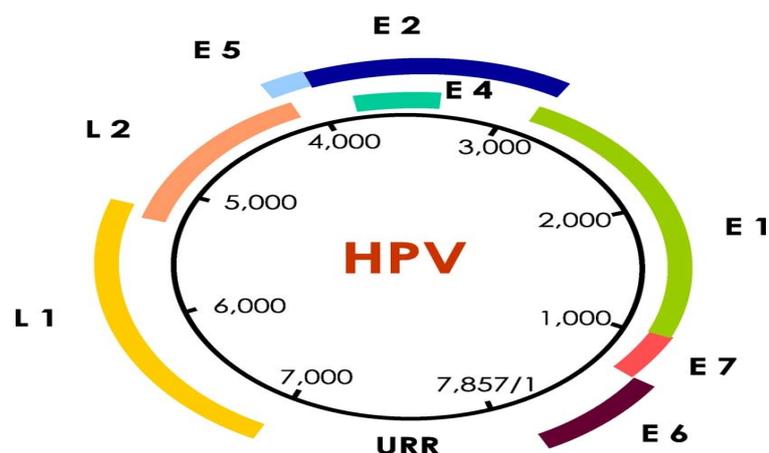
O potencial carcinogênico do HPV é relacionado a duas proteínas virais, E6 e E7, que são capazes de interagir com proteínas que regulam o ciclo celular e que atuam como supressoras de tumores, como a pRb e a p53 que induz apoptose. Através dessa interação, existe a degradação e inativação das

proteínas celulares que pode ocasionar a formação de neoplasias (CHAVES et al., 2011).

O genoma do HPV possui oito regiões conhecidas como fases de leitura aberta (*Open Reading Frames*) e uma região não-codificadora. (CARVALHO, 2012). As fases de leitura aberta são organizadas em três regiões: região precoce (composta pelos genes E1, E2, E4, E5, E6, E7), região tardia (composta pelos genes L1 e L2), e a região reguladora (URR) que possui cerca de 1000 pb que não codificam proteínas mas contém elementos necessários para a regulação da expressão do gene e replicação do genoma (Figura 1) (MUÑOZ et al., 2006).

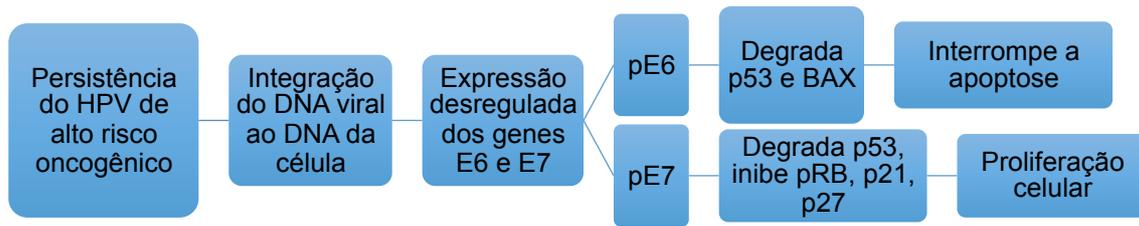
Os genes E1 e E2 codificam proteínas que são essenciais para a replicação do DNA viral e para o controle da transcrição gênica do vírus. A proteína E4 é expressa nos estágios tardios da infecção e tem um papel importante na alteração da matriz intracelular, maturação e liberação das novas partículas virais. As proteínas E6 e E7 são importantes para a amplificação do genoma viral e as regiões tardias L1 e L2 codificam as proteínas virais dos capsídeos durante os últimos estágios da replicação dos vírus (Figura 2) (MUÑOZ et al., 2006).

Figura 1: Representação esquemática do genoma do HPV que mostra o arranjo dos genes precoces E ou não estruturais, os genes do capsídeo (L1 e L2) e a região reguladora (URR).



Fonte: MUÑOZ et al., (2006)

Figura 2: Principal atuação das proteínas virais sobre o ciclo celular



Fonte: FERRAZ et al., (2012)

3.2. HPV em homens

O homem desempenha papel principal na história das infecções de transmissão sexual por ser, geralmente, assintomático, e caracteriza o elo chave na cadeia epidemiológica do HPV. São portadores e transmissores de tipos oncogênicos que aumentam o risco do câncer cervical nas companheiras e podem desenvolver câncer de pênis e de ânus (MENDONÇA; NETTO, 2005). Já existem 100 genótipos de HPV descritos na literatura sendo que 60 tipos possuem tropismo pelo trato genital masculino. Os locais mais comuns onde se encontram o vírus são: pênis, escroto, uretra, ânus e, mais recentemente, na região orofaríngea (CARVALHO, 2012).

A avaliação da participação do homem na infecção por HPV deve ser feita não apenas em termos de prevalência das infecções sintomáticas, mas também do potencial oncogênico das lesões assintomáticas, que em homens sexualmente ativos na população geral ocorre em cerca de 30% e em homens com parceiras HPV positivas chega a 65% (LETO et al., 2011).

Por ano, no Brasil, estima-se que exista cerca de 500 mil a 1 milhão de novos casos de infecção pelo HPV (TRISTÃO, 2012). Os homens são atingidos por cerca de 10.000 casos de carcinomas relacionados ao HPV. Em alguns locais do Brasil, principalmente no Nordeste, a incidência de câncer de pênis e anal é a maior do mundo (ZARDO et al., 2014).

O diagnóstico, no homem, pode ser feito, facilmente, quando as lesões são vistas macroscopicamente. Porém, na maior parte dos casos, por serem assintomáticos, há necessidade de se empregar a peniscopia, citologia, histopatologia e métodos de biologia molecular (MENDONÇA; NETTO, 2005).

Segundo dados populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que no Brasil haja de 3 a 6 milhões de homens infectados pelo HPV. A prevalência do DNA-HPV no sexo masculino tem sido descrita entre 3,6% e 84% e a faixa etária mais atingida está entre 18 e 28 anos de idade (CHAVES et al., 2011).

3.3. Câncer de pênis

O câncer de pênis é observado com alta incidência em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, onde a região Norte e Nordeste tem forte destaque (ZARDO et al., 2014). O Instituto Nacional do Câncer estimou cerca de 4600 casos de câncer de pênis no país em 2009, sendo a região Nordeste a mais prevalente (INCA, 2010).

Um estudo coordenado pela International Agency for Research on Cancer (IARC) constatou que a infecção por HPV no pênis aumenta em três situações: número de parceiras sexuais, relações não-monogâmicas e início precoce da atividade sexual (MENDONÇA; NETTO, 2005).

Os fatores de risco para o câncer de pênis foram descritos como a presença de fimose que dificulta ou impossibilita a exposição da glândula pois o prepúcio estreita a passagem, falta de higienização, comportamento sexual de risco e infecção pelo HPV (COSTA et al., 2013). A circuncisão apresenta efeito protetor contra o câncer de pênis e diminui a prevalência do HPV (CARVALHO, 2012).

O HPV foi descrito como agente etiológico para o câncer de pênis e demonstrou que, mulheres cujos parceiros apresentam a neoplasia, possuem risco 2,8 a 3,2 vezes mais elevado para o desenvolvimento do câncer de colo de útero (REIS et al., 2010).

O câncer peniano apresenta lesões endurecidas, nodulares, ulceradas ou erosivas e podem apresentar superfície verrucosa. O HPV é detectado em 40-70% das lesões e o HPV16 é o tipo mais encontrado (LETO et al., 2011). Os subtipos histológicos basalóide e verrucoso de câncer de pênis estão consistentemente associados a infecção por HPV (Figura 3 e 4) (CARVALHO et al., 2007).

Figura 3: Condiloma acuminado no pênis



Fonte: HPV (2015)

Figura 4: Condiloma acuminado no pênis



Fonte: HPV (2015)

Pacientes infectados pelos tipos virais oncogênicos 16, 18, 31 e 33 possuem uma predisposição para o desenvolvimento do carcinoma de células escamosas do pênis. Estudos moleculares demonstraram que em mais de 50% dos carcinomas de pênis apresentam DNA-HPV, destacando-se os tipos virais 16 e 18 (REIS et al., 2010). O vírus também está presente nas lesões não-invasivas e, quando está relacionado a tumores localizados na glândula do pênis, demonstram maior agressividade (CARVALHO et al., 2007).

A uretra é considerada o maior reservatório natural do HPV (MENDONÇA; NETTO, 2005). O prepúcio e a haste peniana constituem a localização mais frequente do acometimento peniano pelo HPV (CARVALHO, 2012).

O diagnóstico nos homens é feito a partir da peniscopia que é um procedimento não invasivo com inspeção pelo ácido acético a 5%, biópsia com histopatologia e detecção pela biologia molecular. A peniscopia é realizada com aumento entre 14 e 16 vezes, através da aplicação do ácido acético que provoca a vasoconstrição e coagulação temporária de proteínas, o que resulta na coloração branca em áreas ricas em proteínas e caracteriza replicação viral (Figura 5) (CHAVES et al., 2011).

Figura 5: Peniscopia positiva



Fonte: ROSENBLATT (2015)

Em geral, os casos são assintomáticos, o que leva a um diagnóstico em estágios já avançados, sendo observada uma baixa sobrevida (REIS et al., 2010). O tratamento, muitas vezes mutilante, tem efeitos físicos e psicológicos devastadores nos pacientes. A neoplasia é tratável em estágios iniciais e em casos mais avançados, a perda do órgão é inevitável (COSTA et al., 2013).

As lesões podem ser cauterizadas, estimulando o sistema imunológico a eliminar o vírus e prevenindo a sua transmissão. O tratamento pode ser clínico,

cirúrgico ou conjugado. É necessário acompanhamento do paciente pós tratamento, repetindo os exames de citologia, peniscopia, biópsia com histopatologia e biologia molecular, a fim de identificar possíveis recidivas e tratá-las. (CARVALHO, 2012).

3.4. Câncer anal e perianal

O câncer de ânus tem, entre as suas múltiplas e possíveis causas, como um dos fatores etiológicos, o papilomavírus humano. A partir disso, é possível observar uma forte associação entre esse tipo de câncer e as doenças sexualmente transmissíveis (SANTOS JUNIOR, 2007) sendo o HPV o agente etiológico mais comum que provoca doenças na região perianal (NADAL; MANZIONE, 2009).

Os pacientes com infecções por HPV podem desenvolver verrugas, papilomas e displasias. Existe a possibilidade de desenvolvimento das displasias ou neoplasias intraepiteliais anais (NIA) para carcinoma invasivo na área do canal anal (NADAL; MANZIONE, 2009). A NIA é consequência da infecção crônica pelo HPV na região perianal e parece ser causada pela carga viral elevada (NADAL; MANZIONE, 2006).

Em cerca de 80 a 96% das lesões de câncer anal é possível encontrar DNA-HPV. O tipo mais prevalente é o HPV 16, mas os HPV 18 e 33 também são detectados (LETO et al., 2011).

Os tumores anais podem acontecer na borda anal ou no canal anal e pode chegar até a transição com o reto. A lesão verrucosa perianal aparece em 50% dos homens homossexuais que desenvolveram câncer anal e em 20% dos homens heterossexuais (SANTOS JUNIOR, 2007).

A infecção e as lesões causadas pelo HPV são mais frequentes nos pacientes infectados com HIV. Pesquisas epidemiológicas vêm demonstrando que a prevalência em homens de lesões precursoras e de neoplasias ligadas à infecção por HPV, é maior nos pacientes infectados pelo HIV (CARVALHO, 2012).

O carcinoma espinocelular (CEC) anal está relacionado à imunodepressão crônica provocada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (NADAL; MANZIONE, 2009). A prevalência do HPV em câncer anal e

perianal em pacientes com HIV, especialmente os homens que tem relações sexuais com outros homens, foi descrita entre 85 e 95% e entre os indivíduos heterossexuais a prevalência é de 60% (SILVERBERG et al., 2012).

Nos pacientes do sexo masculino vivendo com HIV, as verrugas anais apresentam tendência a serem mais numerosas, atípicas e esses pacientes apresentam falhas terapêuticas mais frequentes (CARVALHO, 2012). Observa-se quadros mais extensos e persistentes de infecção por HPV nesses pacientes (LETO et al., 2011).

Entre os métodos de diagnóstico, a colposcopia anal tem sido muito recomendada como método de rastreamento e indicada para biópsias dirigidas quando a citologia apresenta alterações (NADAL; MANZIONE, 2009). O DNA-HPV também é detectado pelo PCR (reação em cadeia da polimerase) e captura híbrida, sendo o tipo 16 o mais comum (NADAL; MANZIONE, 2006).

O tratamento do carcinoma anal pode ser dividido em cirúrgico e clínico. O cirúrgico consiste na excisão do local da lesão ou na amputação abdominoperineal do ânus e do reto e, o clínico, na preservação do segmento ano-retal através do uso da quimiorradiação ou da radioterapia isolada (SANTOS JUNIOR, 2007).

3.5. Câncer de orofaringe

O câncer de boca e de orofaringe são neoplasias malignas que mostram alta prevalência e alta incidência no Brasil, o que o torna o terceiro país com maior número de casos. Por ano, são mais de 14 mil notificações e, nos últimos 30 anos, a taxa de mortalidade corresponde a 5% no país (MONTENEGRO et al., 2014). Existe uma predominância do sexo masculino nos carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço. No caso da orofaringe, as áreas acometidas mais frequentes são as tonsilas e base da língua (KRANE, 2013).

Jayaprakash et al. (2011), em um estudo de meta-análise, 1985-2010, analisaram 22 estudos sobre a prevalência do HPV 16 e HPV 18 em lesões orais e de orofaringe. Em oito estudos, a detecção de HPV 16 e 18, nas lesões de carcinoma de células escamosas da cavidade bucal e orofaringe, no sexo masculino tinham o dobro de chances que no sexo feminino.

Em uma década, no Brasil, os números de câncer oral e da orofaringe

relacionados ao HPV triplicaram, mostrando que, existe uma mudança no perfil da doença (FERRARO et al., 2011). Para o ano de 2012, existia uma estimativa de 14.170 novos casos, sendo 9.990 homens e 4.180 mulheres (MONTENEGRO et al., 2014).

A mudança do perfil da população em relação aos hábitos sexuais favorece a contaminação pelo vírus HPV. Esta mudança está relacionada com o aumento do número de parceiros e, a prática do sexo orogenital e oroanal desprotegidos. Dados epidemiológicos mostram que homens que iniciaram a vida sexual precoce praticante de sexo oral desprotegido e com mais de seis parceiras sexuais ao longo da vida, têm mais chance de serem contaminados pelo HPV (MONTENEGRO et al., 2014).

A prevalência do papilomavírus humano na orofaringe e na cavidade oral ainda não está bem esclarecida. Nos estudos já realizados, existe alta prevalência do HPV 16 e, em menor escala, presença dos HPVs 2, 6, 11, 13, 32 e 57 (CASTRO; BUSSOLOTI FILHO, 2006). Existem dados conflitantes em relação a prevalência do HPV na mucosa oral normal e câncer oral. Essa diferença de dados vêm sendo atribuída à variação da sensibilidade dos métodos empregados e à possíveis fatores epidemiológicos dos grupos estudados (XAVIER et al., 2005).

Carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço constituem o sexto tipo de câncer mais comum no mundo. Apesar desta colocação, esse tipo de carcinoma vem diminuindo pela queda do tabagismo. Indo contra às expectativas, o câncer de orofaringe vem apresentando aumento considerável e, a partir disso, pode-se acreditar em uma epidemia do HPV (MARKLUND et al., 2012).

O HPV tem papel importante na carcinogênese oral pois os HPVs de alto risco conseguem imortalizar ceratinócitos orais in vitro (XAVIER et al., 2005). A imortalização envolve o bloqueio da transcrição de genes supressores de tumores como consequência da inserção do oncogene do HPV ou a estimulação da transcrição do oncogene celular através da inserção de sequências de transcrição derivadas do HPV e pode envolver a desativação de proteínas supressoras de tumores pré-formadas pelas oncoproteínas virais (OLIVEIRA et al., 2003).

Existe controvérsia de resultados quanto à presença do HPV no câncer de orofaringe (MARKLUND et al., 2012). Uma das maiores dificuldades em detectar o vírus neste caso é pela presença em apenas uma sub-população de células e o baixo número de cópias detectados destas células infectadas (OLIVEIRA et al., 2003). Por este motivo, são necessários métodos de detecção de alta sensibilidade (CARVALHO, 2012).

O papilomavírus humano penetra na mucosa da cavidade oral e orofaringe através de microfissuras existentes, tendo um período de incubação variável de três semana a oito meses (KRANE, 2013). A prevalência do papilomavírus humano em mucosa oral, macroscopicamente normal, tem muita variação na literatura indo de 1 a 82%. Essa variação deve-se ao fato de que a infecção pelo HPV nem sempre é visível de forma macroscópica (TRISTÃO, 2012).

A infecção pelo HPV, no câncer oral, ocorre em uma forma predominantemente epissomal e raramente integrada. O HPV infecta epitélios por meio de abrasões ou microlacerações da pele e da mucosa durante a relação sexual, o que permite o acesso do vírus às células da camada basal que são responsáveis pela renovação epitelial por preservar a capacidade mitótica (FERRARO et al., 2011).

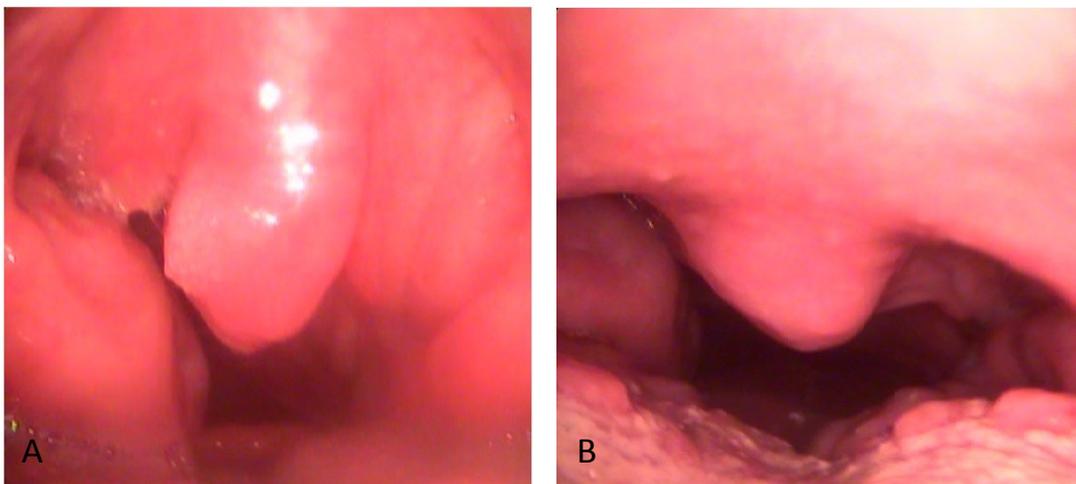
Os pacientes do sexo masculino com câncer de orofaringe relacionado ao HPV demonstram uma sobrevida maior do que aqueles diagnosticados com a doença e sem positividade para o papilomavírus humano. Entre 80-95% dos HPV positivos tem uma sobrevida de 2 a 3 anos e para os HPV negativos a porcentagem é de 57-62% (MARKLUND et. al., 2012).

O diagnóstico do papilomavírus humano na mucosa bucal é realizado, principalmente, através do exame clínico, citologia esfoliativa, anatomopatológico, técnicas de hibridização, reação de polimerase em cadeia (PCR) e *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Os sítios de maior prevalência do HPV na orofaringe são de difícil acesso, dificultando a detecção precoce da infecção e diagnóstico (MONTENEGRO et al., 2014).

O planejamento terapêutico para esse tipo de neoplasia costuma agregar quimioterapia e a radioterapia pois o diagnóstico costuma ocorrer já em estágios avançados. (MIYAMOTO, 2014). A intervenção cirúrgica pode também fazer parte do tratamento (Figura 6) (DEBUZ et al., 2010). A sobrevida

tem relação direta com a precocidade de detecção da neoplasia e da rápida indicação terapêutica (MIYAMOTO, 2014).

Figura 6: A - Videolaringoscopia apresentando lesão verrucosa em palato mole (úvula) com aspecto de papilloma; B - Videolaringoscopia da úvula do paciente após recuperação da cirurgia



Fonte: DEBUZ et al., (2010)

3.6. Vacinas profiláticas e terapêuticas

A vacinação constitui um método eficaz e de relevante custo-benefício para o combate de doenças de etiologia infecciosa. A partir disso, em 2006, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a vacina quadrivalente como agente imunizador contra o papilomavírus humano e, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também regulamentou a comercialização dessa vacina (ZARDO et al., 2014)

Existem dois tipos de vacinas contra o vírus, a profilática e a terapêutica, porém esta última ainda mostra baixa eficácia. No Brasil existem duas vacinas profiláticas contra o HPV, sendo elas a bivalente Cervarix® da GlaxoSmithKline (2009) e a quadrivalente Gardasil® da Merck Sharp & Dohme (2006) (ZARDO et al., 2014).

As vacinas profiláticas possuem a proteína L1 do capsídeo viral e são produzidas por tecnologia recombinante de engenharia genética, chamadas de VLP (*virus like particles*) que são morfologicamente idênticas aos vírions de

HPV. Por não conter material genético viral, não há risco de infecção com as VLP (GIRALDO et al., 2008).

A vacina quadrivalente é indicada para meninos e homens de 9 a 26 anos para a prevenir lesões precursoras e câncer anal, causados por HPV 16 e 18, e para prevenir verrugas anogenitais causadas por HPV 6 e 11 (CARVALHO, 2012) e deve ser aplicada por via intramuscular em 3 doses, nos meses 0, 2 e 6 (ZARDO et al., 2014).

A vacina quadrivalente apresentou 89,4% de eficácia contra as verrugas genitais em homens de 16 a 23 anos (GIRALDO et al., 2008) e apresenta também proteção cruzada para outros tipos de HPVs, como: 31, 33, 45, 52 e 58 (ZARDO et al., 2014).

Acredita-se que a vacinação masculina diminuiria a probabilidade de transmissão do vírus por parceiro (homem-mulher) que é de 60% para o HPV 16 e para verrugas genitais (FEDRIZZI, 2011).

A vacina é administrada por via parentérica e tem o potencial de impedir a infecção do HPV no órgão genital feminino. A partir disso, conclui-se que a mesma possui efeito direto contra a infecção orofaríngea e na região anogenital (MONTENEGRO et al., 2014).

4. Considerações finais

O diagnóstico da infecção por HPV em homens oligossintomáticos e assintomáticos é de extrema importância para prevenir o câncer de orofaringe, pênis, perianal e do colo de útero por serem potenciais transmissores do vírus.

O câncer de pênis apresenta elevada mortalidade e consequências psicológicas e emocionais devastadoras para os homens. Além das funções anatomofisiológicas, é uma região com grande carga simbólica e, neste contexto, a possibilidade de prevenção deste tipo de tumor através da vacinação contra o HPV nos indivíduos do sexo masculino deve ser considerada de grande importância.

O impacto da infecção pelo papilomavírus humano no homem é um problema médico que carece de informações confiáveis sobre sua epidemiologia e etiopatogenia, sendo assim, os estudos que investigam a

relação do HPV e neoplasias nos indivíduos do sexo masculino devem ser cada vez mais incentivados e valorizados.

O homem não é só propagador do HPV, é também susceptível ao desenvolvimento de verrugas e neoplasias. A população masculina precisa estar ciente que é, geralmente, um grupo assintomático e, por isso, precisa estar atento aos estágios da infecção, tratamento e buscar a vacinação como forma de prevenção.

O Brasil demonstra boa experiência em cobertura vacinal com os programas nacionais existentes, mostrando sua capacidade de realizar uma vacinação eficiente contra os tipos de HPV. Enquanto o governo não disponibiliza a vacina para toda a população, as clínicas particulares são uma excelente alternativa para garantir proteção aos homens contra o papilomavírus humano.

As medidas profiláticas aumentariam as perspectivas na comunidade médica e, principalmente, a qualidade de vida da população. São necessários mais estudos demonstrando a relação do HPV com os diversos tipos de câncer que o vírus pode causar nos indivíduos do sexo masculino e é preciso intensificar as campanhas de prevenção, repassando à população o conhecimento sobre o assunto.

5. Referências Bibliográficas

BRAGAGNOLO, A.; ELI, D.; HAAS, P. Papiloma Vírus Humano (HPV). **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 2, p. 91-96, abr./jun. 2010.

CARVALHO, J. J. M. **Atualização em HPV Abordagem científica e multidisciplinar**. 2. ed. São Paulo: Hunter Books, 2012.

CARVALHO, N. S. et al. Associação entre HPV e câncer peniano: revisão de literatura. **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 92-95, abr./jun. 2007.

CASTRO, T. P. P. G.; BUSSOLOTI FILHO, I. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 72, n. 2, p. 272-282, mar./abr. 2006.

CHAVES, J. H. B. et al. Peniscopía no rastreamento das lesões induzidas pelo papilomavírus humano. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 9, n. 1, p. 30-35, jan./fev. 2011.

CORDEIRO, A. M. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. 428-431, nov./dez. 2007.

COSTA, S. et al. Câncer de Pênis: Epidemiologia e estratégias de prevenção. **Cadernos de Graduação – Ciências Biológicas e da Saúde Facipe**, Recife, v. 1., n. 2, p. 23-33, nov. 2013.

CRUZ, L. M. B.; LOUREIRO, R. P. A comunicação na abordagem preventiva do câncer do colo do útero: importância das influências histórico-culturais e da sexualidade feminina na adesão às campanhas. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 120-131, abr./jun. 2008.

DEBUZ, C. G. J. et al. Vírus do papiloma humano (HPV) em cavidade oral: estudo de caso. **Proceedings Safety, Health and Environment World Congress**, Santos, v. 10, n.1, p.429-433, jan./dez. 2010.

FEDRIZZI, E. N. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV. **Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 3-8, jan. 2011.

FERRARO, C. T. L. et al. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 4, p. 451-459, ago. 2011.

FERRAZ, L. C.; SANTOS, A. B. R.; DISCACCIATI, M. G. Ciclo Celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **Journal of the Health Sciences Institute**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 107-111, abr./jun. 2012.

GIRALDO, P. C. et al. Prevenção da infecção por HPV e lesões associadas com o uso de vacinas. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Niterói, v. 20, n. 2, p. 132-140, maio./ago. 2008.

GIULIANO, A. R. et al. The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, Philadelphia, v. 17, n. 8, p. 2036-2043, ago. 2008.

HPV INFO BRASIL. **Condiloma Acuminato-HPV**, São Paulo, 2015. Disponível em: <<http://hpvinfo.com.br/pdf/Fotos-de-HPV-2015.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2015.

HPV INFO BRASIL. **Fotos de HPV 2015**, São Paulo, 2015. Disponível em: <<http://hpvinfo.com.br/pdf/Fotos-de-HPV-2015.pdf>>. Acesso em: 7 jun. 2015.

HPV INFO BRASIL. **Fotos de HPV Genital Lesions 2015**, São Paulo, 2015. Disponível em: <<http://hpvinfo.com.br/pdf/Fotos-HPV-Genital-2015.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2015.

INCA (Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva). **O que é o câncer?**. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 4 mar. 2015.

INCA (Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva). **Tipos de câncer – Pênis**. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/penis>>. Acesso em: 6 maio. 2015.

JAYAPRAKASH, V. et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: A meta-analysis, 1985–2010. **Oral Oncology**, Amsterdam, v. 47, n. 11, p. 1048-1054, nov. 2011.

KRANE, J. F. Role of Cytology in the Diagnosis and Management of HPV-Associated Head and Neck Carcinoma. **Acta Cytologica – The Journal of Clinical Cytology and Cytopathology**, Basel, v. 57, n. 2, p. 117-126, mar./abr. 2013.

LETO, M. G. P. et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 2, p. 306-317, mar./abril. 2011.

MARKLUND, L. et al. Prevalence of human papillomavirus and survival in oropharyngeal cancer other than tonsil or base of tongue cancer. **Cancer Medicine**, Malden, v. 1, n. 1, p. 82-88, ago. 2012.

MENDONÇA, M. L.; NETTO, J. C. A. Importância da infecção pelo papilomavírus humano em paciente do sexo masculino. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 4, p. 306-310, jun. 2005.

MIYAMOTO, K. N. et al. Tratamento do carcinoma epidermoide de orofaringe com quimioterapia e radioterapia. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 1-5, jan./mar. 2014.

MONTENEGRO, L. A. S.; VELOSO, H. H. P.; CUNHA, P. A. S. M. A. Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do câncer oral e da orofaringe. **Revista Odontológica do Brasil Central**, Goiânia, v. 23, n. 67, p. 217-225, out./dez. 2014.

MUÑOZ, N. et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, Amsterdam, v. 24, n.suppl. 3, p. 1-10, ago. 2006.

NADAL, S. R.; MANZIONE, C. R. Papilomavirus Humano e o Câncer Anal. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p.204-207, abr./jun. 2006.

NADAL, S. R.; MANZIONE, C. R. Rastreamento e Seguimento dos Portadores das Lesões Anais Induzidas pelo Papilomavírus Humano como Prevenção do Carcinoma Anal. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 2, p.250-253, abr./jun. 2009.

NADAL, S. R.; MANZIONE, C. R. Tumores Perianais Provocados pelo Herpes Simples. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p.93-95, jan./mar. 2007.

NAKAGAWA, J. T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 63, n. 2, p. 307-311, mar./abr. 2010.

OLIVEIRA, M. C. et al. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 69, n. 4, p. 553-559, jul./ago. 2003.

PRADO, B. B. F. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. **Revista Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 66, n. 1, jan./mar. 2014

REIS, A. A. S. et al. Aspectos clínico-epidemiológicos associados ao câncer de pênis. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, jun. 2010.

SANTOS JUNIOR, J. C. M. Câncer Ano-Reto-Cólico - Aspectos Atuais: I - Câncer Anal. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p.219-223, abr./jun. 2007.

SILVERBERG, M. J. et al. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. **Clinical Infectious Diseases**, Reino Unido, v. 54, n.7, p.1026-1034, abril. 2012.

SOUTO, R. et al. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n.2, p. 155-160, abr./jun. 2005.

TRISTÃO, W. et al. Estudo epidemiológico do HPV na mucosa oral por meio de PCR. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 78, n. 4, p. 66-70, jul./ago. 2012.

XAVIER, S. D.; BUSSOLOTI FILHO, I.; LANCELLOTTI, C. L. P. Prevalência de achados sugestivos de papilomavírus humano (HPV) em biópsia de carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe: estudo preliminar. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 71, n. 4, p. 510-514, jul./ago. 2005.

ZARDO, G. P. et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 9, set. 2014.