

Relação da infecção do papiloma vírus humano (HPV) com a apresentação de carcinomas de células escamosas de regiões da orofaringe

Relación de la infección por virus del papiloma humano (VPH) con la presentación de carcinomas de células escamosas en regiones orofaríngeas

Rafael Santana Pereira¹ , Aline Alves de Oliveira¹ , João Victor Nunes de Oliveira¹ ,
Weuller de Jesus Nogueira de Carvalho¹ , Areta Agostinho Rodrigues de Souza² 

RESUMO

O papiloma vírus humano (HPV) é classificado como uma doença sexualmente transmissível, sendo esse vírus de DNA de fita dupla associado convencionalmente ao câncer de colo de útero, entretanto, em estudos mais recentes esse vírus também foi associado ao carcinoma de células escamosas de orofaringe (CCEO). Nesse sentido, essa revisão sistemática tem como objetivo mostrar a relação entre o HPV e o CCEO. Dessa forma, foram utilizadas as bases de dados *PubMed*, *The Cochrane Library*, *BioOne*, *Lilacs* e *SciELO* com artigos publicados no período entre janeiro de 2010 e junho de 2020 com publicações nos idiomas: português, espanhol e inglês, respeitando os critérios de inclusão e exclusão. Foram considerados elegíveis 11 artigos que apresentaram a relação com a infecção de orofaringe e com o HPV. Apesar do alto número de artigos encontrados pela busca da relação com o HPV com neoplasias em diferentes regiões do corpo, foi possível compreender a relação presente entre o CCEO e a infecção causada pelo HPV através de um modelo de estratificação PRISMA. Assim, foi demonstrado, além da presença dessa relação, a necessidade de métodos diagnósticos mais rápidos, acessíveis e eficazes para apresentação correta entre patologia e fator etiológico.

Palavras-chave: Papiloma vírus humano, Carcinoma de células escamosa, Orofaringe, Cavidade oral.

INTRODUÇÃO:

O papiloma vírus humano (HPV) é uma doença sexualmente transmissível causada por um vírus da família *Papillomaviridae*¹, sendo esses vírus de DNA de fita dupla com capacidade de infecção de epitélios expostos². O HPV apresenta-se como uma das doenças sexuais mais comuns diagnosticadas em contextos das Américas³. A nomenclatura dessa patologia é diretamente associada às lesões verrucosas que ela provoca, denominadas papilomas³. Sua infecção é comumente associada ao início da vida sexual e em jovens, sendo considerado o vírus com maior contaminação sexual presente¹.

Anteriormente o HPV era considerado uma doença que acometia apenas a região do colo do útero, sendo até hoje considerado o principal causador de câncer do colo do útero. Entretanto,

desde 1983 tem sido considerado também como causador de outras patologias associadas à região de cabeça e pescoço².

Esse, por sua vez, é um vírus classificado em alto risco e baixo risco para oncogênese^{1,4}, mas também apresenta uma classificação de estrutura numérica em que pode ser verificado mais de 200 cepas diferentes, sendo que 40 delas são capazes de infectar a mucosa genital e nove dessas capazes de causar câncer⁵. Entre eles, damos destaque para o HPV tipo 16 e 18 os quais são os que apresenta maior risco patológico. O HPV-16 apresenta maior capacidade patológica, sendo ele associado a carcinomas de células escamosas de orofaringe (CCEO)⁶⁻⁹. Essas patologias anteriormente eram mais associadas a pacientes que tinham histórico de tabagismo e de alcoolismo, mas, recentemente, estudos vem apresentando que existe ligação do HPV³. Esse tipo de ocorrência se

¹ Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos - ITPAC Palmas,(TO), Brasil.

² Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, (SP), Brasil.



apresenta não apenas por exames de identificação do HPV como o p16^{INK4a}, mas pela redução do nível de consumidores do tabaco nas últimas décadas⁶.

Nesse contexto, o HPV tem adquirido cada vez mais relevância como um dos agentes causadores desse subconjunto de neoplasias de cabeça e pescoço e, conseqüentemente, diversificando a histórica clínica e os fatores de risco associados ao aumento de casos, apresentando, assim, uma importante correlação com aumento da prevalência do HPV³.

Quando se amplia o estudo sobre carcinoma de células escamosas (CCE), que é responsável por 90% de todas as neoplasias malignas da região de cabeça e pescoço, é possível que se encontre relações fisiopatológicas dele com o HPV², afetando, em particular, homens com faixa etária de 30 a 60 anos com predominância para o sexo masculino^{3,9}.

Sendo assim, este estudo pretende analisar a relação existente do carcinoma de cabeça e pescoço com a infecção causada pelo HPV.

MÉTODOS

Ética

O presente estudo, dispensa Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e não foi submetido ao Conselho de Ética das instituições envolvidas por ser uma revisão sistemática, exclusivamente com artigos publicados.

Estratégia de busca e critérios de inclusão

A presente revisão sistemática seguiu a estrutura proposta pelo modelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, PRISMA, que consiste num *checklist* com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas, visando a transparência da sistematização e reduzindo tendenciosidades na análise de dados, afim de dar boa qualidade a essa pesquisa.

Foram realizadas buscas a partir das seguintes bases de dados eletrônicas pelos quatro autores: *PubMed*, *The Cochrane Library*, *BioOne*, *Lilacs* (*Latin American and Caribbean Health Sciences*) e

Scielo. A pesquisa realizou um levantamento de dados com artigos publicados nesses bancos de dados entre janeiro de 2010 e junho de 2020 com publicações nos idiomas: português, espanhol e inglês. Utilizamos uma ampla estratégia de busca para evitar vieses de publicação e para avaliar pesquisas voltadas apenas para e/ou neoplasias orofaríngeas e nasofaríngeas pelo HPV. Para tal seguiu-se as seguintes etapas: Formulação da questão norteadora, avaliação e seleção dos estudos, análise e síntese do material encontrado e descrição dos resultados. A partir disso, foram utilizadas as seguintes palavras-chave "câncer" e "HPV" e "epidemiology" e "squamous cell carcinoma" e "oropharynx" e "hypopharynx" e "rhinopharynx" e "mole palate" e "mouth" e "early detection" e "squamous cell carcinoma" e "oral squamous cell carcinoma" e "oropharyngeal squamous cell carcinoma" ("câncer" e "HPV" e "epidemiologia" e "carcinoma de células escamosas" e "orofaringe" e "hipofaringe" e "rinofaringe" e "palato mole" e "boca" e "detecção precoce" e "carcinoma espinocelular" e "carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço" e "carcinoma espinocelular oral" e "carcinoma espinocelular orofaríngeo" e "células escamosas" e "cabeça e pescoço" e "epidermóide" e "cavidade oral"). As listas de referências de artigos posteriormente selecionadas foram manualmente analisadas pelos pesquisadores.

Critérios de exclusão

Artigos os quais não foram possíveis de se obter as versões em português, inglês ou espanhol, foram excluídos da busca. Aqueles que não continham dados suficientes sobre a relação do HPV com as neoplasias de orofaringe, publicações repetidas, artigos com uso de modelos animais exclusivamente, população pediátrica, artigos que não tiveram como objetivo de estudo o HPV com as neoplasias de orofaringe.

Extração de artigos

Os artigos foram coletados pelos quatro autores com a utilização de formulários criados para essa finalidade e tabulação de dados. Os formu-

lários se dividiram em dois, no qual o primeiro foi utilizado para levantamento de número de artigos encontrados em que se inserem as palavras-chave para pesquisa e o número de artigo encontrado em diferentes bancos de dados.

O segundo formulário foi utilizado para analisar as referências, autoria, metodologia apresentada e análise do pesquisador quanto ao artigo. Discrepâncias foram resolvidas por discussão e consenso dos pesquisadores.

Levantamento dos artigos

Foram inicialmente identificados 26.169 artigos nas bases de dados PUBMED, LILACS, BIOONE, COCHRANE e SCIELO posteriormente após a remoção das duplicatas e foram encontrados 15.173 artigos, em seguida foram analisados os títulos foram selecionados com 10.996 artigos; desses, 218 foram selecionados

para leitura de resumo e, então, 40 deles para leitura integral, que foram divididos em ano de publicação, posteriormente em tipo de artigo e metodologia apresentada. Após sua leitura analítica, 11 foram escolhidos, pois apresentam dados e informações para responder à pergunta norteadora da revisão. Os textos selecionados foram posteriormente submetidos à análise temática.

A distribuição de referências bibliográficas nos bancos de dados permite análise temática consistente em método para identificação e análise de registros de padrões a partir de dados, organizando-os e descrevendo em detalhes. Entretanto, um tema não deve ser somente considerado apenas por estar presente em uma determinada frequência no material obtido, e sim pela interpretação do pesquisador.

Esses temas devem ser analisados de diferentes formas pelo pesquisador, visando uma melhor forma de interpretação e adaptação referente a pergunta norteadora.

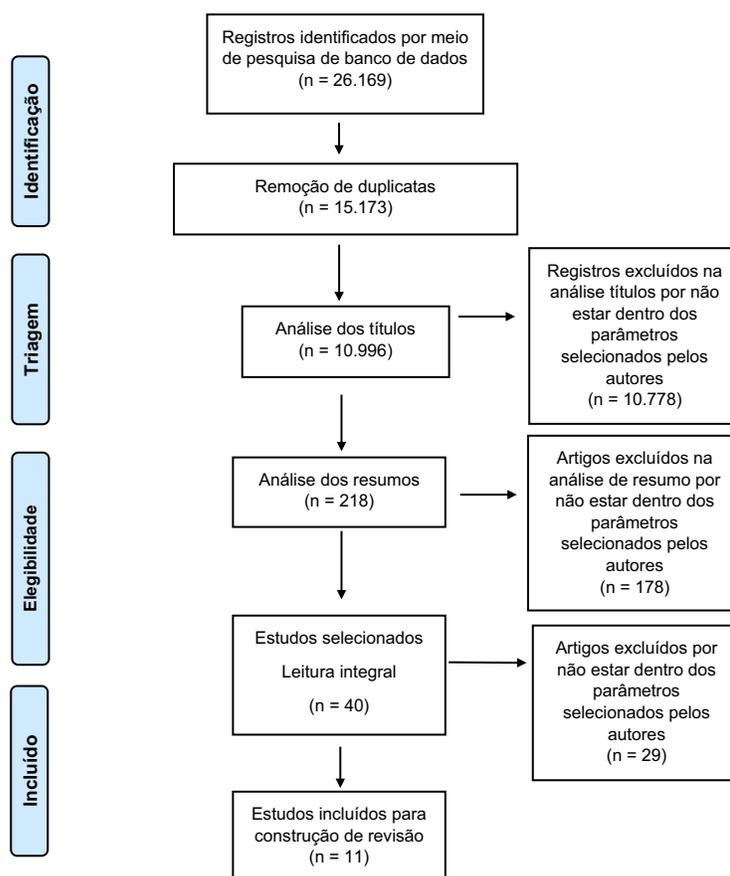


Figura 1: Organograma referente ao processo de seleção de artigos para revisão sistemática baseada no método PRISMA.

Tabela 1

Distribuição das referências bibliográficas obtidas nas bases de dados PUBMED, LILACS, BIOONE, COCHRANE e SCIELO segundo as palavras-chave selecionadas, Brasil, 2020.

TERMOS DE BUSCA	PUBMED	LILACS	BIOONE	COCHRANE	SCIELO
CÂNCER / HPV / CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL	1	25	0	0	3
CANCER / HPV / HEAD NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA	9	24	4	141	10
CÂNCER /HPV / CARCINOMA ESPINOCELULAR OROFARÍNGEO	0	7	0	0	0
CÂNCER/ HPV / CARCINOMA ESPINOCELULAR	2	74	0	0	6
CANCER/ HPV/ OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA	627	17	4	90	7
CANCER/ HPV/ RINOFARINGE	77	0	0	0	0
CANCER/ HPV/ SUQUAMOUS CELL CARCINOMA	4849	112	5	5	30
CANCER/HPV/ EPIDEMIOLOGIA	132	130	0	0	23
CANCER/HPV/ HYPOPHARYNX	137	3	0	0	0
CANCER/HPV/BOCA	743	20	3	46	2
CÂNCER/HPV/CABEÇA E PESCOÇO	1	0	0	0	5
CANCER/HPV/CARCINOMA DE CEL ESCAMOSAS	2	74	0	1	19
CÂNCER/HPV/CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO	0	15	0	0	1
CÂNCER/HPV/CAVIDADE ORAL	0	4	0	0	3
CÂNCER/HPV/CÉLULAS ESCAMOSAS	1	0	0	0	28
CANCER/HPV/DETECÇÃO PRECOCE	2425	0	5	126	37
CANCER/HPV/EPIDEMIOLOGY	6550	132	5	2	25
CANCER/HPV/EPIDERMÓIDE	3	75	0	0	3
CÂNCER/HPV/EPIDERMÓIDE	3	78	0	0	4
CANCER/HPV/HEAD AND NECK	2162	39	6	226	15
CANCER/HPV/HIPOFARINGE	0	4	0	0	0
CANCER/HPV/ORAL CAVITY	430	4	4	53	1
CANCER/HPV/ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA	127	37	2	67	23
CANCER/HPV/OROFARINGE	6	32	0	0	12
CANCER/HPV/OROPHARYNX	933	28	2	3	6
CANCER/HPV/SQUAMOUS CELL CARCINOMA	3821	112	5	247	68
CANCER/HPV/SQUAMOUS CELLS	386	2	6	276	29
TOTAL	23427	1048	51	1283	360

Fonte: O autor (2020)

Tabela 2

Total de artigos encontrados em relação às bases de dados selecionadas, Brasil, 2020.

BASE DE DADOS	QUANTIDADE
PUBMED	23427
LILACS	1048
BIOONE	51
COCHRANE	1283
SCIELO	360
TOTAL	26169

Fonte: O autor (2020)

Tabela 3

Relação de conclusões de cada artigo selecionado para análise, Brasil, 2020.

Nº	TÍTULO	ANO	BASE DE DADOS	PAÍS	METODOLOGIA	ANÁLISE DO ARTIGO
1	Human papillomavirus-associated head and neck cancer: oncogenic mechanisms, epidemiology and clinical behaviour	2015	PubMed	Reino Unido	Quantitativo	O estudo apresenta as relações fisiológicas e fisiopatológicas presentes na infecção do vírus HPV a regiões do corpo com possibilidade de infecção e metástase, tem boas demonstrações do mecanismo viral e celular em como adentrar a célula, bem como sua interação com o núcleo celular para propagação do vírus.
2	Knowledge of Pregnant Adolescents about Human Papillomavirus	2019	Scielo	Brasil	Quantitativo	Artigo em que são analisados dados epidemiológicos de gestantes portadoras do HPV, bem como sua relação de conhecimento acerca do vírus, trata-se de um estudo quantitativo de caráter ambulatorial acerca de adolescentes grávidas e seu nível de conhecimento acerca do HPV. O estudo também apresenta importantes dados epidemiológicos sobre as condições dessas patologias presentes no Brasil.
3	Cáncer orofaríngeo y virus del papiloma humano en cabeza y cuello: relaciones fisiopatológicas y epidemiológicas	2018	Scielo	Costa Rica	Qualitativo	Um estudo acerca da fisiopatologia do vírus do HPV buscando avaliar as formas de infecção e contágio do vírus e bem como sua estrutura interna proteica. O artigo relata as características epidemiológicas e sorológicas da patologia, norteando a relação de infecção e acometimento da doença.
4	A pilot study to compare the detection of HPV-16 biomarkers in salivary oral rinses with tumour p16INK4a expression in head and neck squamous cell carcinoma patients	2016	PubMed	Estados Unidos	Quantitativo	Foi demonstrado que a detecção do DNA do HPV-16 no enxágue bucal salivar é indicativa do status do HPV em pacientes com HNSCC e pode potencialmente ser usada como uma ferramenta de diagnóstico, além dos métodos atuais.
5	Prevalence of Human Papillomavirus Types and Variants and p16(INK4a) Expression in Head and Neck Squamous Cells Carcinomas in São Paulo, Brazil	2016	PubMed	Brasil	Quantitativo	Em resumo, foi observado que em nossa população a prevalência geral de HPV é menor do que a relatada nos países desenvolvidos, embora o HPV-16 tenha sido o tipo viral mais prevalente.
6	Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaríngeo. Revisión de la Literatura	2015	Scielo	Chile	Qualitativa	A relação do HPV com o CEC oral e orofaríngeo, de acordo com os estudos mais recentes, é apresentada como uma realidade atual e deve ser classificada como uma entidade diferente do CEC convencional.

(Continuação)

Tabela 3*(Continuação)*

Nº	TÍTULO	ANO	BASE DE DADOS	PAÍS	METODOLOGIA	ANÁLISE DO ARTIGO
7	Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus infection in Brazilian population studies: a systematic review	2015	Scielo	Brasil	Quantitativo	A população brasileira saudável apresenta taxa de infecção oral pelo HPV muito baixo. Outros grupos, por exemplo, pacientes com risco ou seus parceiros, pacientes imunodeficientes, portadores de lesões orais e pacientes com CCE de cavidade oral ou orofaringe que apresentam maior risco de infecção pelo HPV.
8	Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil	2016	Scielo	Brasil	Quantitativo	Os resultados obtidos no presente estudo, com respeito à presença de genótipos de alto risco para HPV16 e HPV18, destacaram a importância da vacinação para HPV no controle de carcinomas de cavidade oral e orofaringe.
9	Current understanding of the mechanism of HPV infection	2012	PubMed	Estados Unidos	Qualitativo	Esse artigo promove uma compreensão da infecção por papilomavírus humano (HPV) que pode contribuir para o desenvolvimento e avaliação de estratégias para prevenir a infecção do HPV, dos agentes causadores de essencialmente todos os cânceres cervicais, vários outros carcinomas e papilomas cutâneos/ mucosos.
10	Advanced carcinoma of the oropharynx: survival analysis comparing two treatment modalities	2020	Scielo	Brasil	Quantitativo	Em conclusão, os dois protocolos de tratamento, cirurgia, radioterapia e quimioterapia, radioterapia, foram igualmente eficientes no tratamento de carcinoma epidermóide avançado de orofaringe, considerando que ambos promoveram taxas de sobrevida semelhantes e livres de doença.
11	An update on oral human papillomavirus infection	2013	PubMed	Índia	Quantitativo	O artigo apresenta a relação do HPV com o sexo orogênico e sua transmissão vertical e comportamento sexual de alto risco. O HPV está mais fortemente relacionado a casais que praticavam sexo oral. O espectro de manifestações da infecção por HPV varia de hiperplasia epitelial focal, líquen plano oral, papiloma escamoso e Variante do carcinoma de células escamosas.

Fonte: O autor (2020)

Após a análise dos artigos foram encontradas as seguintes linhas de apresentação de conclusão: Existência de um aumento de neoplasias de orofaringe relacionada à presença de HPV.

Ademais, os estudos demonstraram a relação do papiloma vírus humano com carcinomas epidermóides de orofaringe através das variantes do HPV-16⁵.

A maioria dos pacientes com carcinoma orofaríngeo associado ao HPV apresenta sensibi-

lidade imuno-histoquimicamente relacionada ao tipo p16, sendo esse fortemente relacionado ao CCEO^{6,8,9}. O diagnóstico ocorre em jovens consideravelmente comparados aos pacientes sem infecção detectável pelo HPV¹, enquanto a média de carcinomas de orofaringe e de cavidade oral sem associação ao HPV é de idade superior a 60 anos, ocorrendo com maior frequência em indivíduos com comportamentos sexuais de risco, não fumantes ou fumantes leves e não alcoólatras⁹.

A despeito da avaliação feita com dados epidemiológicos encontrados nos artigos, é possível também encontrar diferentes tipos de portadores para o HPV, entre eles gestantes adolescentes que apresentaram baixo nível de conhecimento sobre o vírus, seus meios de infecção ou prevenção¹. Esses dados entram em acordo com a apresentação feita em diferentes estudos e revisões, onde participantes apresentaram resultado positivo para presença do HPV e a possibilidade de infecção tanto de forma oral quanto cervical^{8,4}.

Nesse sentido, outro aspecto fundamental a destacar é a proporção sexual dos casos detectados. Nos tumores orofaríngeos, há predomínio do sexo masculino, porém, naqueles associados ao HPV, essa prevalência do sexo masculino tende a reduzir.

Consequente a isso, foi verificado entre os artigos analisados, estudos que buscam avaliar a presença de HPV em pacientes portadores de lesões na região orofaringe, relacionando a presença de parceiros portadores, imunodeficiências e exames de identificação do tipo de vírus presente na região da cavidade oral^{6,3}.

Acrescenta-se ainda a presença de artigos que manifestam a direta relação fisiológica e fisiopatológica entre a contaminação do HPV e a região orofaringe, demonstrando de forma criteriosa e profunda o mecanismo de infecção celular, contaminação oral^{12,3}.

Assim, os artigos selecionados apresentaram uma boa fundamentação na decisão de um resultado plausível a partir das experiências relacionadas nesses estudos.

DISCUSSÃO

O HPV tem sido estudado como patógeno de doenças por mais de 40 anos, sendo inicialmente proposto sua ligação com lesões da região de cabeça e pescoço em 1983. Nessa mesma época, os carcinomas de cabeça e pescoço eram relacionados a apresentações de lesões na mesma região².

Patologicamente, o HPV apresenta um interessante mecanismo de infecção, visando sempre se alocar em regiões com mucosa exposta, o reconhecimento e entendimento do mecanismo fisiopatológico entre a mucosa orofaríngea e o agente causador são considerados de funda-

mental importância para o profissional de saúde, por se tratar de uma doença cada vez mais emergente na população mundial³.

Esse, por sua vez, pertence à família dos vírus DNA desoxirribonucleico com cadeia dupla, sem capsídeo e apresentando DNA em estrutura circular com capacidade de transmissão sem alterações massivas da cadeia genética. Assim, o vírus tem seu material genético envolto em duas proteínas circulares, denominadas L1 e L2, e tendo seu genoma com possibilidade de codificação em proteínas 'Early' ou E1, E2, E4, E5, E6, E7.^{2,3,11}

Inicialmente, o vírus penetra na camada basal do epitélio, sendo que é necessária uma ruptura no tecido propenso à micro traumas, por exemplo, cavidade oral, orofaringe e regiões genitais. Caso não haja tal rompimento, o HPV não chega no seu local de ação. Após atingir a célula-alvo, o DNA viral inocula o núcleo, onde pode permanecer em estado epissomal ou repouso, ou entrar em um estado de transcrição ativa. Além disso, o HPV não codifica as proteínas que realizam a transcrição de seu genoma, assim, fica dependente da célula hospedeira para realizar a sua mitose. Os conteúdos proteicos do HPV são os principais fatores oncogênicos responsáveis pela malignidade, principalmente as proteínas E6 e E7. Essas proteínas, por sua vez, bloqueiam a ação dos genes supressores do tumor que seria a ativação de alguns mecanismos citológicos de defesa, como a apoptose. Assim, ocorre o processo de carcinogênese causado pelo HPV, um processo desorganizado de mitose por células atípicas que, normalmente, é caracterizado em sua forma macroscópica por lesões verrucosas na área de infecção denominado de "condiloma acuminado"².

Em condições normais, o gene supressor do tumor chamado retinoblastoma (Rb) se mantém em uma circunstância hipofosforilada que impossibilita a liberação do fator de transcrição E2F, conseguindo impedir a proliferação das células e o avanço do ciclo. No entanto, a proteína E7 tem a função de inativar o Rb, promovendo a superexpressão do gene p16^{INK4a} que altera a fase G1-S e libera o E2F e, assim, ocorre a multiplicação do gene invasor^{2,8}.

A proteína E6 tem potencial de se ligar no gene supressor do tumor chamado p53 e promover uma intervenção por meio da enzi-

ma ubiquitina-ligase. Assim, altera a fase G1 e inibe a histonas acetiltransferases que é um dos principais mecanismos de defesas p53 contra oncogenes. Isso reduz a resposta celular ao p53 e permite uma elevação na replicação viral, facilitando o início e a progressão neoplásica¹².

Desde o primeiro caso reconhecido por infecção por HPV ocorreu um aumento exponencial na sua incidência em virtude de mudanças no comportamento sexual na sociedade. Dessa forma, tornou-se imprescindível a necessidade de medidas preventivas contra o HPV, como a vacina. Em 2014, no Brasil, a campanha de vacinação contra o HPV, chamada de Programa Nacional de Imunização foi iniciada, sendo a vacina o único método com evidências científicas para prevenção do HPV. Esse plano de vacinação no primeiro momento da campanha consistia em 3 doses: a 1ª, 2ª dose após um mês da primeira e 3ª dose, seis após a primeira. Após isso, houve algumas mudanças no calendário de 2016, a 2ª dose não era mais necessária, visto que estudos mostraram que o anticorpo à resposta não foi diferente para as meninas que receberam a 1ª, 2ª e 3ª doses quando comparadas com aqueles que tinham recebido apenas a 1ª e a última dose. Portanto, a 2ª fase começou a se concentrar na idade (entre 9 e 13 anos) e o número de doses (a 1ª e a última, 6 meses depois). Ademais, a vacina é eficaz, segura e, sobretudo, a principal forma de prevenir os 4 tipos de HPV 6, 11, 16, 18, sendo os tipos 16 e 18 presentes em 70% dos cânceres cervicais, e tipos 6 e 11 presentes em 90% dos casos de verrugas genitais^{1,12}.

Dessa forma, considerando em consideração as diversas patologias orofaríngeas existentes na literatura ao longo dos anos, somente a manifestação clínica de uma lesão não é considerado uma confirmação diagnóstica, mas a suspeita pode aparecer de acordo com a característica da lesão. O método mais eficaz de comprovação da infecção do HPV-16 é a expressão do gene p 16, que é encontrado no DNA do vírus. Os pacientes portadores de CCEO com HPV-16 têm o DNA do vírus detectado a partir do exame feito do enxague oral salivar. Outro fator relevante para esses pacientes, é o estadiamento que é feito pelo método TNM, de acordo com a localização anatômica que foi retirada essa lesão, tendo o objetivo de

permitir que o profissional saber a gravidade do caso e que assim, possa elaborar uma estratégia de manejo para cada paciente⁶.

CONCLUSÃO

A revisão possibilitou confirmar a presente relação do HPV com CCEO, visando buscar estudos mais recentes que analisam de forma criteriosa e as formas atuais de infecção, fisiopatologia, diagnóstico e prevenção. Além disso, possibilitou explicar diferentes pontos de vista sobre os mecanismos citológicos acerca das infecções causadas pelo vírus, o presente estudo também identificou a necessidade do aumento de pesquisas voltadas para métodos de diagnóstico rápidos e precisos, bem como um aumento dos estudos epidemiológicos das neoplasias apresentadas e seus agentes causadores como forma de melhorar a aplicação e orientação das políticas públicas de prevenção e tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Tanaka EZ, Kamizaki SS, Quintana SM, Pacagnella R de C, Surita FG. Knowledge of Pregnant Adolescents about Human Papillomavirus. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet* [Internet]. maio de 2019 [citado 7 de janeiro de 2021];41(05):291-7. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1688708>
2. Contreras W, Venegas B. Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaríngeo: Revisión de la Literatura. *Int J Odontostomatol* [Internet]. dezembro de 2015 [citado 7 de janeiro de 2021];9(3):427-35. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000300012&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. Quijano Gutiérrez R, Quijano Gutiérrez R. Cáncer orofaríngeo y virus del papiloma humano en cabeza y cuello: relaciones fisiopatológicas y epidemiológicas. *Rev Costarric Salud Pública* [Internet]. junho de 2018 [citado 12 de janeiro de 2021];27(1):16-23. Disponível em: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1409-14292018000100016&lng=en&nrm=iso&tlng=en
4. Matos LL de, Miranda GA, Cernea CR. Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus infection in Brazilian population studies: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. outubro de 2015 [citado 7 de janeiro de 2021];81(5):554-67. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1808-86942015000500554&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. Bharti AH, Chotaliya K, Marfatia YS. An update on oral human papillomavirus infection. *Indian J Sex Transm*

- Dis AIDS [Internet]. 2013 [citado 11 de janeiro de 2021];34(2):77-82. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841675/>
6. Chai RC, Lim Y, Frazer IH, Wan Y, Perry C, Jones L, et al. A pilot study to compare the detection of HPV-16 biomarkers in salivary oral rinses with tumour p16INK4a expression in head and neck squamous cell carcinoma patients. *BMC Cancer* [Internet]. 3 de março de 2016 [citado 7 de janeiro de 2021];16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4778285/>
 7. Caldeira PC, Bonardi MJF, Pantuzzo ERM, Soares JMA, Soto AML, Aguiar MCF, et al. Advanced carcinoma of the oropharynx: survival analysis comparing two treatment modalities. *Braz Oral Res* [Internet]. 2020 [citado 7 de janeiro de 2021];34:e032. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-8324202000100222&tlng=en
 8. Betiol JC, Sichero L, Costa HO de O, de Matos LL, Andreoli MA, Ferreira S, et al. Prevalence of human papillomavirus types and variants and p16INK4a expression in head and neck squamous cells carcinomas in São Paulo, Brazil. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 4 de maio de 2016 [citado 7 de janeiro de 2021];11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4855326/>
 9. Petito G, Carneiro MA dos S, Santos SH de R, Silva AMTC, Alencar R de C, Gontijo AP, et al. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. fevereiro de 2017 [citado 12 de janeiro de 2021];83(1):38-44. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1808-86942017000100038&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 10. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of cases hypopharynx, oropharynx, lip, oral cavity, nasopharynx, both sexes, all ages. [Internet]. <https://www.iarc.who.int/>. 2021 [citado 12 de janeiro de 2021]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/home>
 11. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol* [Internet]. junho de 2010 [citado 7 de janeiro de 2021];118(1 Suppl):S12-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493113/>
 12. Powell NG, Evans M. Human papillomavirus-associated head and neck cancer: oncogenic mechanisms, epidemiology and clinical behaviour. *Diagn Histopathol* [Internet]. 1º de fevereiro de 2015 [citado 12 de janeiro de 2021];21(2):49-64. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756231715000158>

CONTRIBUIÇÃO ESPECÍFICA DE CADA AUTOR

Todos os autores contribuíram para o desenvolvimento e a interpretação dos dados que compõem o estudo submetido, incluindo:

- Contribuição substancial no esboço do estudo ou na interpretação dos dados;
- Participação na redação da versão preliminar;
- Participação na revisão e aprovação da versão final;
- Conformidade em ser responsável pela exatidão ou integridade de qualquer parte do estudo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não houve.

Autor Correspondente:
Rafael Santana Pereira
rafaelsantanape@hotmail.com

Editor:
Prof. Dr. Paulo Henrique Manso

Recebido: 14/03/2021
Aprovado: 18/08/2022
