



PERFIL DE PACIENTES COM LESÕES DE CABEÇA E PESCOÇO ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DO SUL DO BRASIL

Laura Bainy Rodrigues de Freitas¹
Vanessa Schmitz Reis²
Ivana Grivicich³

Resumo

Apesar da diminuição do tabagismo, as neoplasias de cabeça e pescoço estão aumentando em todo um mundo com altos índices de morbidade e mortalidade. O papiloma vírus humano (HPV) em relação a estas neoplasias ainda gera grande divergência quanto seu papel carcinogênico e interação com os fatores de risco comprovadamente nocivos (tabaco e álcool). O objetivo do trabalho é investigar a presença do HPV em lesões benignas e malignas de cabeça e pescoço, relacionando ao tipo histológico e aos hábitos de vida nocivos à saúde. O método foi o estudo de 20 casos, sendo utilizado o método de PCR para avaliar a presença do HPV e da proteína P53 como gene de validação, em 20 pacientes submetidos à biópsia incisional de lesões de cabeça e pescoço. Foram aplicados questionários sobre hábitos de vida. A pesquisa foi realizada no Hospital Universitário ULBRA/ Mãe de Deus Canoas, Rio Grande do Sul, de setembro/2013 a março/2014. Os resultados obtidos foram a idade média de 53,7 anos, 68,4% eram do sexo masculino, 78,9% eram tabagistas e o restante ex-tabagista. Seis pacientes eram acometidos por lesões benignas, de aspecto papilomatoso e quatorze apresentaram neoplasia maligna, localizadas na laringe, orofaringe e cavidade oral. A presença do vírus HPV não foi detectada em todas as amostras e a presença do gene P53 foi positivo nas mesmas. Portanto, não foi encontrada relação entre lesões benignas e malignas de cabeça e pescoço com o HPV.

Palavras-chave: papiloma vírus humano; neoplasia de orofaringe; neoplasia de laringe; lesões benignas de cabeça e pescoço

INTRODUÇÃO

A incidência dos tumores de cabeça e pescoço tem crescido ao longo das décadas devido à exposição aos já comprovados agentes carcinógenos: tabaco e álcool, não somente no sexo masculino, mas também com um aumento importante na população feminina. Porém dentre estes pacientes, um grupo difere-se do usual, pois não utilizam álcool e nem tabaco, abrindo uma nova linha de estudos para avaliar outros possíveis agentes carcinogênicos (FERREIRA et al., 2012) como o HPV, a DST mais comum na população sexualmente ativa (COSER et al., 2011; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015). A interação dos agentes neoplásicos com o HPV na gênese de tumores da mucosa oral ainda não foi totalmente esclarecida (OLIVEIRA et al., 2003; KREIMER et al., 2005; INCA, 2015).

A região que compreende a orofaringe (base da língua, amígdalas, úvula e palato mole) possui cerca de 80% de positividade para o vírus (DEMATHE et al., 2010; ERNOUX

1 Aluna do Curso Medicina (ULBRA) – Bolsista FAPERGS – laurbrfreitas@gmail.com

2 Aluna do Curso de Medicina (ULBRA) - vahh182@hotmail.com

3 Professora do Curso de Medicina e do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (ULBRA) – grivicich@terra.com.br

et al., 2011); no entanto, devido à proximidade destas regiões o diagnóstico da verdadeira origem torna-se inconclusivo e errôneo muitas vezes (KIMPLE et al., 2012). O câncer de laringe é o segundo câncer do aparelho respiratório mais comum no mundo, e o primeiro dentre os de cabeça e pescoço. Estimam-se 160 mil casos por ano e 80 mil óbitos no mesmo período (ERNOUX et al., 2011). A laringe divide-se em três regiões anatômicas: glote (cordas vocais verdadeiras), supraglote (cordas vocais falsas, epiglote e muro ariepiglótico) e subglote, sendo a epiglote o sítio mais comum das neoplasias (DEMATHE et al., 2010). O perfil do paciente acometido por esta injúria compõe-se em sua maioria por homens com idade superior a quarenta anos, tabagista, etilista, com má higiene oral e consumo de bebidas quentes (PATEL et al., 2011).

Nos últimos 30 anos, acumularam-se evidências consistentes da participação do HPV como agente causador de diversos tumores benignos e malignos, como a neoplasia de colo uterino (LAZO, 1999). Porém, as lesões de orofaringe e laringe permanecem em situação incerta sobre a participação do vírus na gênese tumoral (SYRJÄNEN et al., 1983; CHATURVEDI et al., 2011). O Papiloma vírus humano é um vírus de distribuição ubíqua, sua invasão só é possível em áreas com descontinuidade estrutural e queratinócitos em intensa atividade, determinando sua principal característica: afinidade epiteliotrópica (PEREIRA et al., 2007)

Tendo em vista a crescente incidência de tumores de cabeça e pescoço e lesões pré-neoplásicas na cavidade oral, este estudo tem como objetivo identificar a presença do HPV nestes locais, utilizando um método de grande sensibilidade, a PCR para detecção do vírus (COSER et al., 2011). Além disso, visa avaliar sua relação com os hábitos alimentares e comportamentais, comparando os fatores de riscos e a presença do vírus em pacientes submetidos à biópsia ou remoção total de massas suspeitas nestas regiões, no Hospital Universitário ULBRA/ Mãe de Deus em Canoas, Rio Grande do Sul, durante o ano de 2013 e 2014.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo do tipo inquérito epidemiológico. A amostra foi composta por todos os pacientes atendidos no ambulatório de Otorrinolaringologia/Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário ULBRA/Mãe de Deus, com diagnóstico de lesão em: cavidade oral, laringe e faringe, independente do aspecto da lesão, que necessitaram de remoção cirúrgica dos mesmos, durante setembro/2013 a março/2014. O projeto de pesquisa foi integralmente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Universidade Luterana do Brasil Canoas – RS, sob número de protocolo: 407.791/2013.

Quatro questionários foram aplicados: 1) modelo recomendado pela ICPEMC referente aos dados de saúde e demográficos; 2) comportamento sexual elaborado para obtenção do título de doutor, pelo Programa de Pós- Graduação em Odontologia da USP/2009; 3) questionário sobre tabagismo para médicos(FURG/99); 4) teste de identificação dos distúrbios causador pelo uso de álcool AUDIT/OMS no momento em que o paciente estava na sala de espera para a cirurgia.

Após a aplicação do questionário e da obtenção da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram dirigidos à sala de cirurgia e no mesmo momento cirúrgico, foram coletados microfragmentos de tecido da peça cirúrgica (não afetando procedimentos de rotina histopatológica dos serviços envolvidos no presente estudo), enviados ao Laboratório de Biologia do Câncer, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, ULBRA.

Para a realização da PCR, seguiu-se o protocolo elaborado por Coser et al. (2011). A técnica consistiu da extração de DNA das amostras coletadas que foram purificadas com sílica/GuSCN. A detecção do DNA-HPV foi obtida através da PCR e o ensaio nested-PCR.

Foi realizada a análise estatística descritiva no software SPSS, versão 13, sendo os resultados apresentados sob a forma de gráficos e tabelas. As medidas estatísticas utilizadas foram frequências relativas e absolutas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 20 pacientes estudados, 14 (70%) eram homens. A amostra constituiu-se de dezessete (85%) pacientes com idade maior ou igual a cinquenta anos. A média de idade foi de 53,7 anos, possuindo pacientes com idade variando de 26 a 68 anos. Apenas três pacientes eram de cor de pele negra (15%) e os demais (17) eram brancos. Quanto aos fatores de risco para neoplasia de laringe, dezesseis pacientes eram tabagistas ativos (80%) e o restante da amostra havia parado de fumar há mais de seis meses. O consumo de bebidas quentes (café, chá e chimarrão) estava presente em toda a amostra estudada (100%). Nos critérios do AUDIT (sete pontos ou mais) apenas quatro pacientes (20%) encontravam-se em risco à saúde pelo consumo de álcool. O tabagismo e etilismo são os principais fatores para a gênese de neoplasias de cabeça e pescoço (OLIVEIRA et al., 2003; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015). Estudos sugerem que a presença do HPV não coexista com os fatores citados anteriormente. Ferreira et al. (2012) avaliando a presença de HPV em neoplasias de cabeça e pescoço em pacientes não-fumantes e não-etilistas, sugere uma ação individual do vírus nestas lesões. Podemos relacionar esses achados com os do presente estudo. Dentre os quatorze cânceres diagnosticados e as seis lesões benignas, o tabagismo estava presente em 80% dos pacientes de forma ativa e os outros 20% haviam parado de fumar há mais de seis meses. Em relação ao álcool, a classificação AUDIT estratifica o paciente quanto ao risco de desenvolver doenças ocasionadas pelo uso abusivo de bebidas alcoólicas, com pontuação maior igual a sete. Esta pontuação foi encontrada em quatro (20%) pacientes de nossa amostra. No nosso estudo o álcool não foi encontrado com agente singular na gênese tumoral.

Em relação aos fatores de risco para contrair o HPV, apenas cinco (25%) pacientes afirmaram realizar sexo oral e dezessete (80%) responderam que tiveram mais de cinco parceiros sexuais durante a vida. Três (15%) entrevistados relataram já terem sido diagnosticados com DST durante a vida (sífilis e gonorreia) e dezessete (85%) pacientes nasceram por parto vaginal. Em seu estudo Silva et al. (2012) não encontraram relação com a presença do HPV 16 e 18 nas neoplasias de cabeça e pescoço, constatando não haver interação entre o vírus e o prognóstico do paciente. Em nosso estudo, o HPV não foi detectado em nenhuma amostra, não sendo possível investigar o estadiamento da lesão em relação à presença do vírus, possuindo como único fator prognóstico a classificação TNM (TINOCO et al., 2004).

A grande afinidade do papiloma vírus humano pelos queratinócitos lhe traz algumas características muito importantes para a sua detecção e interação no desenvolvimento de lesões. Extensa multiplicação do DNA viral, transcrição de seus genes e formação do capsídeo ocorrem apenas nas células mais superficiais do epitélio, repletas de queratinócitos. No entanto a camada mais profunda, basal, possui taxas de replicação do DNA muito baixas, limitando a transcrição para apenas genes precoces e em pouca quantidade, resultando na ausência de genes maduros, com capsídeo nesta camada (OLIVEIRA et al., 2003; PEREIRA et al., 2007). O que pode esclarecer a ausência do vírus neste estudo, visto que as lesões no momento diagnóstico, eram de caráter invasivo e infiltrativo, a integridade estrutural da epiderme havia sido desfeita pela evolução das lesões, o que poderiam impossibilitar a detecção da carga viral nesta camada.

As lesões na laringe correspondem a 60% do total da amostra, sendo três lesões benignas (50%) e nove lesões malignas (64,2%). Quanto às lesões em orofaringe, que compôs

25% da amostra, duas (33,3%) eram de origem benigna e três (21,4%) de origem maligna. A única lesão em cavidade oral (7,1%) era de característica benigna. Os outros dois sítios primários das lesões foram: cavidade oral e orofaringe, e uma sem sítio definido completando as lesões malignas cada uma com um representante (7,1%). Quatorze (70%) pacientes foram diagnosticados com lesões malignas de cabeça e pescoço, o tipo histológico das lesões constituiu-se de 11(78,5%) carcinomas epidermóides e três (21,4%) neoplasias malignas não classificadas, pouco diferenciadas. O sítio das lesões carcinogênicas incluiu: nove lesões na laringe (64,2%), três em orofaringe (21,4%), uma em cavidade oral e orofaringe (7,1%) e uma lesão sem sítio definido (7,1%). Apenas seis (30%) pacientes obtiveram diagnóstico de lesão benigna, sendo o sítio da lesão: três na laringe (50%), duas em orofaringe (33,3%) e uma em cavidade oral (16,6%). A classificação histológica destas lesões foi: três papilomas escamosos (50%), uma inflamação aguda (16,6%), uma lesão com displasia de alto grau (16,6%) e uma descamação de mucosa (16,6%).

As neoplasias de cabeça e pescoço abrangem um grupo heterogêneo de lesões, classificadas pela sua localização. Com 44% a cavidade oral encontra-se em primeiro lugar deste grupo, seguida pela laringe com 31% e faringe 25% (BLOMBERG et al., 2011; PATEL et al., 2011). Neste estudo as lesões neoplásicas de laringe apareceram com maior frequência que os demais sítios, atingindo 57,1%. Quanto à classificação histológica, 78,5% das lesões era do tipo epidermoide, confirmando os dados vistos na literatura (FERREIRA et al., 2012; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015). A amostra foi composta em sua grande maioria pelo sexo masculino, 70%. Quando avaliou-se somente as lesões malignas, este valor elevou-se para 85,7% da amostra, semelhante às estatísticas do INCA (INCA, 2015). Na comparação das variáveis de risco para neoplasia de laringe, nenhuma das comparações apresentou associação estatisticamente significativa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, não foi encontrada relação entre o HPV e as lesões benignas e malignas de cabeça e pescoço. O tamanho amostral impossibilitou melhor avaliação estatística dos dados coletados. Sugere-se uma amostra maior para novo estudo, possibilitando a avaliação da ação real do HPV nas neoplasias de cabeça e pescoço.

REFERÊNCIAS

Blomberg, M. et al. **Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978–2007: focus on human papillomavirus associated sites.** *Int. J. Cancer.* v. 129, p. 733–741, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <http://www.cdc.gov/>. Acesso em: 08 mar, 2015.

Chaturvedi, A.K., et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. **J Clin Oncol.**, v. 29, p. 4294-4301, 2011.

Coser, J. et al. Human papillomavirus detection and typing using a nested-PCR-RFLP assay. **Braz J Infect Dis.**, v. 15, p. 467-472. 2012.

Demathe, A. et al. Comparação entre dois métodos de detecção de DNA de papilomavírus humano em carcinoma epidermoide de lábio. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 46, p. 85-90, 2010.

Ernoux, P. et al. Combined analysis of HPV DNA, p16, p21 and p53 to predict prognosis in patients with stage IV hypopharyngeal carcinoma. **J Cancer Res Clin Oncol.**, v. 137, p.173–181, 2011.

Ferreira, F.V, et al. Etiologic Factors Associated with Oral Squamous Cell Carcinoma in Non-Smokers and Non-Alcoholic Drinkers: A Brief Approach. **Braz Dent J.**, v. 23, p. 586-590, 2012.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>. Acesso em 02 ago, 2015.

Kimple, A.J. et al. HPV-Associated Head and Neck Cancer: Molecular and Nano-Scale Markers for Prognosis and Therapeutic Stratification. **Sensors**, v. 12, p. 5159-5169, 2012.

Kreimer, A.R. et al. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v.14, p.467-475, 2005.

Lazo, P.A. The molecular genetics of cervical carcinoma. **Brit J Cancer.**, v. 80, p. 2008-2018, 1999.

Oliveira, M.C. et al. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Rev Bras Otorrinolaringol.**, v. 69, p. 553-559, 2003.

Patel, K. et al. TP53 mutations, human papilloma virus DNA and inflammation markers in esophageal squamous cell carcinoma from the Rift Valley, a high incidence area in Kenya. **BMC Res Notes**, v. 4, p. 469-470, 2011.

Pereira, K.M.A. et al. Papilomavírus humano e câncer oral: uma revisão dos conceitos atuais. **Revis Odontol UNESP**, v. 36, p. 151-156, 2007.

Silva, L.M. et al. HPV-16/18 detection does not affect the prognosis of head and neck squamous cell carcinoma in younger and older patients. **Oncol Lett.**, v. 3, p. 945-949, 2012.

Syrjänen, K. et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. **Int J Oral Surg.**, v. 12, p. 418-424, 1983.

Tinoco, J.A. et al. Correlação da infecção viral pelo papilomavírus humano com as lesões papilomatosas e o carcinoma epidermóide na boca e orofaringe. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 50, p. 252-256, 2004.