



Associação entre a infecção pelo HPV e o diagnóstico de Câncer da Cavidade Oral: uma revisão sistemática da literatura

Association between HPV infection and the diagnosis of Cancer of the Oral Cavity: a systematic review of the literature

DOI: 10.55905/oelv21n11-070

Recebimento dos originais: 05/10/2023

Aceitação para publicação: 06/11/2023

Milena Machado Dill

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP)

Endereço: Rua Victor Baptista Adami, nº 800, Caçador – SC

E-mail: dill.milena12@gmail.com

Arielle Christina Forest

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP)

Endereço: Rua Victor Baptista Adami, nº 800, Caçador – SC

E-mail: arielleforest@hotmail.com

Isadora Regina Machado Rosar

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP)

Endereço: Rua Victor Baptista Adami, nº 800, Caçador – SC

E-mail: isa.rosa.r@hotmail.com

Maria Eduarda Gonçalves Floriano

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP)

Endereço: Rua Victor Baptista Adami, nº 800, Caçador – SC

E-mail: mariaeduardagoncalvess@outlook.com

Amanda Souza Correa

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP)

Endereço: Rua Victor Baptista Adami, nº 800, Caçador – SC

E-mail: amandasouzacorrea@hotmail.com



Lara de Oliveira Petry

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Positivo (UP)

Endereço: Rua Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, nº 5300, Curitiba – PR

E-mail: larapetry6@gmail.com

Cassio Geremia Freire

Mestre em Ciência e Biotecnologia

Instituição: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP)

Endereço: Rua Victor Baptista Adami, nº 800, Caçador - SC

E-mail: cassiogfreire.bio@gmail.com

Guilherme David Packer Rodrigues

Especialista em Medicina de Família

Instituição: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP)

Endereço: Rua Victor Baptista Adami, nº 800, Caçador - SC

E-mail: contato@drguilherme.com

RESUMO

Recentemente os casos de câncer oral relacionados a infecção pelo HPV triplicaram, estudos demonstram que o vírus papiloma humano possui tropismo pelas células germinativas do epitélio, assim favorecendo a manifestação do câncer do tipo CEC. Considerando o número de casos de neoplasia maligna da cavidade oral, em especial o carcinoma de células escamosas, objetivou-se com essa pesquisa apontar a associação do HPV como fator de risco para o desenvolvimento do câncer oral. Verificou-se há relação entre o número de pacientes com diagnóstico de HPV entre os pacientes diagnosticados com câncer oral e compreendeu-se como a infecção pelo papiloma vírus influencia no diagnóstico de cânceres orais. O estudo desenvolveu uma revisão sistemática com enfoque em uma pesquisa de natureza básica, de caráter quantitativo exploratório, do tipo transversal descritivo e analítico. Foram inicialmente encontrados no banco de dados 8947 artigos, em seguida foram analisados os artigos que atediam aos critérios de inclusão, totalizando 39 artigos para leitura integral, dos quais apenas 15 atendiam a todos os critérios e foram selecionados para realizar a revisão. Em síntese, pode-se concluir que os estudos examinados destacam a crescente relevância do HPV na etiologia do CEC da cavidade oral, apontando para um perfil de pacientes jovens afetados por essa condição. Esses estudos fornecem informações que podem orientar estratégias de saúde pública e pesquisa médica para combater o câncer oral associado ao HPV, com um foco especial na identificação precoce, prevenção e tratamento personalizado com base nos genótipos do HPV e outros fatores de risco individuais.

Palavras-chave: Câncer de Cavidade Oral, HPV, oncogenes, carcinoma espinocelular, HPV diagnóstico.

ABSTRACT

Recently, cases of oral cancer related to HPV infection have tripled, studies demonstrate that the human papilloma virus has tropism for the germ cells of the epithelium, thus favoring the manifestation of CEC-type câncer. Considering the number of cases of malignant neoplasia of the oral cavity, especially squamous cell carcinoma, the aim of this research was to highlight the association of HPV as a risk factor for the development of oral cancer. It was found that there is a relation between the number of patients diagnosed with HPV among patients diagnosed with oral cancer and it was understood how papilloma virus infection influences the diagnosis of oral cancer. The study developed a systematic review focusing on research of a basic nature, of an exploratory quantitative nature, of a cross-sectional descriptive and analytical nature. 8947 articles were initially found in the database, then the articles that met the inclusion criteria were analyzed, totaling 39 articles for full reading, of which only 15 met all the criteria and were selected to carry out the review. In summary, it can be concluded that the studies examined highlight the growing relevance of HPV in the etiology of CEC of the oral cavity, pointing to a profile of young patients affected by this condition. These studies provide information that can guide public health strategies and medical research to combat HPV-associated oral cancer, with a special focus on early identification, prevention, and personalized treatment based on HPV genotypes and other individual risk factors.

Keywords: Cancer of the Oral Cavity, HPV, oncogene, squamous cell carcinoma, HPV Diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais desafios de saúde pública mundial, figurando como uma das principais causas de morte no mundo, ficando atrás somente das doenças cardiovasculares. No Brasil, assim como em países de média e baixa renda, 15,1% dos casos de óbito decorrem de neoplasias malignas (INCA, 2020; SANTOS et al., 2019). Dessa forma, quando o assunto está relacionado a neoplasia maligna oral, considera-se esse o sexto tipo de câncer mais incidente no mundo, que abrange algumas áreas anatômicas como os lábios, mucosa jugal, gengiva, palato, língua, assoalho da boca e área retromolar, correspondendo a cerca de 10% das malignidades que ocorrem no corpo humano (DOURADO et al., 2014). As taxas de mortalidade mais elevadas se encontram nas regiões menos desenvolvidas do mundo (COSTA et al., 2021). São considerados como fatores de risco o uso do tabaco (cigarros, charutos, cachimbos, narguilés), do álcool, destaca-se, também, a exposição solar, associada principalmente com câncer de

lábio, e, além disso, a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) (SANTOS et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2020). Outros fatores de risco associados são: o excesso de gordura corporal, histórico familiar, situação socioeconômica desfavorável, e a exposição ocupacional de alguns elementos (INCA, 2019).

O tumor tem maior ocorrência nos lábios, língua e assoalho de boca, variando de acordo com os fatores de risco associados (DOURADO et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2020). Em 90% dos casos a principal forma histológica encontrada é o Carcinoma Espinocelular (CEC). Assim, por ser uma doença epitelial invasiva o aparecimento de metástases é muito comum e precoce (SANTOS et al., 2019).

O HPV é uma doença infecciosa, causada por um vírus de DNA não cultivável do grupo papovírus, que penetra no epitélio a partir das células basais e parabasais. Uma pesquisa feita por Santos et al. (2019) demonstrou que o vírus do papiloma humano possui tropismo pelas células germinativas do epitélio, penetrando nas células basais pelos receptores de superfície, e alterando o genoma dessas, assim favorecendo a manifestação do câncer do tipo CEC. Ademais estudos realizados pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) mostraram que 24 tipos de HPV podem estar associados a lesões orais malignas. Os tipos 6 e 11 estão associados a infecções predominantemente benignas no epitélio oral interno e externo. Já os tipos 16 e 18 são mais agressivos e apresentam características carcinogênicas. Considerando o potencial de carcinogênese, os tipos 6 e 11 são de baixo risco, os tipos 31, 33 e 35 de risco intermediário e os tipos 16 e 18 de alto risco (ASSIS et al., 2020; DOGANTEMUR et al., 2020; MONTENEGRO et al., 2014; HADDAD et al., 2022).

Recentemente o número de casos de câncer oral e da orofaringe relacionados a infecção pelo HPV triplicaram, esta mudança está diretamente relacionada com o aumento do número de parceiros e, a prática do sexo orogenital desprotegidos (MONTENEGRO et al., 2014). Assim, a vacina contra a infecção pelo HPV é um dos meios preventivos para a neoplasia maligna de cavidade oral, tendo como alvo principal os subtipos 16 e 18, confirmando o sucesso na redução da incidência de lesões pré-cancerígenas (REIS et al., 2020).

O HPV é dependente de uma célula hospedeira para completar seu ciclo de vida, pois o mesmo utiliza a replicação da célula hospedeira para iniciar a replicação do DNA viral. Ao se replicar no DNA do hospedeiro, o HPV, através das oncoproteínas E6 e E7, pode inativar as proteínas que monitoram a integridade dos cromossomos e a execução correta das diferentes fases do ciclo celular do hospedeiro, especialmente a p53 e a pRb, alterando as funções dessas proteínas e resultando em replicação alterada do DNA e atividade transcricional descontrolada (ALMEIDA, 2021).

Considerando os dados de prevalência do número de casos de neoplasia maligna da cavidade oral, em especial o carcinoma de células escamosas, objetivou-se com essa pesquisa apontar a associação do HPV como fator de risco para o desenvolvimento do câncer oral. Verificou-se há relação entre o número de pacientes com diagnóstico de HPV entre os pacientes diagnosticados com câncer oral e compreendeu-se como a infecção pelo papiloma vírus influencia no diagnóstico de cânceres na cavidade oral, assim como associou-se a falta de informação sobre a infecção pelo HPV como um fator de risco para o câncer de cavidade oral pode gerar malefícios ao paciente, e se existe acesso à informação sobre a associação e os riscos do câncer oral em pacientes com infecção ativa do papilomavírus humano para a população geral.

O estudo proposto apresenta relevância tanto no âmbito social, para avaliar a necessidade dos cuidados individualizados para a população acometida por estas doenças, assim como para informar os fatores de risco e a prevenção tanto para o HPV quanto para o câncer de cavidade oral, como também apresenta relevância no âmbito científico ao mostrar dados importantes para pesquisas que possam associar as duas doenças e a sua conexão e que possam trazer métodos de prevenção eficazes para a redução destas enfermidades. Portanto, reitera-se a necessidade de estudos epidemiológicos que associem as duas doenças com a finalidade de auxiliar no diagnóstico precoce de ambas, visando o aumento da taxa de sobrevivência dos pacientes neoplásicos.

Em decorrência da revisão sistemática da literatura associar a crescente incidência de HPV no mundo e sua possível correlação com o câncer oral, a presente pesquisa pode auxiliar na organização de informações, como expor quais os subtipos virais de HPV mais prevalentes no carcinoma da cavidade oral e orofaringe e elencar a importância da

vacinação como prevenção contra o vírus papiloma humano, que visem posteriormente disseminar conhecimentos que evitem novos casos de câncer oral desenvolvidos a partir de infecções por HPV.

2 METODOLOGIA

O estudo propõe-se a desenvolver uma revisão sistemática com enfoque em uma pesquisa de natureza básica, de caráter quantitativo exploratório, do tipo transversal descritivo e analítico.

Esse tipo de revisão de literatura adota métodos sistemáticos para coletar, identificar, selecionar, analisar e avaliar criticamente pesquisas relevantes.

A coleta de artigos foi realizada por meio de um levantamento bibliográfico na base de dados Scielo, Google Scholar, e PubMed, a partir dos descritores: Câncer de Cavidade Oral, Cavidade Oral, Câncer Orofaringe, HPV, Oncogenes, Carcinoma Espinocelular, HPV Diagnóstico, Oral Cavity Cancer, Papilomavírus Humano, HPV p16, HPV pRb, HPV p53. Recorreu-se aos operadores lógicos “AND”, “OR”, “AND NOT” para combinação dos escritores e termos utilizados para rastreamento das publicações.

Como critérios de inclusão estão artigos originais sobre o tema publicados nas bases eletrônicas citadas acima, no idioma inglês e português, publicados de 2015 há 2023, e que aborde questões relacionadas ao objetivo do estudo.

Como critérios de exclusão foram excluídos os pacientes com outras patologias de cabeça e pescoço. Foram excluídos paciente que não possuíam diagnóstico de infecção pelo Papilomavírus Humano. Excluídos artigos com mais de 8 anos. Publicações de estudos feitos em animais ou in vitro.

Os dados obtidos ficarão sob responsabilidade dos pesquisadores e serão publicados em forma de artigo científico.

Para análise dos dados, todo o material bibliográfico coletado, os artigos encontrados na busca nas bases de dados determinadas serão organizados e compilados em uma tabela e seguirão uma ordem de avaliação.

Inicialmente, serão descartados os artigos que não se enquadram nos critérios de inclusão. Em seguida, serão avaliados os títulos e resumos dos artigos, aplicando os

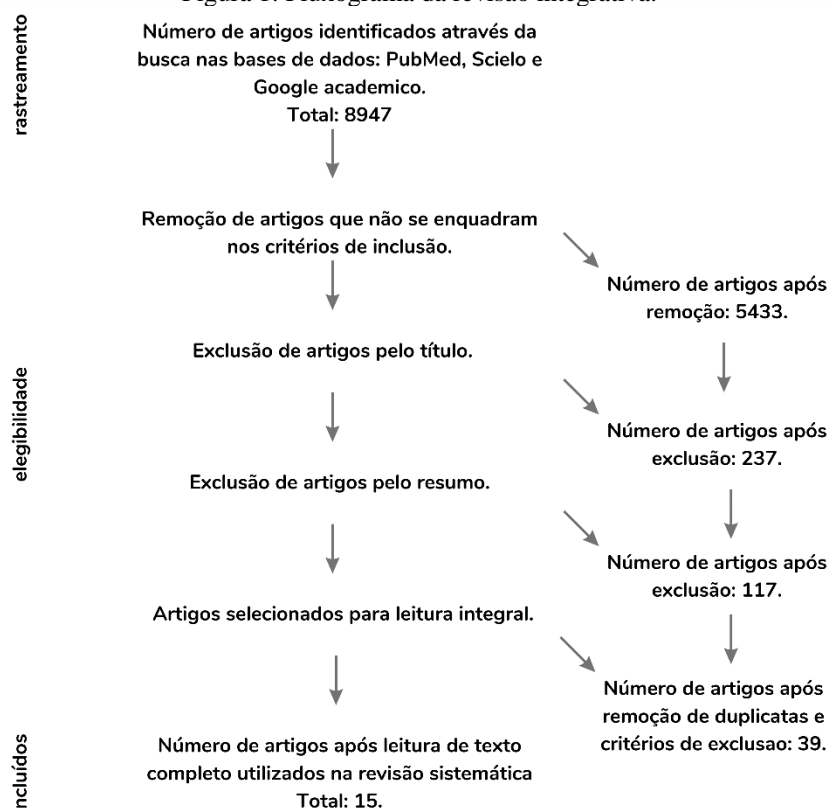
critérios de exclusão previamente descritos e a abordagem do tema de pesquisa. Após esta avaliação inicial, serão excluídas as duplicatas de artigos, ou seja, os artigos encontrados em mais de uma base de dados serão considerados apenas uma vez neste estudo. Para finalizar os artigos selecionados serão lidos na íntegra, sendo descartados os que não estão de acordo com o tema ou que não se adequam aos critérios exigidos para a revisão sistemática.

A associação dos resultados encontrados será compactada e apresentada, comparando os dados encontrados, para então estabelecer subterfúgios para a discussão e resolução da conclusão da revisão sistemática.

3 RESULTADOS

Foram inicialmente encontrados no banco de dados 8947 artigos, sendo 3938 artigos no Pubmed, 39 artigos no Scielo, e 4970 no Scholar. Em seguida foram analisados os artigos que atediam aos critérios de inclusão, como, estar no idioma inglês e/ou português, ter sido publicado entre 2015 e 2023, e que abordasse questões relacionadas ao objetivo do estudo, dessa forma totalizou-se 5433 artigos. O próximo passo iniciou com a remoção de artigos pela leitura do título, totalizando 237 artigos, e em seguida a exclusão após leitura de resumos, deixando 117 artigos, que foram analisados para exclusão de duplicatas e pelos critérios de exclusão, totalizando 39 artigos para leitura integral, do quais apenas 15 atendiam a todos os critérios e foram selecionados para realizar a revisão (Figura 1), dentre esses, apenas 01 não se adequa ao critério do ano de publicação, que foi mantido devido a relevância e qualidade para a pesquisa.

Figura 1: Fluxograma da revisão integrativa.



Fonte: Os autores (2023)

Os resultados estão apresentados na tabela 1, na qual se encontram o título, autor/ano, objetivos, tipo de pesquisa, amostra, metodologia e resultado dos artigos selecionados.

Tabela 1 - Descrição dos artigos analisados segundo sua identificação, objetivo, método e resultados sobre a associação da infecção pelo HPV e o câncer de cavidade oral.

Título	Autor/ano	Objetivos	Tipo de pesquisa	Amostra	Metodologia	Resultados
O papel do hpv no carcinoma da cavidade oral e da orofaringe	DA SILVA, Isabelle Cândido; PROVAZZI, Paola. (2023).	O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica e abordar as relações do Papilomavírus humano com o câncer oral e de orofaringe e	Revisão Bibliográfica	Após leitura completa e análise, 12 artigos foram selecionados e incluídos nesse estudo.	A busca dos artigos foi realizada nos sites de pesquisa: Scielo, Pubmed, Google Scholar, e dados estatísticos do instituto	Os resultados desta pesquisa mostram que o Papilomavírus humano é um vírus que infecta a pele e as mucosas. O HPV está associado a um quarto dos carcinomas



		suas manifestações.			nacional de câncer (INCA), com as palavras chaves: Câncer Oral, HPV, Carcinogênese Oral, Câncer de orofaringe e Carcinoma oral.	espinocelulares de boca e orofaringe e apesar de não se saber a exata relação do HPV na carcinogênese oral, o Papilomavírus humano encontra-se presente nos carcinomas orais.
Associação entre o câncer de boca e a presença do HPV- Revisão integrativa	Assis, Renan Carvalho de et al. (2020).	Realizar uma revisão integrativa sobre a associação entre o câncer de boca e a infecção pelo HPV.	Revisão Integrativa	Ao final foram selecionados doze artigos.	Foi realizada uma busca bibliográfica na base de dados científicos PubMed, utilizando descritores previamente selecionados. Além disso, a qualidade dos artigos foi avaliada considerando o Strengthening the reporting of observational studies in Epidemiology (STROBE).	Após a análise dos artigos, foram selecionados doze artigos, desses, sete mostraram ocorrência de HPV em pacientes com câncer de boca, e apenas dois estudos mostraram o HPV como possível etiologia para o câncer oral.
Câncer de cabeça e pescoço associado ao hpv: uma revisão integrativa da literatura	ALMEIDA, Milena Falcão et al. (2021).	Realizar uma revisão integrativa sobre as particularidades de pacientes com HNSCC associado à infecção por HPV.	Revisão integrativa	No total 54 artigos foram incluídos.	Artigos científicos com descritores disponíveis na plataforma Pubmed, publicados entre 05-05-2018 a 05-05-2021 foram incluídos na presente revisão. Artigos cujo método consistia em	O tema prognóstico foi o mais presente e estudos observacionais de base de dados e de revisão prontuários foram os mais recorrentes no que tange a metodologia. O teste imunohistoquímico da expressão



					revisão bibliográfica, que não apresentavam no título ou resumo os descritores e cujo foco não foi avaliar o HPV como fator de risco para ocorrência do câncer foram excluídos.	de p16 para avaliação do status do HPV foi o mais observado. A população de pacientes com câncer de cabeça e pescoço mais prevalente foi a de homens acima dos 50 anos de idade.
Câncer de cavidade oral e orofaringe: fatores de risco e expressão da proteína p16.	AMARO, Ana Cláudia de Alcântara (2018).	Verificar os fatores associados com a expressão da proteína p16 em carcinomas de orofaringe e da cavidade oral.	Estudo transversal	42 pacientes que realizaram procedimento cirúrgico, biópsia ou ressecção do tumor, entre os anos de 2010 e 2016.	Estudo transversal realizado no Hospital São Vicente de Paulo – HSVP, Passo Fundo – RS, no período de Janeiro à Dezembro de 2018. As espécimes cirúrgicas foram obtidas em bloco de parafina, para análise imunohistoquímica da expressão da proteína p16.	Prevalência de homens (72%) com câncer de cavidade oral e orofaringe com uma média de 58 anos. Apenas 16,3% expressaram a proteína p16, e aproximadamente 50% dos pacientes tem ou tiveram contato com o álcool e/ou tabaco.
Tracking HPV Infection, Associated Cancer Development, and Recent Treatment Efforts—A Comprehensive Review	MALIK, Shiza et al. (2023).	O principal objetivo deste estudo abrangente foi destacar alguns avanços recentes na biotecnologia associada à infecção pelo HPV, incluindo a compreensão das interações com o hospedeiro e da progressão do câncer.	Revisão sistemática.	Um total de 104 artigos estão incluídos neste artigo de revisão.	Este artigo é uma revisão sistemática realizada em fontes eletrônicas. Além disso, os dados estatísticos foram derivados do site oficial do CDC, da OMS e da FDA. Os dados foram analisados de 2010 a 2022.	Os dados compilados explicam a compreensão da biologia, dos ciclos de interação vírus-hospedeiro, da coinfeção com outras doenças virais e da transformação celular em direção a malignidades



						associadas ao HPV.
Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission	MARTÍN-HERNÁN et al (2013).	Nesta revisão pretendemos atualizar os aspectos relacionados ao surgimento do câncer bucal, sua relação com a infecção pelo HPV e se essa associação pode ser decorrente da transmissão sexual do vírus.	Revisão Sistemática		Para a realização desta revisão, foi realizada uma busca de artigos de 2000 a 2010 relacionados ao CEC-HN, nos níveis orofaríngeo e CECO. Foram excluídos artigos relacionados ao HPV e ao câncer de laringe. Foram utilizadas bases de dados como Medline, Pubmed, Current Contents Connect, Cochrane plus e Catálogo Cisne	Pacientes com CECPC associado ao HPV são mais jovens e apresentam consumo reduzido de tabaco e/ou álcool. De acordo com a literatura atual, os fatores de risco associados a esta variante do CECPC incluem o número de parceiros sexuais, idade jovem na primeira relação sexual, práticas de sexo oral, entre outros.
Principais tipos de HPV presentes na carcinogênese da neoplasia maligna da orofaringe: uma revisão da literatura	PIOTTO, Ketlin Lorena et al.(2020).	O objetivo desse artigo é descrever a relação existente entre o HPV e o câncer de orofaringe.	Revisão literária		O trabalho foi realizado através de uma revisão de literatura da área médica, com publicações no período de 2003 a 2020, utilizando as bases de dados Scielo, Lilacs, MedLine e PubMed.	Os resultados denotam que o HPV tipos 16 e 18 são os de maior incidência nos tumores malignos na orofaringe. Ainda, observou-se que nos casos de câncer, quando o fator gerador é o vírus do HPV, pode ser considerado um fator de melhor prognóstico, uma vez que



						responde melhor ao tratamento. Além disso, os mais afetados são homens, de idades entre 40 e 69 anos, etilistas e/ou tabagistas.
Associação da positividade de HPV e proteína p16 em amostras de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.	UGALDE, Luís Felipe Bortolotto. (2021).	Determinar o perfil sociodemográfico e clinicopatológico de pacientes com CCE de cavidade oral e orofaringe e avaliar a associação da presença de HPV e expressão de proteína p16 nas amostras tumorais.	Estudo transversal	A amostra foi constituída de casos de carcinoma de células escamosas selecionados através da data de diagnóstico do exame anatomopatológico de neoplasia localizada em cavidade oral e/ou orofaringe entre os anos de 2010 e 2016 no Laboratório de Patologia do HSVP.	Estudo transversal, no qual foram analisados casos de CCE de cavidade oral e orofaringe em que o diagnóstico ocorreu entre os anos de 2010 a 2016 e cujo exame anatomopatológico foi realizado no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo RS.	No período estudado, foram identificados 42 casos de CCE. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (73,8%), com idade média de 58 anos, cor de pele branca (90,5%), tabagista (76,1%) e/ou etilista (64%). Do total, obteve-se superexpressão da p16 em sete casos e o DNA-HPV foi detectado em três amostras.
O impacto da infecção por HPV no cancro oral: revisão sistemática	SOUSA, Pedro Miguel Valente de (2018).	O presente estudo tem como objetivo avaliar a relação potencial da infecção por HPV e o cancro oral, e o seu significado biológico.	Revisão sistemática	66 artigos integraram a presente análise estatística, utilizando o programa stata.	Foi desenvolvida uma pesquisa bibliográfica, aplicando palavras-chave estabelecidas, em vários motores de pesquisa científica.	A prevalência de tumores da cabeça e pescoço HPV-positivos foi de 38%, tendo-se verificado que, especificamente na orofaringe, 50% dos tumores eram HPV-positivos. O HPV16 foi o genótipo mais frequentemente encontrado.



<p>A pilot study on the identification of human papillomavirus genotypes in tongue cancer samples from a single institution in Ecuador.</p>	<p>DELGADO RAMOS, G. M. et al. (2018)</p>	<p>O objetivo deste estudo foi caracterizar a infecção pelo HPV em pacientes equatorianos com câncer de língua.</p>	<p>Estudo transversal.</p>	<p>Foram identificados 53 pacientes com câncer de língua tratados no centro de referência terciário Sociedad de Lucha Contra el Cancer (SOLCA), Guayaquil, entre 2006 e 2011.</p>	<p>Todos os pacientes com diagnóstico de câncer primário de língua e amostras de tecido correspondente s fixadas em formalina e embebidas em parafina (FFPE), tratados no Instituto Oncológico Nacional de la Sociedad de Lucha Contra el Cancer (ION-SOLCA), Guayaquil, Equador, entre janeiro 1º de dezembro de 2006 e 31 de dezembro de 2011</p>	<p>Foram identificados 53 pacientes com câncer de língua. A genotipagem do HPV por matrizes lineares foi usada para identificar a presença e os tipos de HPV desses pacientes com câncer de língua. O HPV foi identificado em 42% e o HPV de alto risco (HR) em 17%, com 18 tipos diferentes de HPV identificados. Os tipos mais comuns foram o HPV HR 33 e o HPV de baixo risco 67, seguidos do HPV HR 58.</p>
<p>Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil.</p>	<p>Petito, Guilherme, et al.(2017).</p>	<p>Determinar a prevalência de HPV e a distribuição genotípica de HPV16 e HPV18 nos carcinomas de cavidade oral e orofaringe, bem como sua associação com as características clínicas dos tumores.</p>	<p>Estudo retrospectivo</p>	<p>Pesquisa desenvolvida com dados clínicos coletados de 82 pacientes.</p>	<p>A detecção de HPV foi feita em amostras de carcinomas de cavidade oral e orofaringe incluídos em blocos de parafina. Os pacientes foram atendidos em um centro de referência para tratamento do câncer, na região central do Brasil, entre 2005 e 2007.</p>	<p>Entre os pacientes avaliados, 78% eram homens. A média de idade do grupo era de 58 anos. Fatores de risco como o tabagismo e consumo de álcool foram registrados para o grupo. HPV DNA foi detectado em 21 casos, dos quais 33,3% eram HPV16 e 14,3% eram HPV18.</p>



Impact of HPV infection on gene expression and methylation in oral cancer patients.	PRAWDZIC SEŃKOWSKA, Alicja et al. (2019).	O presente estudo teve como objetivo examinar a associação entre carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) e infecção por diferentes subtipos do vírus do papilomavírus humano (HPV), incluindo análise da metilação do promotor de vários genes e a correlação com sua expressão de mRNA em tumores e margens cirúrgicas.	Estudo clínico randomizado.	47 pacientes	Em 47 pacientes com tumor primário da cavidade oral, a detecção de HPV e a identificação de 33 subtipos foram realizadas após isolamento prévio de DNA usando um GenoFlow HPV Array Test Kit.	Quinze pacientes eram HPV [+] e foram detectados os seguintes tipos de HPV: 16, 18 e 43/44. Este estudo é o primeiro a descrever os subtipos 43/44 do HPV no CECP numa população polaca. A metilação do promotor CDKN2A foi mais frequente em pacientes com HPV-16/18 em comparação com pacientes com HPV43/44.
HPV infection in oral cancer, our experience: prevalence, clinical implications, and current vaccination program in Spain	ARAGÓN-NIÑO, Íñigo et al. (2023).	O objetivo deste artigo é apresentar as evidências encontradas após uma revisão bibliográfica relacionadas ao câncer bucal e suas diferenças em relação ao câncer de orofaringe.	Revisão da literatura	Foram incluídas 429 amostras e um total de 135 testes de p16 realizados.	Para a revisão da literatura utilizou-se o mecanismo de busca PubMed.	De acordo com a revisão da literatura, o carcinoma espinocelular oral HPV positivo está associado à diminuição significativa da sobrevivência global e ao controle à distância.

Fonte: Os autores (2023)

4 DISCUSSÃO

Os artigos mencionados fornecem uma visão abrangente das questões relacionadas ao Papilomavírus humano (HPV), suas implicações na saúde oral e o nível de conhecimento da população em relação a essa infecção viral.

O artigo de Da Silva e Provazzi (2023), fornece informações sobre o conhecimento da população em relação ao HPV e suas formas de transmissão. Embora a maioria dos participantes do estudo tenha mostrado conhecimento sobre o HPV e como ele é transmitido, foi notado um grande déficit de informação em relação ao câncer bucal e de orofaringe. Essa falta de conhecimento destaca a necessidade de campanhas de conscientização para educar o público sobre os riscos associados ao HPV e sua relação com o câncer oral.

Outro artigo, de Assis et al., (2020), apresenta uma revisão sistemática sobre a associação entre o HPV e o câncer de boca. Este estudo revela a complexidade da relação entre o HPV e o câncer bucal. Enquanto alguns estudos mostram uma associação relevante entre o HPV e o câncer oral, especialmente quando combinado com o tabaco e o álcool, outros não encontraram correlação significativa. Além disso, a presença de HPV parece variar em diferentes regiões da cavidade bucal, sugerindo que ele desempenha um papel menor na carcinogênese bucal em comparação com outras áreas da cabeça e pescoço.

Os resultados apresentados por Assis et al. também destacam a importância dos genótipos do HPV na carcinogênese. O HPV-16 foi o genótipo mais comumente encontrado, e estudos sugerem que os genótipos de alto risco, como o HPV-16 e o HPV-18, podem estar mais associados ao câncer bucal. No entanto, em um estudo no Irã, nenhum dos casos positivos para HPV pertencia aos genótipos 16/18. Isso ressalta a complexidade da infecção por HPV e sua relação com o câncer bucal, que pode variar dependendo da região e dos fatores genéticos do hospedeiro.

A discussão sobre a associação do HPV com o câncer bucal também envolveu questões relacionadas ao consumo de tabaco e álcool. Alguns estudos sugeriram que o HPV pode atuar como um agravante após a exposição a esses fatores de risco conhecidos. Portanto, é importante considerar fatores ambientais e de hospedeiros, juntamente com a infecção por HPV, ao avaliar o risco de desenvolver câncer bucal.

O estudo conduzido por Almeida et al. (2021), reuniu informações de diversos artigos para analisar como os pacientes com câncer de cabeça e pescoço relacionado ao HPV apresentam características que podem influenciar o diagnóstico, o prognóstico e o

tratamento. Os resultados mostram que muitos estudos se concentraram no prognóstico, terapia, carcinogênese e epidemiologia desses pacientes. É evidente que o câncer de cabeça e pescoço associado ao HPV afeta predominantemente homens, especialmente acima dos 50 anos. Esses resultados podem estar relacionados ao histórico de consumo de tabaco e álcool, que são os principais fatores de risco para esse tipo de câncer. No entanto, os estudos também destacam a complexidade da associação entre o HPV e o câncer de cabeça e pescoço, e não há um consenso absoluto sobre seu papel como agente etiológico.

O artigo feito por Amaro (2018), concentra-se na positividade da proteína p16 como um biomarcador para identificar a infecção por HPV em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Os resultados destacam a predominância masculina nos casos de câncer de cabeça e pescoço relacionados ao HPV, especialmente em pacientes mais jovens. No entanto, também é ressaltada a complexidade da associação, uma vez que a presença de tabagismo e consumo de álcool pode afetar a progressão da doença independentemente do status do HPV. Além disso, o estudo destaca que a positividade para p16 não é, por si só, um indicativo de resposta clínica favorável aos tratamentos e que fatores como idade e estadiamento são essenciais na avaliação do prognóstico.

O estudo liderado por Sousa (2018), realça o aumento na incidência de cânceres orais HPV-positivos e destaca a necessidade de considerar esses carcinomas como uma entidade única e distinta. Os resultados demonstram que pacientes com câncer de cabeça e pescoço relacionado ao HPV têm uma melhor sobrevida em comparação com aqueles que não têm infecção por HPV, com 60% menos chances de mortalidade. Além disso, a localização do tumor na orofaringe parece estar associada a uma melhor sobrevida, e a predominância de tumores HPV16-positivos nessa área pode ser uma explicação. Os dados também sugerem que a mudança nos hábitos sexuais, particularmente entre os jovens, pode estar relacionada ao aumento da prevalência de tumores orais HPV-positivos.

Ugalde (2021), fornece informações detalhadas sobre as características clínicas dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, bem como a relação entre a infecção pelo HPV e o prognóstico. Os resultados indicam uma predominância masculina nos casos,

com alta exposição ao tabagismo e alcoolismo, fatores de risco bem estabelecidos para essa doença. A distribuição das lesões, o grau de diferenciação e a invasão de tecidos são discutidos, ressaltando a importância do estadiamento no impacto da sobrevida. A detecção de proteína p16 e DNA-HPV está relacionada a pacientes mais jovens, embora a associação não seja estatisticamente significativa.

Segundo a pesquisa feita por Aragón-Niño et al. (2023), destaca-se a necessidade de mais pesquisas para entender as discrepâncias entre o câncer oral e outros cânceres cervicofaciais em relação à infecção pelo HPV. Os resultados sugerem que a análise da prevalência do HPV em todos os casos é essencial, e a utilização do teste de p16 em amostras histológicas pode ser uma estratégia custo-efetiva.

O estudo, conduzido por Petito et al (2017), baseou-se em uma análise de 82 casos de CCE da cavidade oral e orofaringe em um centro de referência no Brasil. Os principais achados deste estudo indicaram que o HPV DNA foi detectado em 25,6% dos casos analisados. Além disso, observou-se que a prevalência de HPV DNA em câncer de orofaringe varia amplamente, com alguns estudos relatando associação em até 84% dos casos. Este estudo também mostrou uma alta taxa de fumantes e consumidores de álcool entre os pacientes, sugerindo que esses hábitos contribuem para a prevalência desses tumores, além disso, foi analisado que os pacientes com a doença e o vírus tem um perfil mais jovem.

Consoante a isso, análises sugerem que o carcinoma de células escamosas oral (CCEO) está aumentando suas taxas, principalmente entre homens brancos de meia idade, com comportamento sexual de risco, sugerindo uma possível associação com o HPV. Outro fato também mencionado é que há uma tendência crescente na incidência de CCE da orofaringe relacionada ao HPV, diferenciando de outras pesquisas, o estudo mostra que casos relacionados ao tabagismo estão diminuindo. Além disso, o estudo discute a carcinogênese atribuída ao HPV, explicando que as oncoproteínas E6 e E7 têm um papel importante na transformação maligna das células infectadas. Eles também destacam a prevalência dos genótipos HPV 16 e 18 em lesões no CCE e como a tipagem 16 é responsável pela maioria dos casos de câncer de cavidade oral, tendo esse um melhor prognóstico quando comparado a casos que não a P16 presente (PIOTTO et al, 2020).

Quando estudado a pesquisa de Delgado et al (2018), observa-se a presença de HPV em câncer de língua em uma parte dos pacientes neoplásicos oral. Foi possível descobrir através do trabalho, que o HPV, tanto de alto como de baixo risco (HR e LR), foi encontrado em quase metade dos casos. Uma tendência interessante identificada foi uma maior prevalência de HPV em pacientes mais jovens em comparação com pacientes mais velhos. Além disso, o estudo não encontrou diferenças significativas entre os grupos de HPV-positivo e HPV-negativo em relação ao consumo de álcool ou gênero, mas notou uma correlação inversa entre tabagismo e presença de HPV, alinhando-se com estudos anteriores. Contrariamente aos outros resultados, o HPV no câncer de língua equatoriano, os tipos mais prevalentes encontrados foram o HPV 33 (HR) e o HPV 67 (LR), e surpreendentemente, não encontraram o HPV 16 ou 18, que são comuns em estudos internacionais. Esta diferença pode ter implicações para o programa de vacinação contra o HPV no Equador, pois as vacinas atualmente disponíveis (Cervarix e Gardasil) não cobrem esses tipos específicos de HPV.

Na discussão do artigo de Prawdzcic et al, 2019, os resultados apresentados fornecem uma visão abrangente sobre a relação complexa entre o vírus do papiloma humano (HPV) e o câncer de cabeça e pescoço, com foco específico no câncer oral (CECP). Um ponto importante levantado foi a observação de que os cânceres orais induzidos por HPV estão aumentando, com projeções indicando que eles podem superar os casos de câncer cervical em breve. Dessa maneira, assim como no estudo de Delgado et al (2018), foi observado que outras tipagens de HPV eram significativamente prevalentes como a HPV 43 e HPV 44 em poloneses, sendo esse um achado importante, destacando variações geográficas na prevalência de subtipos de HPV em pacientes com CECP. Além disso, a superexpressão de P16 foi identificada em pacientes com HPV [+] HNSCC, e a hipermetilação de CDKN2A foi associada à infecção por HPV 16.

Ademais, alguns estudos discutem a relação entre infecção por HPV, o câncer bucal e o papel das condutas sexuais na disseminação do vírus e no desenvolvimento dessas patologias. Dessa forma, foi avaliado que o número de parceiros sexuais ao longo da vida é um importante fator de risco, com um aumento no risco de desenvolver câncer em indivíduos que relataram ter tido múltiplos parceiros sexuais. Além disso, a pesquisa

indica um aumento na incidência de infecção por HPV em adultos jovens devido ao início precoce da atividade sexual e ao maior número de parceiros sexuais. O artigo explora o mecanismo patogênico do HPV no desenvolvimento do câncer oral e de orofaringe, destacando as proteínas virais E6 e E7 do HPV, que desempenham um papel na inativação de proteínas supressoras de tumor e na regulação do ciclo celular. Além disso, reafirmando a hipótese de outros estudos mencionados, a expressão da proteína P16 é vista como um possível marcador de prognóstico em casos de câncer associado ao HPV, e está presente em 90% dos casos (MARTÍN-HERNÁN et al 2013).

No mesmo âmbito já analisado, o estudo de Malik et al (2023) concentra-se na análise dos papilomavírus humanos (HPVs), suas características genômicas e sua associação com vários tipos de câncer, incluindo câncer de cavidade oral. Os autores destacam a classificação dos HPVs em diferentes gêneros, especialmente o gênero alfa papilomavírus, que é o principal agente causador de cânceres relacionados ao HPV, incluindo os carcinomas cervical, genital, extragenital e oral. Os resultados destacam a importância de fatores como o comportamento sexual, ciclos reprodutivos, hereditariedade, imunidade, estado nutricional, tabagismo e consumo de álcool na gravidade da patogênese viral e nas malignidades associadas aos HPVs.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, pode-se concluir que os estudos examinados destacam a crescente relevância do papilomavírus humano (HPV) na etiologia do carcinoma de células escamosas (CCE) da cavidade oral, apontando para um perfil de pacientes mais jovens afetados por essa condição. A presença do HPV, em particular os genótipos 16 e 18, é significativa nesses tumores, e as oncoproteínas E6 e E7 desempenham um papel crucial na transformação maligna das células infectadas. Os fatores de risco, como o não uso de preservativos, número de parceiros sexuais e coinfeção com outros vírus, tornam-se elementos importantes na patogênese do câncer oral associado ao HPV, além disso, o tabaco continua sendo um fator de risco, mesmo que nem sempre presente nos hábitos de vida dos pacientes neoplásicos.



Além disso, os estudos sugerem a necessidade de medidas de prevenção e intervenções específicas, incluindo a expansão da vacinação anti-HPV para a população masculina e o possível uso da vacina nonavalente para tipos de HPV menos comuns. A conscientização sobre os riscos associados ao HPV, bem como a promoção de um estilo de vida saudável e a redução de comportamentos de risco, como o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, são cruciais para a prevenção desses cânceres.

Em resumo, esses estudos fornecem informações importantes que podem orientar estratégias de saúde pública e pesquisa médica para combater o câncer oral e de orofaringe associado ao HPV, com um foco especial na identificação precoce, prevenção e tratamento personalizado com base nos genótipos do HPV e outros fatores de risco individuais.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Milena Falcão, et al. Câncer de cabeça e pescoço associado ao hpv: Uma revisão integrativa da literatura. **Repositório Universitário da Ânima (RUNA)**. TCC de Graduação e Especialização - 2021.

AMARO, Ana Cláudia de Alcântara. Câncer de cavidade oral e orofaringe: fatores de risco e expressão da proteína p16. **Repositório Universitário Universidade Federal da Fronteira Sul** – Monografia. 2018.

ARAGÓN-NIÑO, Íñigo et al. HPV infection in oral cancer, our experience: prevalence, clinical implications, and current vaccination program in Spain. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 15, n. 7, p. e584, 2023.

ASSIS, Renan Carvalho de et al. Associação entre o câncer de boca e a presença do HPV -Revisão integrativa. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v.9, n.2, p. 344-356, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, p.120, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Tipos de câncer. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, 2019.

DELGADO RAMOS, G. M. et al. A pilot study on the identification of human papillomavirus genotypes in tongue cancer samples from a single institution in Ecuador. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 11, p. e7810, 2018.

DOGANTEMUR, S. et al. Assessment of HPV 16, HPV 18, p16 expression in advanced stage laryngeal cancer patients and prognostic significance. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 86, n. 3, p. 351–357, 2020.

DOURADO MARTINS, Joana et al . Determinantes sociais de saúde e a ocorrência de câncer oral: uma revisão sistemática de literatura. **Revista Saúde Pública**, Bogotá, v.16, n. 5, p.786-798, 2014.

HADDAD, Robert; BRIZEL, David M.; FRIED, Marvin P. Epidemiology, Staging, and Clinical Presentation of Human Papillomavirus - Associated Head and Neck Cancer. **UpToDate**, 2023.

MALIK, Shiza. et al. Tracking HPV Infection, Associated Cancer Development, and Recent Treatment Efforts - A Comprehensive Review. **Vaccines**, v.11, n.1, 2023.

MARTÍN-HERNÁN, Fátima et al. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. **Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal**, v. 18, n. 3, p. e439, 2013.

OLIVEIRA, Denis Francisco Gonçalves de; CAVALCANTE, Débora Rejane Alves; FEITOSA, Sthefane Gomes. Qualidade de vida dos pacientes com câncer oral: revisão integrativa da literatura. **SANARE - Revista de Políticas Públicas**, v. 19, n. 1, 2020.

PETITO, Guilherme et al. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 83, p. 38-44, 2017.

PIOTTO, Ketlin Lorena et al. Principais tipos de HPV presentes na carcinogênese da neoplasia maligna da orofaringe: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 42002-42009, 2020.

PRAWDZIC SEÑKOWSKA, Alicja et al. Impact of HPV infection on gene expression and methylation in oral cancer patients. **Journal of Medical Microbiology**, v. 68, n. 3, p. 440-445, 2019.

REIS, Daniele et al. Lesões Oraís do Vírus HPV: Revisão de Literatura. **Revista Gestão e Saúde**, v. 2, p. 22, 2020.

SANTOS, Ana Júlia Nascimento do et al. General Aspects Of Linging Neoplasms. **Temas em Saúde**, v.19, n.5, 2019.

SILVA, Isabelle Cândido da; PROVAZZI, Paola Jocelan Scarin. O Papel do HPV no Carcinoma da Cavidade Oral e da Orofaringe. **Revista InterCiência - IMES Catanduva**, v. 1, n. 11, p. 45-45, 2023.

SOUSA, Pedro Miguel Valente de. O impacto da infecção por HPV no cancro oral: revisão sistemática. **Repositório Institucional da Universidade Fernando de Pessoa**, 2018.

UGALDE, Luís Felipe Bortolotto. Associação da positividade de HPV e proteína P16 em amostras de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. **Repositório Universitário Universidade Federal da Fronteira Sul**, 2021.