

Associação do HPV com lesões orais e orofaringe: Revisão sistemática

Association of HPV with oral and oropharyngeal lesions: Systematic review

Asociación del VPH con lesiones orales y orofaríngeas: Revisión sistemática

Recebido: 01/03/2024 | Revisado: 11/03/2024 | Aceitado: 13/03/2024 | Publicado: 17/03/2024

Jander Batista Mello

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3857-4729>

Faculdade de Ciências Médicas, Brasil

E-mail: jandbati1@gmail.com

Beatriz Fabiane dos Santos Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8966-8986>

Faculdade de Ciências Médicas, Brasil

E-mail: bfs.carvalho.bmed@gmail.com

Sonimara Francelino Dacio

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5063-0218>

Faculdade de Ciências Médicas, Brasil

E-mail: sonidacio@hotmail.com

Keyte Costa da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9704-1080>

Faculdade de Ciências Médicas, Brasil

E-mail: keytecosta10@hotmail.com

Marcilio Jorge Fernandes Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9923-3968>

Faculdade de Ciências Médicas, Brasil

E-mail: marcilio.fernandes@hotmail.com

Resumo

O papiloma vírus humano (HPV) pertence à família Papillomaviridae, e seu ciclo de vida é diretamente ligado à diferenciação das células epiteliais do hospedeiro. Foram detectados mais de 200 tipos do vírus que podem levar ao desenvolvimento de diversos tipos de tumores epiteliais benignos e malignos. Este vírus possui tropismo para o tecido cutâneo e mucosas. Os tipos de HPV são classificados como de baixo risco e alto risco, atualmente o HPV já é predito como principal fator de risco para os carcinomas e lesões da cavidade oral e orofaringe. A descoberta da associação entre o HPV e o carcinoma orofaríngeo é relativamente recente e sabe-se que o perfil dos pacientes afetados é diferente do perfil dos pacientes tipicamente acometidos por outros tumores da região da cabeça e do pescoço. Este trabalho teve como objetivo avaliar a associação do HPV de alto risco na etiologia dos carcinomas de cabeça e pescoço. Tratou-se de um estudo de revisão sistemática. A coleta de dados foi realizada através de artigos científicos publicados, utilizando os seguintes descritores: Papiloma Vírus Humano (HPV), Cavidade Oral e Câncer da Orofaringe, por meio de buscas na base de dados SciELO, PUBMED e GOOGLE ACADEMICO. Artigos no período de 2010 a 2023. Os pacientes que são acometidos por tumores de orofaringe com relação ao HPV são pacientes mais jovens e a prevalência foi maior em faixas etárias de 41-50 anos. O genótipo mais frequente encontrado foi o HPV16, considerado o tipo de alto risco.

Palavras-chave: Papilomavírus; Cavidade oral; Carcinoma.

Abstract

The human papillomavirus (HPV) belongs to the Papillomaviridae family, and its life cycle is directly linked to the differentiation of the host's epithelial cells. More than 200 types of the virus have been detected and can lead to the development of different types of benign and malignant epithelial tumors. This virus has tropism for skin tissue and mucous membranes. HPV types are classified as low-risk and high-risk; HPV is currently predicted to be the main risk factor for carcinomas and lesions of the oral cavity and oropharynx. The discovery of the association between HPV and oropharyngeal carcinoma is relatively recent and it is known that the profile of affected patients is different from the profile of patients typically affected by other tumors of the head and neck region. This work aimed to evaluate the association of high-risk HPV in the etiology of head and neck carcinomas. This was a systematic review study. Data collection was carried out through published scientific articles, using the following descriptors: Human Papilloma Virus (HPV), Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer, through searches in the SciELO, PUBMED and GOOGLE ACADEMICO databases. Articles from 2010 to 2023. Patients affected by oropharyngeal tumors in relation to HPV are younger patients and the prevalence was higher in age groups of 41-50 years. The most frequent genotype found was HPV16, considered the high-risk type.

Keywords: Papillomavirus; Oral cavity; Carcinoma.

Resumen

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia Papillomaviridae y su ciclo de vida está directamente relacionado con la diferenciación de las células epiteliales del huésped. Se han detectado más de 200 tipos del virus y pueden provocar el desarrollo de diferentes tipos de tumores epiteliales benignos y malignos. Este virus tiene tropismo por el tejido de la piel y las membranas mucosas. Los tipos de VPH se clasifican en de bajo y alto riesgo; actualmente se prevé que el VPH sea el principal factor de riesgo de carcinomas y lesiones de la cavidad bucal y orofaringe. El descubrimiento de la asociación entre el VPH y el carcinoma orofaríngeo es relativamente reciente y se sabe que el perfil de los pacientes afectados es diferente del perfil de los pacientes típicamente afectados por otros tumores de la región de cabeza y cuello. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la asociación del VPH de alto riesgo en la etiología de los carcinomas de cabeza y cuello. Este fue un estudio de revisión sistemática. La recolección de datos se realizó a través de artículos científicos publicados, utilizando los siguientes descriptores: Virus del Papiloma Humano (VPH), Cavidad Oral y Cáncer de Orofaringe, mediante búsquedas en las bases de datos SciELO, PUBMED y GOOGLE ACADEMICO. Artículos de 2010 a 2023. Los pacientes afectados por tumores orofaríngeos en relación al VPH son pacientes más jóvenes y la prevalencia fue mayor en los grupos de edad de 41 a 50 años. El genotipo más frecuente encontrado fue el VPH16, considerado el tipo de alto riesgo.

Palabras clave: Virus del papiloma; Cavidad bucal, Carcinoma.

1. Introdução

O papiloma vírus humano (HPV) pertence à família Papillomaviridae, Genero Papillomavirus e seu ciclo de vida é diretamente ligado à diferenciação das células epiteliais do hospedeiro (Leto, *et all* 2011). O vírus tem um genoma circular duplo de DNA com cerca de 8 mil pares de bases organizado em genes “recentes” (E1 a E7) e genes “tardios” (L1 e L2). Enquanto os genes tardios são proteínas estruturais, os genes recentes codificam oncoproteínas (E5, E6 e E7) necessárias para a patogénia do vírus (Doorbar, 2015) Foram detectados mais de 200 tipos do vírus que podem levar ao desenvolvimento de diversos tipos de tumores epiteliais benignos e malignos. Este vírus possui tropismo para o tecido cutâneo e mucosas. Os tipos de HPV são classificados como de baixo risco e alto risco. Sendo os tipos de Malignas da mucosa: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58 (Tanaka, 2018). A maioria dos carcinomas escamocelulares (CECs) de cabeça e pescoço têm origem na cavidade oral, na orofaringe ou na laringe, juntos são a sexta neoplasia mais prevalente do mundo (Brockstein *et al.*, 2018). Os principais fatores de risco desta neoplasia associados são o tabaco, álcool e o Papiloma Vírus Humano (HPV) 16 e 18 (Brockstein *et al.*, 2018). Que atualmente já predito como seu principal fator de risco (Melchers *et al.*, 2015).

A descoberta da associação entre o HPV e o carcinoma orofaríngeo é relativamente recente e sabe-se que o perfil dos pacientes afetados é diferente do perfil dos pacientes tipicamente acometidos por outros tumores da região da cabeça e do pescoço (Abreu, 2015) Segundo a estimativa do Instituto Nacional do Câncer de 2023 para cada ano do triênio de 2010 a 2023 o número esperado para o Brasil, será de 11.180 casos em homens e de 4.010 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição. Para as mulheres, corresponde a 3,71 para cada 100 mil mulheres, sendo a décima terceira mais frequentes entre todos os cânceres. Na região Norte do Brasil é de 3,80/100 mil ocupando a 6ª posição em homens e para as mulheres é de 1,69/100 mil ocupando a 12ª posição (INCA, 2020).

O câncer de cabeça e pescoço foi o sétimo câncer mais comum em todo o mundo em 2018 (890.000 novos casos e 450.000 mortes), representando 3% de todos os cânceres (51.540 novos casos) e pouco mais de 1,5% de todas as 7 mortes por câncer (10.030 mortes) nos Estados Unidos. Normalmente diagnosticado em pacientes mais velhos em associação com o uso intenso de tabaco e álcool, o câncer de cabeça e pescoço está diminuindo lentamente em todo o mundo, em parte devido à diminuição do uso de tabaco. Por outro lado, os casos de câncer orofaríngeo associado ao HPV, induzidos principalmente pelo HPV tipo 16, estão aumentando, predominantemente entre os jovens da América do Norte e norte da Europa (Laura, e Chow, 2020).

Os indivíduos do sexo masculino com mais de 40 anos de idade são os mais acometidos. A associação do HPV ao carcinoma de orofaringe representa um problema de saúde pública, em especial os jovens que estão mais sujeitos às ISTs (Infecção Sexualmente Transmissível). A imunização é uma medida de prevenção que tem apresentado sucesso nas infecções

por alguns tipos de HPV oncogênicos, diminuindo a incidência de câncer no trato genital inferior. Espera-se, com essa medida, minimizar a circulação do vírus na região da orofaringe. Portanto, é necessário alertar a população em geral e profissionais de saúde quanto a provável relação do HPV com o carcinoma de orofaringe (Silva *et al.*, 2003) Os tipos de vírus considerados de baixo risco estão associados a lesões benignas, enquanto os tipos de vírus considerados de alto risco estão associados aos carcinomas cervicais, carcinomas de cabeça e pescoço (cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe) e lesões escamosas epiteliais em diferentes graus. Em um centro de referência para o tratamento do câncer na região central do Brasil um estudo realizado mostrou que o HPV foi detectado em 25,6% dos casos de CEC de cabeça e pescoço, quando analisamos estudos em diferentes localizações do mundo, podemos observar que a presença do HPV 16 é o mais prevalente. O mesmo foi encontrado em estudo realizado por Baldino (2018) em um hospital de referência de oncologia no estado do Amazonas a maior porcentagem foi de HPV16 nos CECs de cavidade oral. Diversos fatores estão envolvidos na etiologia do carcinoma epidermóide oral, e dentre estes, o HPV tem sido extensivamente estudado nos últimos anos. Os estudos envolvendo o HPV na carcinogênese oral são controversos. Assim, a associação entre este vírus e o papel que desempenha no desenvolvimento do câncer oral ainda não está bem definida (Tenório, 2010).

O presente artigo tem como objetivo avaliar a associação do HPV de alto risco na etiologia dos carcinomas de cabeça e pescoço.

2. Metodologia

A metodologia empregada consiste em uma revisão sistemática, delineada em sete etapas (Costa et al, 2015). Para assegurar a qualidade do estudo, após a conclusão de todas as etapas, foi realizada uma análise utilizando a escala validada por Costa et al. (2015).

Na fase inicial, a pergunta orientadora foi desenvolvida seguindo a estratégia do acrônimo PICO (P=paciente, I=intervenção, C=controle ou comparação e O=resultado), sendo neste estudo delineado da seguinte forma: P= Pacientes com lesões orais e/ou orofaríngeas relacionadas ao HPV. I= Associação do HPV. C= Pacientes sem lesões orais e/ou orofaríngeas relacionadas ao HPV ou população em geral. O= Prevalência e/ou incidência de lesões orais e/ou orofaríngeas associadas ao HPV. Portanto, a questão orientadora foi estabelecida como: "Qual é a associação entre o Papilomavírus e as lesões orais e orofaríngeas?", com a hipótese de que "O Papilomavírus está associado a lesões orais e orofaríngeas, com diferentes tipos de HPV identificados nas lesões encontradas nos pacientes".

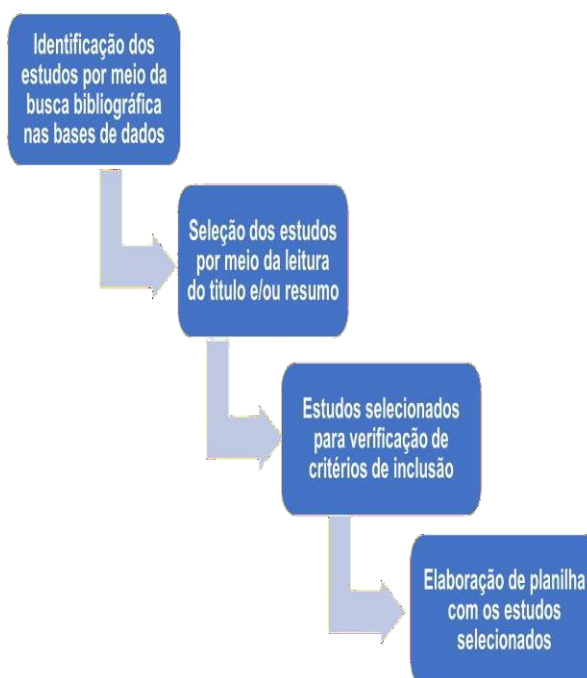
Na segunda e terceira fases do estudo, procedemos com a revisão da literatura e a seleção dos artigos pertinentes. Cinco avaliadores participaram desta fase, conduzindo a busca de maneira independente. Utilizamos os descritores da área da saúde (Decs/MESH), incluindo termos como Papilomavírus, Cavidade oral, Carcinoma, para realizar a busca em bases de dados eletrônicas. Esses descritores foram empregados tanto de forma individual quanto combinada, utilizando os operadores booleanos "AND", "OR" e "NOT". A análise combinatória dos descritores foi conduzida por meio de um *software* desenvolvido internamente, resultando em um total de 32 combinações possíveis. A busca nas bases de dados foi realizada entre janeiro de 2023 e março de 2023.

A coleta de dados foi realizada através de artigos científicos publicados, utilizando os seguintes descritores: Papiloma Vírus Humano (HPV), Cavidade Oral e Câncer da Orofaringe. Os descritores foram previamente consultados no site DeCS – Descritores em ciências da Saúde. Os artigos foram pesquisados por meio de buscas na base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Google Acadêmico. Essas bases foram acessadas por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foram estabelecidos critérios de inclusão para identificar os artigos que abordavam pesquisas sobre associação do HPV com lesões orais e orofaringe, publicados entre 2010 e 2023, em inglês, português e espanhol. Além disso, na pesquisa

realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), foram adicionados critérios como limite humano e disponibilidade do texto completo. É importante ressaltar que, para atender aos objetivos do estudo, os descritores "Papilomavirus" e "Orais e Orofaringe" foram mantidos em todas as buscas nas bases de dados. Como critério de exclusão, foram removidos textos que não se enquadravam como artigos (como capítulos de livros, teses de doutorado, dissertações de mestrado, editoriais e cartas ao editor), bem como artigos em que o papilomavirus era mencionado, mas não era o foco principal do estudo. Para a organização dos artigos selecionados, foi elaborado uma planilha no programa Microsoft Word® 2016 para a organização adequada da extração das informações dos estudos selecionados, no intuito de facilitar a análise dos dados extraídas. A Figura 1 apresenta de forma gráfica o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos, Amazonas, Brasil, 2023.



Fonte: Autoria própria.

Na quarta fase, concentramo-nos na determinação da elegibilidade dos artigos, realizando uma triagem inicial com base no título e resumo, seguida de uma etapa de confirmação por meio da leitura completa do manuscrito. Em seguida, os dados relevantes foram extraídos e resumidos em um quadro, incluindo informações como título do artigo, autores, ano e país de publicação, tipo de estudo e desfecho. Essas informações foram apresentadas de forma organizada no Quadro 1.

Na quinta etapa, conduzimos uma avaliação crítica da metodologia dos artigos selecionados para esta revisão. Nossa análise metodológica visou avaliar a qualidade dos métodos empregados nos estudos. Consideramos diferentes abordagens metodológicas além dos ensaios clínicos randomizados, mantendo aqueles que ainda contribuíssem para os objetivos da pesquisa. Avaliamos a qualidade das evidências apresentadas nos artigos, utilizando a classificação por níveis de evidência do Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM, 2009).

Na sexta etapa, realizamos a síntese dos dados através da análise da classificação das tecnologias, seguida pela diferenciação entre produto tecnológico e produto técnico, considerando critérios como complexidade, aplicabilidade, inovação e impacto. Novamente, a avaliação foi conduzida por um grupo técnico, sendo a concordância da maioria determinante na classificação dos artigos.

Na sétima etapa, redigimos e apresentamos os resultados através de uma síntese descritiva, levando em consideração a análise das tecnologias apresentadas nos artigos selecionados.

Quadro 1 - Síntese dos estudos selecionados com base no título do artigo, autores, ano e país de publicação, tipo de estudo e desfecho. Amazonas, Brasil, 2023.

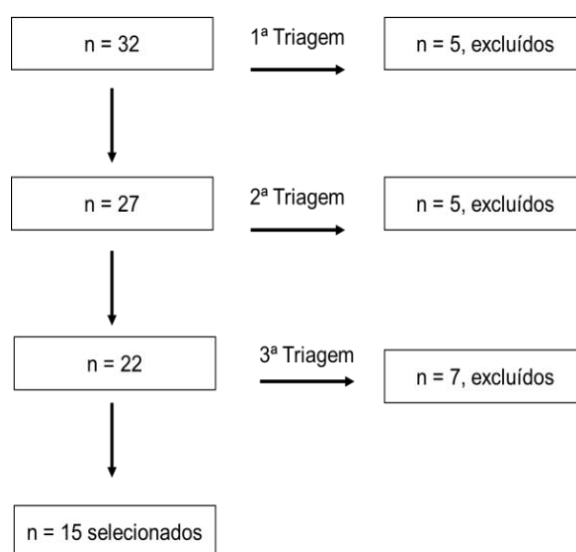
Título	Autores	Ano/ País	Tipo de estudo	Desfecho
Prevalência do papilomavirus humano (HPV) em Belém, Pará, Brasil, na cavidade oral de indivíduos sem lesões clinicamente diagnosticáveis (Araújo, M. V. de A., Pinheiro, H. H. C., Pinheiro, J. de J. V., Quaresma, J. A. S., Fuzii, H. T., & Medeiros, R. C. 2014).	Marizeli Viana de Aragão Araújo; Helder Henrique Costa Pinheiro; João Jesus Viana Pinheiro; Juarez Antônio Simões Quaresma; Hellen Thais Fuzii; Rita Catarina Medeiros	2014/ Brasil	Estudo Transversal	Concluíram que a infecção por HPV é um evento comum na mucosa oral normal. A associação entre infecção pelo HPV com faixa etária e sexo em indivíduos sem lesão na cavidade oral não foi estatisticamente significativa neste estudo, apesar de a maioria da amostra ter menos de 50 anos.
Associação entre câncer de boca e a presença do HPV- Revisão integrativa (Assis, Renan & Ribeiro, Matheus & Ferreira, Luciana & Martins, Ângela & Barreto, Louise & Martins, Joana. 2020).	Renan Carvalho de Assis; Matheus da Silva Ribeiro; Luciana Passos Ferreira; Ângela Guimarães Martins; Louise Rodrigues Barreto; Joana Dourado Martins Cerqueira.	2020/ Brasil	Revisão Sistemática	Alguns estudos mostraram uma relevância para a presença de HPV, considerando altamente associado ao câncer bucal e um fator de risco independente e maior ainda com a associação de tabaco e álcool, sendo que o HPV-16 foi o genótipo mais comumente encontrado. A análise adicional com dados estratificados revelou que, entre pacientes com CEC avançado (estágio III /IV), a presença de infecção pelo HPV16 foi associada a um prognóstico adverso a sobrevivência.
Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogênico do câncer oral e da orofaringe (Montenegro, L. A. S., Veloso, H. H. P., & Cunha, P. Â. S. M. A. 2014)	Luiza A. S. Montenegro; Heloisa H. P. Veloso; Paula Â. S. M. A. Cunha.	2014/ Brasil	Revisão Literária	O HPV apresenta-se como fator carcinogênico e co-carcinogênico para o desenvolvimento de neoplasia maligna oral e orofaringe, sendo o carcinoma de células escamosas, o tipo histológico mais frequente. O câncer oral orofaringe HPV-positivo acomete, com uma maior frequência, indivíduos jovens, sexo masculino que praticam sexo oral desprotegido.
Relação papilomavirus (HPV) E tumor Maligno da Cavidade Bucal (Barreto, R. de C., Diniz, M. de F. F. M., Pereira, G. A. S., & Celani, H. R. B. 2015).	Rosimar de Castro Barreto; Margareth Fátima Formiga Melo Diniz; Giuserppe Anacleto Scarano Pereira; Hellen Barreto Celani	2014/ Brasil	Revisão Literária	O HPV 16 o mais prevalente tanto em lesões orais como genitais.
Prevalência do HPV e Status da expressão da P16 na população portadora de carcinoma de cavidade oral e orofaringe, associado à resposta terapêutica (Baldino, L. 2018).	Leandro Baldino	2018/ Brasil	Tese de Mestrado	Os pacientes com neoplasia de cavidade oral e orofaringe são na maioria homens e com média de idade de 60,77 anos. A frequência do HPV 16 entre os pacientes estudados foi de 16,67%.
Associação do HPV-16 e HPV-18 no Carcinoma de Células Escamosas- Revisão Sistemática (Ramalho, I. F. S. 2014).	Inês Ferreira da Silva Ramalho	2014/ Brasil	Revisão Sistemática	Câncer oral associado ao CCE das HPV-16 e HPV-18 na cavidade oral e orofaringe em adultos jovens, mulheres e não fumantes.
Prevalência da infecção pelo HPV em cânceres não anogenitais: uma revisão sistemática (Gomes, O. V., Carmo, S. N., & Figueiredo-Alves, R. R. 2014).	Oliver Vilela Gomes; Sabrina Nascimento do Carmo; Rosane Ribeiro Figueiredo-Alves.	2014/ Brasil	Revisão Sistemática	De acordo com os estudos incluídos nesta revisão, a prevalência da infecção pelo HPV variou de 3,1 a 80%. Nesses estudos, o tipo mais prevalente foi o HPV-16, seguido pelo HPV-18. Esses estudos também evidenciaram que os pacientes portadores de cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV são mais jovens, mais frequentemente do sexo masculino, menos frequentemente tabagistas e alcoólatras, e apresentaram algum tipo de comportamento sexual de risco.

Neoplasia de orofaringe e sua relação com o HPV (Eidt, A. S.; Nunes, B.; Steffen, L.; Steffen, N. 2018).	Andressa Silva Eidt, Bruna Nunes, Luciane Steffen, Nédio Steffen,	2018/ Brasil	Revisão Bibliográfica	Idade de diagnóstico mais precoce e sua distribuição é dada de forma bifásica entre 30 e 55 anos. O gênero masculino apresenta maior prevalência de acometimento em comparação com o feminino. a relação da positividade para o HPV é um fator forte e independente de melhor prognóstico e sobrevida livre de progressão de doença, comparados aos negativos para HPV.
Associação do HPV e o câncer bucal (Soares, A. C. R., & Pereira, C. M. 2018)	Ana Carla Rodrigues Soares, Cláudio Maranhão Pereira.	2018/ Brasil	Revisão de Literatura	Existem indícios da ação carcinogênica do HPV no desenvolvimento de neoplasias bucais, apesar de ainda se observar resultados inconclusivos e divergentes sobre seu real papel. É consenso que houve uma mudança do quadro epidemiológico dos carcinomas bucais, onde fatores como idade avançada, etilismo e tabaco eram bem postos para desenvolvimento destas neoplasias, começou-se a observar estes cânceres em outros grupos de pacientes que não tinham relação a esses fatores, mas que tinham relação sexual desprotegida beneficiando a contaminação pelo HPV.
Human papilloma virus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil (Petito, G., Carneiro, M. A. S., Santos, S. H. R., Silva, A. M. T. C., Alencar, R. C., Gontijo, A. P., & Saddi, V. A. 2017).	Guilherme Petito, Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, Sílvia Helena de Rabello Santos, Antonio Marcio Teodoro Cordeiro Silva, Rita de Cassia Alencar, Antonio Paulo Gontijo e Vera Aparecida Saddi.	2016/ Brasil	Estudo retrospectivo o transversal	Entre os pacientes, 78% eram do sexo masculino. Detecção de DNA de HPV A maioria dos pacientes (54,9%) estava na faixa etária abaixo de 59 anos. Fatores de risco, como tabagismo (78%) e etilismo (70,8%). DNA do HPV foi detectado em 21 casos dos quais 33,3% eram HPV16 e 14,3% eram HPV18.
Papilomavírus Humano Associado ao carcinoma Orofaringeo (Abreu, J. G. & Dorigon, F. G. 2015).	Josiely Gomes de Abreu; Flávia Garcia Dorigon.	2015/ Brasil	Revisão de Literatura	Observou-se a importância do HPV como doença sexualmente transmissível, sua alta prevalência na população, seu forte envolvimento como agente carcinogênico em regiões diferentes da anogenital, que podem alojar o HPV, como a cavidade oral. O uso de álcool e tabaco continua sendo os principais fatores de risco na etiologia do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, especialmente na orofaringe, porém o HPV tem sido etiológicamente associado.
Detection of HPV-associated oropharyngeal tumours in a 16-year cohort (Melchers, L. J., Mastik, M. F., Samaniego Cameron, B., van Dijk, B. A., de Bock, G. H., van der Laan, B. F., van der Vegt, B., Speel, E. J., Roodenburg, J. L., Witjes, M. J., & Schuurin, E. 2015).	LJ Melchers, MF Mastik, BSamaniego Cameron, BAC van Dijk, GH deBock, BFAM van der Laan, B van der Vegt, EJM Speel, JLN Roodenburg, MJH Witjes e E Schuurin	2015/ Holanda	Estudo de coorte	Quarenta e sete OpSCC (24%) foram HPV GP PCR-positivos; 42 casos eram HPV16, 1 HPV18, 3 HPV33 e 1 HPV35. A positividade para o vírus do papiloma humano foi um preditor independente para uma sobrevida específica da doença.
Human Papillomavirus and Tonsillar and Base of Tongue Cancer (Ramqvist, T., Grün, N., & Dalianis, T. 2015).	Torbjörn Ramqvist, Nathalie Grun, Tina Dalianis	2015/ Suécia	Revisão Bibliográfica	Os pacientes com HPV-positivo, teve melhor resultado clínico do que aqueles com câncer HPV-negativo correspondente e outro câncer da cabeça e pescoço. Mais especificamente, a sobrevivência foi de cerca de 80% para HPV-positivos.
New insights into human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma (Boscolo-Rizzo, P., Del Mistro, A., Bussu, F., Lupato, V., Baboci, L., Almadori, G., DA Mosto, M. C., & Paludetti, G. 2013)	P. Boscolo-Rizzo, A. Del Mistro, F. Bussu, EU. BABoci, G. AIMADoRi, Mc DA Mosto, G. PALuDetti	2013/ Itália	Revisão Bibliográfica	Uma quantidade crescente de Cecs de orofaringe, é causada por infecção persistente por HPV-16. Pacientes impulsionados por HPV são mais propensos a serem homens brancos de meia-idade, não fumantes, não abusadores de álcool e têm um status socioeconômico mais elevado e um melhor status de desempenho do que pacientes com não relacionados a HPV.

3. Resultados e Discussão

Foram encontradas 32 publicações nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PUBMED e GOOGLE ACADEMICO, nos quais foram realizadas uma leitura minuciosa dos artigos que responderam ao objetivo proposto por este estudo seguindo os critérios de inclusão. Na primeira triagem, 5/32 foram excluídos por não apresentarem relevância de acordo com os descritores e não eram do período de 2010-2023. Numa segunda triagem, foram excluídos 5/27 por não apresentarem os desfechos esperados e numa terceira triagem nas leituras dos artigos para a extração de dados foram excluídos 7/22 restando 15 artigos que foram selecionados para a análise dos resultados (Figura 2). Os artigos selecionados na discussão foram apenas os de maior relevância de acordo com o abjetivo proposto.

Figura 2 - Fluxograma da seleção dos artigos.



Fonte: Autoria Própria.

Os CECs são caracterizados pelo rompimento do epitélio formando uma espécie de úlcera consistente e de base endurecida raramente apresentam consistência mole. Os CECs normalmente exibem um fundo granuloso e grosseiro com bordas elevadas que circundam a lesão. O Papilomavírus humano é um vírus que infecta células epiteliais e têm a capacidade de causar diversos tipos de lesões na pele ou mucosas. (Abreu, 2015) Com os estudos selecionados observou-se que os pacientes que são acometidos por tumores de orofaringe com relação ao HPV são pacientes mais jovens e possuem menos exposição ao tabaco e ao álcool. Além de ter relação com os seus comportamentos sexuais. Diversos são os fatores que estão envolvidos na etiologia dos CECs porém a associação entre este vírus e o papel que desempenha no desenvolvimento do câncer oral ainda não está bem definida.

Nos estudos selecionados pode se observar que ainda há uma controvérsia sobre a relação do HPV na carcinogênese a maioria focaram no genótipo mais encontrado nas lesões. Nos quais 12/15 dos 15 estudos relataram que o HPV16 foi o mais encontrado e apenas um estudo relatou ser o HPV18 e dois não avaliaram os tipos de HPV. Com base nesses estudos pode se observar que é possível detectar a presença de HPV em alguns tumores de cavidade oral e orofaringe, porém não é possível associar o seu papel diretamente na etiologia dos tumores por ter diversos fatores associados.

As neoplasias recebem classificações de acordo com o grau de acometimento sendo as de grau I a IV diferenciando de baixo risco e de alto risco, onde lesão grau I é uma lesão de baixo risco e de II em diante lesões de alto risco. Segundo Ferraro, 2011 as lesões de grau II possuem comportamento heterogêneo pois possui boa evolução com regressão espontânea ou má

evolução com progressão e por este motivo sugere-se estudo imunohistoquímico da p16 nas lesões de grau II. Esta análise permite caracterizar o comportamento biológico das mesmas, podendo assim classifica-las como baixo grau quando a p16 for negativa ou alto grau quando positiva.

Dos 15 estudos selecionados houve carência dessas informações somente três avaliaram os graus das lesões e relataram que os pacientes mais acometidos possuíam CEC avançados nos Estágio III e IV na qual a presença do HPV foi associada a um prognóstico adverso.

De acordo com o estudo de AS Eidt, 2018 essas neoplasias geralmente não apresentam fatores de risco tradicionais associados como o hábito do tabagismo e o etilismo pois é mais provável desses se apresentarem em forma primária e em estágio inicial. CECs induzidos por HPV são predominantemente não queratinizantes, frequentemente descritos como carcinomas pouco diferenciado (Rizzo, 2013).

De acordo com os estudos selecionados a taxa de acometimento foram comparados entre homens e mulheres, e em todos os estudos analisados observou-se que o sexo masculino foi mais o acometido comparado ao sexo feminino. Nos indicando concordância entre as literaturas.

Os artigos também relacionavam informações em relação ao HPV e a faixa etária somente dois artigos não avaliaram a questão das idades, a prevalência foi maior em faixas etárias mais jovens de 41- 50 anos com 60% dos artigos e a segunda mais prevalente foi a idade de 51-60 com 50% dos artigos. A Tabela 1 apresenta a faixa etária mais acometida por HPV.

Tabela 1 - Faixa etária mais acometida por HPV+.

Faixa etária	%
>40	10
41-50	60
51-60	50
61-70	10
NA*	20
*NA= Não Avaliado	

Fonte: Autoria Própria.

4. Conclusão

Os principais fatores de risco dos CECs de cabeça e pescoço são o tabagismo, etilismo em muitos casos o sinergismo entre eles, o comportamento sexual junto com o HPV também é predito como fatores de risco. Nos estudos analisados observou-se que a prevalência de CECs com HPV+ foi superior nos homens do que nas mulheres com a faixa etária predominante de 41-50 anos. O genotipo mais frequente encontrado foi o HPV16 que é considerado o tipo de alto risco. Os pacientes mais acometidos possuíam CEC avançados nos Estágio III e IV na qual a presença do HPV foi associada a um prognóstico adverso. O HPV representa um problema de saúde pública, desta forma é necessário informar a população em geral e profissionais de saúde quanto a provável relação do HPV com os CECs. Além de programas de vacinação amplo para a prevenção de HPV.

Para futuras pesquisas sobre os carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço, sugere-se aprofundar a compreensão dos mecanismos subjacentes ao sinergismo entre tabagismo, etilismo e HPV na carcinogênese desses tipos de câncer. Além disso, é importante investigar estratégias de prevenção e detecção precoce, como campanhas educativas direcionadas à população em geral e aos profissionais de saúde, destacando a importância da vacinação contra o HPV. Estudos longitudinais que acompanhem de perto a progressão da infecção por HPV em pacientes com CECs de cabeça e pescoço também podem fornecer insights valiosos para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes e prognósticos mais precisos.

Referências

- Abreu, J. G. & Dorigon, F. G. (2015). Papilomavírus humano associado ao carcinoma orofaríngeo. *Revista Saúde Multidisciplinar – FAMA*, 3, 131–47
- Araújo, M. V. de A., Pinheiro, H. H. C., Pinheiro, J. de J. V., Quaresma, J. A. S., Fuzii, H. T., & Medeiros, R. C. (2014). Prevalência do papilomavírus humano (HPV) em Belém, Pará, Brasil, na cavidade oral de indivíduos sem lesões clinicamente diagnosticáveis. *Cadernos De Saúde Pública*, 30(5), 1115–1119. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00138513>
- Assis, R. C., Ribeiro, M. S., Ferreira, L. P., Martins, A. G., Barre, L. R., Cerqueira, J. D. M. Associação não tre opodecer de boca e presença de HPV- Revisão Sistemática. *REVISA*. 2020;9(2): 344-56. <https://doi.org/10.36239/revisa.v9.n2.p344a356>
- Assis, R., Ribeiro, M., Ferreira, L., Martins, Â., Barreto, L., & Martins, J. (2020). Associação entre o câncer de boca e a presença do HPV- Revisão integrativa. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*. 344-353. [10.36239/revisa.v9.n2.p344a353](https://doi.org/10.36239/revisa.v9.n2.p344a353).
- Baldino, L. (2018). Prevalência do HPV e Status da expressão da P16 na população portadora de carcinoma de cavidade oral e orofaringe, associados à resposta terapêutica. Dissertação (Mestrado) - *Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas*. Manaus.
- Barreto, R. de C., Diniz, M. de F. F. M., Pereira, G. A. S., & Celani, H. R. B. (2015). Relação Papilomavírus (HPV) e Tumor Maligno da Cavidade Bucal. *Revista Brasileira De Ciências Da Saúde*, 18(3), 261–270. Recuperado de <https://periodicos.ufpb.br/index.php/rbcs/article/view/19156>
- Brasil. (2002). Falando sobre o câncer da boca. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA.
- Boscolo-Rizzo, P., Del Mistro, A., Bussu, F., Lupato, V., Baboci, L., Almadori, G., DA Mosto, M. C., & Paludetti, G. (2013). New insights into human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 33(2), 77–87.
- Brockstein, B. E., Stenson, K. M. & Song S. (2024). Overview of treatment for head and neck cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. <https://medlib.ir/uptodate/show/3380>.
- CEBM. (2009). *Níveis de Evidência Científica segundo a Classificação do Centro de Oxford para Medicina Baseada em Evidências*. Recuperado de <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence- march-2009/>
- Costa, A. B., Zoltowski, A. P. C., Koller, S. H., & Teixeira, M. A. P. (2015). Construção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. *Ciencia e Saude Coletiva*, 20(8), 2441–2452. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015208.10762014>
- Doorbar, J. et al. (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in medical virology*, 25, (S1), 2-23.
- Eidt, A. S.; Nunes, B.; Steffen, L.; Steffen, N. (2018). Neoplasia de Orofaringe e sua relação com o HPV. *Acta Medica*. 39 (2).
- Ferraro, C. T. L., et al. (2011). Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* (Impresso), v. 47, 451-459.
- Gomes, O. V., Carmo, S. N., & Figueiredo-Alves, R. R. (2014). *Prevalência da infecção pelo HPV em cânceres não anogenitais: uma revisão sistemática*. <https://www.epistemonikos.org/pt/documents/5dc69a98df0ba4a741c40fe65f17e44664c5f27f>
- INCA. (2020). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). www.inca.gov.br/estimativa/2020/.
- Laura, Q. M. & Chow, M. D. (2020). Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 382(1), 60-72. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1715715>.
- Leto, M.G.P. et al. (2011). Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas Revisão. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 86 (2). <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200014>.
- Melchers, L. J., Mastik, M. F., Samaniego Cameron, B., van Dijk, B. A., de Bock, G. H., van der Laan, B. F., van der Vegt, B., Speel, E. J., Roodenburg, J. L., Witjes, M. J., & Schuurin, E. (2015). Detection of HPV-associated oropharyngeal tumours in a 16-year cohort: more than meets the eye. *British journal of cancer*, 112(8), 1349–1357. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.99>
- Montenegro, L. A. S., Veloso, H. H. P., & Cunha, P. Â. S. M. A. (2014). Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do câncer oral e da orofaringe. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, 23(67).
- Nanci A. (2008). Mucosa Oral. *Tencate histologia oral: desenvolvimento, estrutura e função. 7ª ed. Rio de Janeiro: Eusevier*; Cap. 12, p. 319-357.
- Petito, G., Carneiro, M. A. S., Santos, S. H. R., Silva, A. M. T. C., Alencar, R. C., Gontijo, A. P., & Saddi, V. A. (2017). Papilomavírus humano em carcinomas de cavidade oral e orofaringe na região central do Brasil. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 83(1), 38-44.
- Ramallo, I. F. S. (2014). Associação do HPV-16 e HPV-18 no Carcinoma de Células Escamosas: Revisão Sistemática. *Faculdade de Medicina Dentária, Universidade do Porto*.
- Ramqvist, T., Grün, N., & Dalianis, T. (2015). *Human papillomavirus and tonsillar and base of tongue cancer*. *Viruses*, 7(3), 1332–1343. <https://doi.org/10.3390/v7031332>
- Silva, A M T C, Cruz, A D, Silva, C C, Borge, S F R., & Curado, M. P. (2003). Genotipagem de Papilomavírus humano em paciente com papilomatose laríngea recorrente. *Rev Bras Cancerol*. 49 (3), 167-74.

Soares, C. P., Maavazi, I., Reis, R. I., Neves, K. A., Zuanon, J. A. S., Benatti-Neto, C. et al. (2002). Presença do papilomavirus humano em lesões malignas de mucosa oral. *Rev Soc Bras Med Trop*. 35 (5): 439-44.

Soares, A. C. R., & Pereira, C. M. (2018). Associação do HPV e o Câncer Bucal. *Revista Ciência e Odontologia*, 2(2).

Tanaka, T. I. & Alawi, F. (2018). Human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *Dental Clinics*. 62 (1), 111-120.

Tenório, L. A., Carvalho, E. J. A. (2010) Presença do Papilomavírus humano em lesões com potencial de malignidade da cavidade oral. I Centro de Tecnologia e Geociências. XVIII Congresso de iniciação científica e II congresso de iniciação e desenvolvimento tecnológico e inovação. *Universidade Federal de Pernambuco*. Pernambuco: 24 a 26/nov.