

Associação entre o câncer de boca e a presença do HPV- Revisão integrativa

Association between oral cancer and the presence of HPV- Integrative Review

Asociación entre el cancer oral y la presencia de HPV- Revisión integradora

Renan Carvalho de Assis¹, Matheus da Silva Ribeiro², Luciana Passos Ferreira³, Ângela Guimarães Martins⁴, Louise Rodrigues Barreto⁵, Joana Dourado Martins Cerqueira⁶

Como citar: Assis RC, Ribeiro MS, Ferreira LP, Martins AG, Barreto LR, Cerqueira JDM. Associação entre o câncer de boca e a presença do HPV- Revisão Sistemática. REVISA. 2020; 9(2): 344-56. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v9.n2.p344a356>

REVISA

1. Faculdade Estácio Feira de Santana. Departamento de Biomedicina, Feira de Santana, Bahia, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-6309-1726>

2. Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Departamento de Odontologia. Feira de Santana, Bahia, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-8232-1112>

3. Universidade Estadual de Feira de Santana, Departamento de Odontologia. Feira de Santana, Bahia, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0003-1449-7049>

4. Universidade Estadual de Feira de Santana, Departamento de Odontologia. Feira de Santana, Bahia, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-7281-8966>

5. Faculdade Estácio, Departamento de Biomedicina. Feira de Santana, Bahia, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-6553-5394>

6. Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana. Departamento de Odontologia. Feira de Santana, Bahia, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-8606-0220>

Recebido: 15/01/2019
Aprovado: 18/03/2020

RESUMO

Objetivo: realizar uma revisão integrativa sobre a associação entre o câncer de boca e a infecção pelo HPV. **Método:** foi realizada uma busca bibliográfica na base de dados científicos PubMed, utilizando descritores previamente selecionados. Dois revisores independentes avaliaram criticamente os resultados, obedecendo estritamente aos critérios de inclusão e exclusão definidos no protocolo do estudo. Além disso, a qualidade dos artigos foi avaliada considerando o Strengthening the reporting of observational studies in Epidemiology (STROBE). **Resultados:** 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. **Conclusão:** não foi possível associar a presença do HPV à etiologia do câncer de boca, necessitando que mais estudos sejam realizados a fim de analisar melhor essa associação.

Descritores: Câncer de boca; HPV; Diagnóstico.

ABSTRACT

Objective: to carry out a integrative review on the association between oral cancer and HPV infection. **Method:** a bibliographic search was performed in the PubMed scientific database, using previously selected descriptors. Two independent reviewers critically evaluated the results, strictly obeying the inclusion and exclusion criteria defined in the study protocol. In addition, the quality of the articles was assessed considering the Strengthening the reporting of observational studies in Epidemiology (STROBE). **Results:** After analyzing the articles, twelve articles were selected, of these, seven showed the occurrence of HPV in patients with oral cancer, and only two studies showed HPV as a possible etiology for oral cancer. **Conclusion:** it was not possible to associate the presence of HPV with the etiology of oral cancer, requiring more studies to be carried out in order to better analyze this association.

Descriptors: Oral cancer; HPV; Diagnosis.

RESUMEN

Objetivo: Objetivo: llevar a cabo una revisión integradora sobre la asociación entre el cáncer oral y la infección por VPH. **Método:** se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos científica PubMed, utilizando descriptores previamente seleccionados. Dos revisores independientes evaluaron críticamente los resultados, obedeciendo estrictamente los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo del estudio. Además, se evaluó la calidad de los artículos considerando el Fortalecimiento de la notificación de estudios observacionales en Epidemiología (STROBE). **Resultados:** Después de analizar los artículos, se seleccionaron doce artículos, de estos, siete mostraron la presencia de HPV en pacientes con cáncer oral, y solo dos estudios mostraron el HPV como una posible etiología para el cáncer oral. La calidad del artículo se evaluó utilizando STROBE. **Conclusión:** no fue posible asociar la presencia de HPV con la etiología del cáncer oral, lo que requirió la realización de más estudios para analizar mejor esta asociación.

Descritores: Cáncer oral; VPH; Diagnóstico.

Introdução

O câncer de boca é um dos mais incidentes no mundo, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) avalia-se que em 2020, a estimativa desse câncer no Brasil seja de 11.108 novos casos em homens e 4.010 em mulheres a cada 100.000 habitantes. Esta lesão acomete principalmente em indivíduos do sexo masculino, com idade adulta acima de 40 anos e predileção para a cor da pele branca e parda.¹

Em hospitais espalhados por todas as regiões do Brasil, de janeiro de 2012 a outubro de 2017, ocorreram 151.573 internamentos (8.916 pacientes/ano \pm 2.390,011) por câncer de cavidade oral. A taxa de mortalidade para esta doença foi de 11,58% (\pm 0,5%) e, após o primeiro ano de vida, ela aumentou gradativamente, chegando a 18,96% nos pacientes acima de 80 anos.¹⁻²

Essa lesão pode acometer diferentes locais na cavidade oral, incluindo o palato duro, língua, lábios, gengivas e assoalho bucal, sendo a língua a localização mais frequente³. Além das diferentes localizações, a aparência clínica das lesões varia de forma e tamanho tendo como base o estágio de evolução das mesmas. Usualmente essas lesões apresentam-se ulceradas há mais de 15 dias, acompanhada de dor persistente ou uma insensibilidade local, aparecimento de nódulos, placa vermelha (eritroplasia) ou esbranquiçada (leucoplasia).¹⁻⁴

Alguns fatores podem estar associados à ocorrência do câncer de boca, incluindo, o tabagismo, o uso de bebidas alcoólicas, a exposição solar, bem como a presença de agentes infecciosos incluindo o *vírus Epstein-Barr* e o *Papiloma vírus humano* (HPV).⁵

O HPV é da família *papillomaviridae*, com genoma de DNA com fita dupla circular. Esse vírus compõe um grupo heterogêneo com mais de 100 tipos virais e suas variantes com modificação de até 10% do genoma viral original.^{1,6-7}

Estudos realizados pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) em associação com a empresa farmacêutica *Merck Sharp & Dohme* avaliaram dentre outras coisas, as características da infecção por HPV em anus, mucosas genitais e mucosas bucais no público masculino e como a infecção se desenvolve e evolui para o câncer. Os resultados mostraram que 24 tipos de HPV podem ser associados a lesões orais malignas. Os tipos 6 e 11 estão associados a infecções predominantemente benignas com aparência escamosa e verrugosa no tecido no epitélio oral interno e externo. Já os tipos 16 e 18 são mais agressivos e apresentam características carcinogênicas. Ao considerar o potencial de carcinogênese, os tipos 6 e 11 são de baixo, os tipos 31, 33 e 35 de risco intermediário e os tipos 16 e 18 de alto risco.⁶⁻⁸

Apesar de alguns estudos publicados mostrarem a associação do câncer de boca com a infecção por HPV, essa associação tem sido questionada, devido à controvérsia sobre a característica oportunista do vírus. Assim, não se pode precisar se o câncer vem primeiro ou após a infecção por HPV, dessa forma, descaracterizando-se como um fator de risco, e tornando-o uma consequência do enfraquecimento das funções normais de proteção imunológica do tecido causado pelo câncer⁹. Considerando as controvérsias sobre esta associação, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre a associação entre o câncer de boca e a infecção por HPV.

Método

Foi realizada uma busca no *Pubmed* no período de abril e maio de 2020, a fim de ter acesso aos artigos de relevância sobre este tema, publicados de 2010 até 2020. Os descritores utilizados para a busca incluíram: | *mouth cancer OR oral cancer* | AND | *human papiloma vírus OR HPV* |. Os títulos e resumos dos artigos encontrados nas bases de dados pesquisadas foram examinados com o intuito de excluir estudos sem relevância para o estudo.

Foram incluídos artigos em inglês, que apresentaram no título, resumo e palavras-chave o câncer de boca e a infecção por HPV e cujo foco foi avaliar o HPV como fator de risco para ocorrência do câncer de boca. Além disso, foram selecionados somente os artigos disponíveis em sua versão completa, onde o tipo de estudo possibilitou avaliar a determinação de um fator de risco, incluindo os estudos de Caso controle e Coorte.¹⁰

Foram excluídos artigos escritos em outros idiomas que não apresentaram no título, resumo e palavras-chave o câncer de boca e a infecção por HPV, e cujo foco não foi avaliar o HPV como fator de risco para ocorrência do câncer de boca. Além disso, excluiu-se os que não estavam disponíveis em sua versão completa na internet.

Para a sistematização dos resumos foi utilizado de planilha (Microsoft Excel 2013) de acordo com os resultados obtidos nos trabalhos analisados. Após a seleção dos resumos relevantes, os artigos foram lidos em versão completa para avaliação se os mesmos se encontravam dentro dos critérios de inclusão previamente definidos para esta revisão (Figura 1). Os artigos selecionados foram organizados em tabela considerando a referência bibliográfica, ano, país de realização do estudo, tamanho da amostra, método pesquisado e principais resultados (Tabela 1).

A qualidade dos trabalhos foi avaliada utilizando o *Strengthening the reporting of observational studies in Epidemiology (STROBE)*, que avalia 22 itens-chave que devem estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão de pesquisa de corte transversal, caso-controle e coorte de estudos observacionais. A partir dessa análise, foram obtidos os resultados do STROBE para cada estudo (Tabela 1), onde os artigos que incluíram zero a sete itens foram considerados de baixa qualidade, entre oito e 14 itens de qualidade intermediária e 15 a 22 itens de alta qualidade.¹¹⁻¹²

Resultados

Foram inicialmente encontrados no banco de dados Pubmed, 2044 artigos e após análise dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 59 artigos. Desses, após leitura e verificação, 13 foram descartados por não avaliar a associação entre HPV e câncer de boca, três porque o objeto de investigação não foi o câncer de boca, 28 por não atenderem ao tipo de estudo avaliado e três artigos não foram disponibilizados na forma completa. Ao final foram selecionados doze artigos (Figura 1).

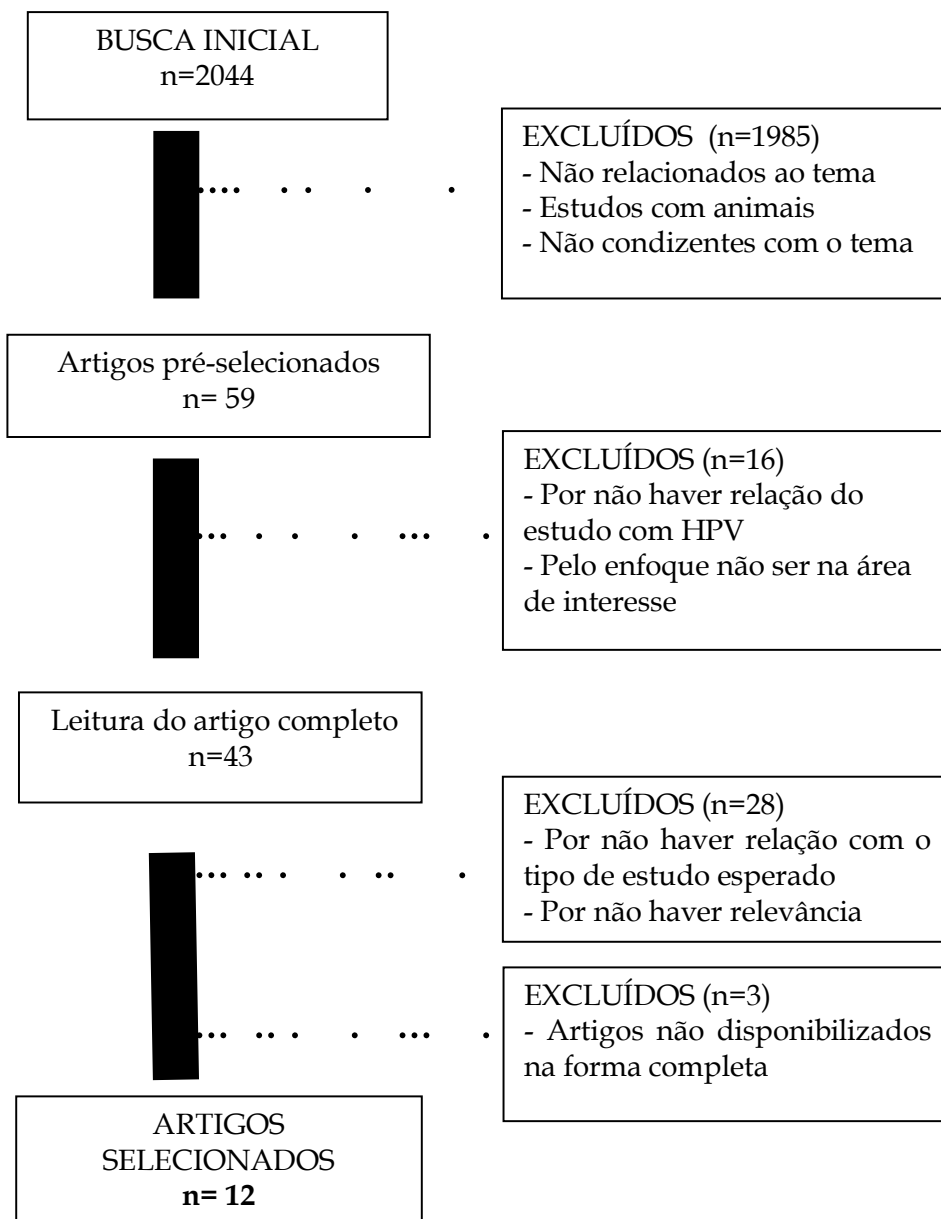


Figura 1 - Fluxograma seguido na seleção dos artigos.

Os estudos foram realizados em diversos países como Japão, Tailândia, Taiwan, Chile, China, Alemanha, Irã, Itália, Inglaterra, Estados Unidos e Dinamarca. A maioria dos estudos foi de caso controle e utilizaram o PCR do DNA do HPV para diagnóstico da infecção. Dos artigos selecionados, sete mostraram a ocorrência de HPV em pacientes com câncer de boca, no entanto apenas dois estudos mostraram o HPV como possível etiologia para o câncer de boca. A avaliação da qualidade do artigo por meio do STROBE mostrou que três artigos apresentaram qualidade intermediária e nove artigos apresentaram alta qualidade (Tabela 1).

Tabela 1: Artigos incluídos no estudo.

| Autor(es)/ano | Local | Tamanho da amostra | Metodologia | Principais resultados | STROBE |
|--|----------|---------------------------|--|--|-------------------------|
| Gan <i>et al.</i> (2014) ¹³ | China | 200 casos e 68 controles | Estudo de caso-controlado realizado em pacientes com CEC recém-diagnosticados em cavidade oral entre 2009 e 2013. A PCR e o sequenciamento direto foram utilizados para identificar os tipos de HPV nas amostras. | A presença do DNA do HPV no CEC não está associada à localização anatômica do tumor. O HPV16 foi detectado em 39 dos 200 pacientes com CEC. | Alta qualidade |
| Krüger <i>et al.</i> (2014) ¹⁵ | Alemanha | 88 pacientes | Estudo de coorte analisou o HPV em pacientes com CEC de cabeça e pescoço tratados no Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial no Centro Médico Universitário de Mainz. A análise do estado do HPV foi realizada usando DNA-PCR e imunomarcação da proteína p16. | A prevalência de CEC cervical e oral foram positivos para HPV em 6% dos casos. Em 3 pacientes os subtipos de HPV 16/18 foram achados. Não houve diferenças significativas entre os pacientes HPV positivos e negativos em relação à idade, sexo, tabagismo e consumo de álcool, localização. | Alta qualidade |
| Rushatamukayanunt <i>et al.</i> (2014) ¹⁶ | Japão | 40 casos e 40 controles | Estudo de caso-controlado com análise imunohistoquímica para detectar p16INK4a e p53. | O HPV é menos provável de causar CEC em jovens japoneses, e o nível de expressão p16INK4a não é um marcador substituto apropriado para Infecção por HPV no CEC. | Alta qualidade |
| Simard <i>et al.</i> (2014) | Áustria | 118 casos e 100 controles | Estudo de caso-controlado de pacientes com leucoplasia oral ou eritroplasia, que foi submetida a biópsia cirúrgica. A detecção do HPV foi realizada por esfregaço. | Uma associação significativa entre a detecção oral de HPV de alto risco e presença de leucoplasia / eritroplasia. | Qualidade intermediária |

| | | | | | |
|---|---------------|---------------------------|---|--|---------------------------|
| <p>Kouketsu <i>et al.</i> (2015)¹⁷</p> | <p>Japão</p> | <p>174 pacientes</p> | <p>Estudo de Coorte, avaliou os níveis de p16 por imunohistoquímica. Em casos p16-CEC positivos, foram analisados a presença do DNA do HPV <i>in situ</i> através da hibridização e os genótipos de HPV em tempo real através do PCR.</p> | <p>A infecção pelo HPV pode ter um papel menor na oncogênese oral em pacientes japoneses.</p> | <p>Alta qualidade</p> |
| <p>Lee <i>et al.</i> (2015)¹⁸</p> | <p>Taiwan</p> | <p>1002 pacientes</p> | <p>Estudo de coorte retrospectivo, realizado entre 2004 e 2011, identificando através de genotipagem os espécimes de tumor. O PCR foi utilizado para diagnóstico de HPV nos espécimes.</p> | <p>As infecções por HPV são comuns em CEC em pacientes de Taiwan e prever 5 anos de sobrevivência global para estes pacientes. Se validado de forma independente, nosso composto escore prognóstico com infecção pelo HPV16 pode ser útil para alocação de pacientes com CEC para terapias adaptadas ao risco.</p> | <p>Alta qualidade</p> |
| <p>Reyes <i>et al.</i> (2015)¹⁹</p> | <p>Chile</p> | <p>80 pacientes</p> | <p>Estudo de coorte onde os dados demográficos e clínicos foram obtidos diretamente do registro clínico dos pacientes. Os casos foram confirmados histologicamente e a extração de DNA e PCR para presença de HPV.</p> | <p>A infecção pelo HPV foi detectada em baixa prevalência no câncer de orofaringe e oral de pacientes chilenos. O HPV estava presente em 11% dos cânceres de cavidade oral. O HPV-16 foi o genótipo mais prevalente encontrado em CEC orais com uma maior prevalência em mulheres, embora não tenham encontrado nenhuma associação estatisticamente significativa entre a presença e o sexo idade, grau de diferenciação para o HPV.</p> | <p>Alta qualidade</p> |

| | | | | | |
|--|------------------|----------------------------------|---|--|--------------------------------|
| <p>Phusingha <i>et al.</i> (2016)¹⁴</p> | <p>Tailândia</p> | <p>110 casos e 100 controles</p> | <p>Estudo de caso-controle, onde a infecção pelo HPV foi investigada por PCR usando primers GP5 + / GP6 +, seguido de genotipagem do HPV usando hibridação reversa. ORI-PCR quantitativo foi utilizado para avaliar a transcrição do oncogene do HPV. Células orais esfoliadas de casos e controles foram investigadas para infecção por HPV.</p> | <p>As prevalências de HPV em amostras de células esfoliadas dos casos de CEC e grupos de controle foram de 29,7% e 13,0%, respectivamente, indicando um aumento de 2,82 vezes no risco de CCE em indivíduos infectados por HPV.</p> | <p>Alta qualidade</p> |
| <p>Ashraf <i>et al.</i> (2017)²⁰</p> | <p>Irã</p> | <p>50 casos e 50 controles</p> | <p>Estudo de caso-controle onde o DNA foi extraído de blocos de tecido tumoral e não tumoral. A detecção do DNA comum do HPV pela PCR e os genótipos de alto risco, HPV 16 e HPV 18 foi realizada por PCR convencional.</p> | <p>Embora tenha havido uma prevalência significativamente maior de HPV no CEC de língua oral, sua associação com a carcinogênese nessa área requer mais estudos. Nenhum dos participantes do grupo de controle apresentou resultados positivos para o DNA. Os genótipos 16/18 do HPV não foram detectados em casos positivos. Nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre o status HPV e sexo, idade, grau do tumor, estágio do tumor ou envolvimento linfonodal.</p> | <p>Alta qualidade</p> |
| <p>Zammit <i>et al.</i> (2018)²¹</p> | <p>Itália</p> | <p>51 pacientes</p> | <p>Estudo de coorte-As biópsias de CEC de cabeça e pescoço foram realizadas e o sequenciamento de RNA (RNA-seq) foi realizado Os</p> | <p>Em conclusão, o HPV mostrou-se um associação incomum com CEC de cabeça e pescoço com alterações na regulação</p> | <p>Qualidade intermediária</p> |

| | | | | | |
|--|----------------|------------------|---|---|-------------------------|
| | | | tumores associados ao HPV foram determinados usando coloração p16 de cortes histológicos. Dados demográficos do paciente, incluindo a localização do tumor na cavidade oral, e história de uso de tabaco e álcool foram correlacionadas com análises genômicas e transcriptômicas. | transcricional TP53, sendo mais comum em pacientes fumantes. Assim o HPV não foi considerado agente etiológico para o CEC de cabeça e pescoço | |
| <i>Thorsteinsson et al. (2018)</i> 22 | Dinamarca | 334 pacientes | Estudo de coorte Dos 334 pacientes com HIV avaliados obteve-se 327 amostras de lesões bucais. Foi realizada citologia esfoliativa na cavidade oral e o HPV foi analisado usando o ensaio CLART HPV2 (Genômica, Madri, Espanha) | Não foi possível afirmar que HPV foi preditor do câncer oral devido a pouca prevalência dos casos. | Qualidade intermediária |
| <i>Fakhry et al. (2019)</i> 23 | Estados Unidos | 396 pacientes | Estudo de coorte com pacientes de CEC de cavidade oral recém-diagnosticada ou orofaringe. Amostras de enxágüe oral foram coletadas prospectivamente no diagnóstico e na conclusão da terapia primária, além de mostras semanais de lavagem oral durante a radioterapia. O DNA da amostra de tumor e do enxágüe oral foi avaliado para 37 tipos de HPV, e a carga viral foi quantificada por PCR em tempo real, específica para cada | A detecção oral de DNA do HPV no diagnóstico diferiram entre os pacientes com câncer HPV + e HPV -. Entre os pacientes com câncer HPV + a categoria de tumor avançado em estágio T3 ou T4 foi mais prevalente, apresentando maior risco de morte. | Alta qualidade |

| | | | | | |
|--|------------|-----|--|--|----------------|
| | | | tipo. Os cânceres foram estratificados pelo status do HPV do tumor, e o HPV foi classificado como tipo de tumor se idêntico ao detectado no tipo de tumor ou não. | | |
| <i>Hamden et al. (2018)²⁴</i> | Inglaterra | 607 | Caso controle-bochecho e gargarejo oral e para a detecção de HR-HPV oral, além da amostra de células epiteliais bucais da mucosa para a medição de folato de células epiteliais bucais da mucosa bucal. Uma amostra de sangue foi coletado para medição do folato no sangue total. | Não houve associação entre a concentração de folato no sangue total e a concentração de folato celular epitelial e o HR-HPV oral infecção. Isso pode indicar que não há associação causal entre o HPV e o câncer oral. | Alta qualidade |

HPV= vírus papiloma humano; DNA= ácido desoxirribonucleico; PCR= reação de cadeia de polimerase; CEC= carcinoma escamocelular; RNA- ácido ribonucleico, HIV- vírus da imunodeficiência humano

Discussão

No presente estudo, ao analisar através de uma revisão sistemática a associação entre o HPV e o câncer de boca, doze artigos foram incluídos nesta revisão. A análise dos estudos mostrou que essa associação não pôde ser determinada, uma vez que, uma variedade de fatores pode interferir no estudo do HPV como fator de risco para o câncer de boca. Alguns estudos ^{13,14} 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. ¹⁴ O presente estudo indicou que o HR-HPV está fortemente associado ao Carcinoma Escamo Celular (CEC) e desempenha um importante papel causal na carcinogênese bucal.

O HPV presente na infecção em cavidade bucal parece variar de outras regiões da cabeça e pescoço e desempenha um papel menor na carcinogênese bucal.^{15,21} Além disso, pouca correlação entre HPV e CEC foi estabelecida e não foi detectada diferença significativa entre os pacientes HPV positivos e os negativos para hábitos de fumar e beber, não têm fatores etiológicos óbvios para CEC em jovens. ^{16,23}

A obtenção do HPV pode ocorrer mediante a peça fresca, ^{14-15, 17-21} a citologia esfoliativa através da escovação da mucosa ^{16,22} e do enxágue bucal, ²³⁻²⁴ não havendo diferença entre a associação do HPV e do câncer de boca e do método de obtenção do vírus.

Kouketsu *et al.*¹⁷ sugerem que não há associação do HPV como um expoente fator de risco para o CEC, sendo necessárias alterações celulares adicionais para que o CEC venha ocorrer. Para Lee *et al.*¹⁸, a oncogênese molecular do HPV é significativamente diferente do tabaco e do álcool, não sendo assim um importante agente etiológico, contribuindo apenas como um agravante posterior a exposição do tabaco e do álcool. Esses achados foram semelhantes aos de Reyes *et al.*¹⁹ que indicaram não haver associação com alterações moleculares relacionados ao papel causal do HPV.

As aferições imunohistoquímicas com a intenção de avaliar a reação em cadeia da polimerase (PCR) e o sequenciamento direto foram utilizadas para identificar os tipos de HPV em diferentes estudos.^{20,23} No estudo de Gan *et al.*¹³, os autores realizaram PCR com GP5 + / GP6 +, sendo as amostras de DNA coletadas de tecidos frescos dos pacientes. Os autores encontraram uma taxa geral de prevalência da infecção pelo HPV maior nos casos do que nos controles (27,5% versus 2,9%, respectivamente).

Já Rushatamukayanunt *et al.*¹⁶, também utilizando um estudo imunohistoquímico visando detectar a presença p16INK4a e p53 em CEC de pacientes japoneses jovens, encontram que a p53 combinada aos perfis p16INK4a foi significativamente correlacionado ao consumo de álcool em pacientes mais jovens, mas o nível de expressão da proteína não foi marcador substituto apropriado para infecção por HPV no CEC, demonstrando ainda pouca relevância do HPV no CEC em uma população jovem japonesa.

Krüger *et al.*¹⁵, utilizando uma metodologia semelhante ao estudo de Rushatamukayanunt *et al.*¹⁶, também estudaram a presença de DNA viral separando-os por cepas de HPV, e imunomarcagem da proteína p16 e os resultados que se mostraram positivos para HPV foi cerca de 6% (cinco pacientes) e em três deles os subtipos de HPV 16 e 18 foram achados. No entanto, dos três casos HPV positivos (60%) eram fumantes e três dos pacientes positivos para HPV (60%) eram etilistas, corroborando com os achados de Rushatamukayanunt *et al.*¹⁶, onde os autores concluíram que o HPV desempenha um papel menor na carcinogênese do câncer oral. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a grupo com HPV de alto risco 16 e 18 e HPV negativo.

Semelhantemente aos achados de outros estudos^{13,15-16}, Kouketsu *et al.*¹⁷, em estudo de caso-controle, estudaram a expressão de proteína p16 supressora de tumor em pacientes japoneses. No total, 174 espécimes de CEC foram examinados para os níveis de p16 por imuno-histoquímica, e os casos p16-CEC positivos foram analisados para DNA de HPV através da hibridização *in situ* e dos genótipos de HPV em tempo real PCR. Os resultados observados no estudo mostraram uma imunorreatividade para p16 com vários níveis de expressão de p16 observados nos núcleos e citoplasmas de células de CEC em 13,8% dos casos de infecção por HPV. Segundo os autores esses resultados foram semelhantes ou um pouco inferiores ao observado em estudos anteriores concluindo então que a infecção pelo HPV pode ter um papel menor na oncogênese oral em pacientes japoneses.

Estudos de coortes retrospectivas foram realizadas, respectivamente em Taiwan, no Chile e no Japão¹⁷⁻¹⁹. Os estudos utilizaram diferentes tamanhos amostrais (1002, 80 e 174, respectivamente). O tamanho amostral do estudo de Lee *et al.*¹⁸ justificou a fragmentação da coorte em duas: “coorte 2004” (de 2004 a 2007) e “coorte 2008” (de 2008 à 2011). A coorte foi dividida de acordo com a presença ou ausência de hábitos orais de risco, sendo avaliado ainda o impacto

prognóstico das infecções por HPV associado a hábitos orais de risco. Os resultados do estudo mostraram uma prevalência global de infecções por HPV de 19%, com maior ocorrência de HPV oncogênicos (16%). Os autores concluíram que pacientes sem hábitos de risco oral e infecções por HPV mostraram um pior prognóstico que aqueles sem evidência de infecções por HPV. Nenhuma associação significativa foi encontrada entre a sobrevivência global e qualquer infecção por HPV, entretanto, a análise univariada adicional com dados estratificados revelaram que, entre pacientes com CEC avançado (estágio III / IV), a presença de infecção pelo HPV16 foi associada a um prognóstico adverso a sobrevivência.¹⁸

Para Reyes *et al.*¹⁹, discordando de Lee *et al.*¹⁸, a prevalência de HPV em CEC dos pacientes chilenos foi de 11% e nenhuma associação com alterações moleculares da expressão de p16, p53, pRb e Ki-67 usando imuno-histoquímica foi relacionada ao papel causal do HPV no câncer de boca.

O estudo de caso controle de Phusingha *et al.*¹⁴, realizado no nordeste da Tailândia, utilizou amostras de células esfoliadas, diferentemente de outros estudos onde foram analisadas amostras teciduais.¹³⁻¹⁷ Além disso, Phusingha *et al.*¹⁴ investigaram a infecção pelo HPV através da genotipagem usando hibridação reversa, diferente de todos os demais estudos incluídos nesta revisão. O estudo concluiu ainda que o HPV-16 de alto risco foi o genótipo mais comum e foi detectado tanto nos casos de CEC como nos grupos de controle e que a infecção por HPV desempenha um papel relevante na carcinogênese oral no nordeste da Tailândia.

O HPV compõe um grupo heterogêneo com mais de 100 tipos virais e suas variantes com modificação de até 10% do genoma viral original, sendo os genótipos 16/18 do HPV, considerados de alto risco, os tipos mais comumente relacionados às neoplasias malignas orais.⁶ No presente estudo a maioria dos trabalhos incluídos analisaram os genótipos 16 e 18, no entanto, em um estudo realizado no Irã com 100 amostras em blocos de tecido fixados em formalina e embebidos em parafina, divididos igualmente em 50 casos e 50 controles, encontraram sete casos (14%) de indivíduos do grupo caso com resultados positivos para o HPV e nenhum indivíduo do grupo controle com resultados positivos para o HPV. Além disso, o genótipo 16/18 do HPV não foi detectado dentre os sete casos positivos. O estudo então concluiu que para a população estudada os possíveis fatores genéticos ambientais e do hospedeiro devem ser considerados mais relevantes que a infecção por HPV.²⁰

Conclusão

Com base nos resultados obtidos no presente estudo pode-se concluir que é possível identificar a presença de HPV em alguns casos de câncer de boca, no entanto, não foi possível associar a sua presença à etiologia do câncer de boca, sendo importante que outros estudos sejam realizados com a finalidade de verificar melhor essa associação.

Referências

1. Brasil. Ministério da saúde. Instituto nacional do câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no brasil. Rio de janeiro: INCA; 2020.
2. Gomes VMS, Saraiva WB, Silva PFN, Leite, RA. Mortalidade brasileira por câncer de cavidade oral. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2018; 16(3):164-6.
3. American cancer society guidelines for the early detection of cancer. American cancer society. About an oral cavity and oropharyngeal cancer. Georgia: American cancer society; 2018.
4. Figueiredo CBM, Alves LDS, Silva CCAR, Soares MFLR, Luz CCM, Figueiredo TG, et al. Abordagem terapêutica para o Papiloma Vírus humano (HPV). *Rev. bras. farm.* 2013; 94(1): 4-17.
5. Torres-pereira CC, Angelim-Dias A, Melo NS, Lemos Jr CA, Oliveira EMF. Abordagem do câncer da boca: uma estratégia para os níveis primário e secundário de atenção em saúde. *Cad. Saúde Pública.* 2012; 28:30-39.
6. Nakagawa JTT, Schirmer J, Barbieri M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. *Rev. bras. enferm.* 2010; 63(2): 307-11.
7. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site. *Oral oncol.* 2014; 50: 387-403.
8. Cullen M, Boland JF, Schiffman M, Zhang X, Wentzensen N, Yang Q, et al. Deep sequencing of HPV16 genomes: A new high-throughput tool for exploring the carcinogenicity and natural history of HPV16 infection. *Medical Literature Editor Elsevier.* 2015; 1:3-11.
9. Sudenga SL. Country-Specific HPV-related genital disease among men resident in Brazil, Mexico, and the United States: The HIM Study. *Int. j. cancer.* 2017; 140(2): 337-345.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério da saúde; 2014.
11. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Passos CMF. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev. Saúde Pública.* 2010; 44(3): 559-565.
12. Cerqueira JDM, Moura JR, Arsati F, Lima-Arsati YBO, Bittencourt RA, Freitas VS. Psychological disorders and oral lichen planus: a systematic review. *J. Investig. Clin. Dent.* 2018; 4(9): 1-6.
13. Gan LL, Zhang H, Guo JH, MW MW. Prevalence of human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinoma: a case-control study in Wuhan, China. *Asian Pacific. J. Cancer Prev.* 2014; 15(14): 5861-5.
14. Phusingha P, Ekalaksananan T, Vatanasapt P, Çoyha K, Promthet S, Kongyingyoes B, et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in a Case-Control study of oral squamous cell carcinoma and its increasing trend in Northeastern Thailand. *Research Article.* 2016; 10: 1-19.
15. Krüger M, Pabst AM, Walter C, Sagheb K, Gunther C, Blatt S, et al. The prevalence of human papilloma virus (HPV) infections in oral squamous cell carcinomas: a retrospective analysis of 88 patients and literature overview. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2014; 145(14): 1506-14.

16. Rushatamukayanunt P, Morita K, Matsukawa S, Harada H, Shimamoto H, Tomioka H, et al. Lack of association between high-risk human papillomaviruses and oral squamous cell carcinoma in young Japanese patients. *Asian pac. j. cancer prev.* 2014; 15(10): 4135-41.
17. Kouketsu A. Detection of human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinoma: a cohort study of Japanese patients. *J. Oral Pathol. Med.* 2015; 45(8): 565-72.
18. Lee LA, Huang CG, Tsao KC, Liao CT, Kang CJ, Chang KP, et al. Human papillomavirus infections are common and predict mortality in a retrospective cohort study of Taiwanese patients with oral cavity cancer. *Medicine.* 2015; 94(47): 1-11.
19. Reyes M, Rojas-Alcayaga G, Pennacchiotti G, Carrillo D, Muñoz JO, Peña N, et al. Human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinomas from Chilean patients. *Medical Literature.* 2015; 14:1-5.
20. Ashraf MJ. The Prevalence of human papilloma virus in squamous cell carcinoma of oral tongue. *Iranian journal of pathology.* 2017; 12(2): 144-49.
21. Zammit AP, Sinha R, Cooper CL, Perry CFL, Frazer IH, Tuong ZK. Examining the contribution of smoking and HPV towards the etiology of oral cavity squamous cell carcinoma using high-throughput sequencing: A prospective observational study. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205406.
22. Thorsteinsson K, Storgaard M, Katzenstein TL, Ladelund S, Rønsholt FF, Johansen IS. Prevalence of cervical, oral, and anal human papillomavirus infection in women living with HIV in Denmark – The SHADE cohort study. *J Clin Virol,* 2018; 105: 64–71.
23. Fakhry C, Blackford AL, Neuner G, et al. Association of Oral Human Papillomavirus DNA Persistence With Cancer Progression After Primary Treatment for Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):985-992.
24. Hearnden V, Murdoch C, D'apice K, Duthie S, Hayward NJ, Powers HJ. Oral human papillomavirus infection in England and associated risk factors: a case-control study. *BMJ Open.* 2018;8(8):e022497.

Autor de Correspondência

Joana Dourado Martins Cerqueira
Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana
Av. Luís, Av. Eduardo Magalhães Subaé - Aviário,
CEP: 44079-002 Feira de Santana, Bahia, Brasil
martinsjoana.1@hotmail.com