

“O Papiloma vírus humano e sua relação com os carcinomas de células escamosas orais.”

Judicaël Remond

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 4 de junho de 2020

Judicaël Remond

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

“O Papiloma vírus humano e sua relação com os carcinomas de células
escamosas orais.”

Trabalho realizado sob a Orientação de Marta Mendonça Moutinho Relvas

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Declaração

Eu, "**Marta Mendonça Moutinho Relvas**", com a categoria profissional de **Professor auxiliar** do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador do Relatório Final de Estágio intitulado "**O Papiloma vírus humano e sua relação com os carcinomas de células escamosas orais.**", do aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, "**Judicaël Remond**", declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 4 de junho de 2020

O Orientador

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus pais, sem os quais eu não estaria onde estou hoje. Agradeço-lhes por todo o apoio que recebi e que continuam a dar-me diariamente.

Um grande obrigado ao meu binómio, Maxime, por estar ao meu lado ao longo da prática clínica e com quem aprendi muito.

Um agradecimento especial à minha colega de quarto Lisa por todo o seu apoio, ajuda e gentileza ao longo dos últimos 5 anos.

Gostaria também de agradecer ao CespU e à sua administração sem os quais não poderia ter realizado o meu sonho de estudar medicina dentária.

À minha orientadora Professora Doutora Marta Relvas, pela sua preciosa ajuda e paciência ao longo de muitos meses.

RESUMO:

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura, sobre a o papel do HPV e sua relação com os carcinomas escamosos da cavidade oral. Uma pesquisa eletrónica na base de dados de publicações científicas PUBMED usando a combinação dos seguintes termos científicos: HPV, oral squamous cell carcinoma, HPV infection, head and neck cancer, Human papilloma virus. A pesquisa identificou 828 estudos, dos quais 18 foram considerados relevantes para este estudo.

Destes estudos surgiram vários dados importantes sobre a prevalência do HPV, sua distribuição geográfica e também alguns fatores de risco associados. Diferentes métodos são utilizados para detetar o HPV nas células escamosas, sendo utilizadas técnicas distintas nos diferentes estudos analisados. Pela diferença destas técnicas podem surgir resultados distintos e por isso seria importante uniformizá-las para melhor comparar os estudos entre si. Selecionamos artigos de diferentes países, tendo resultados provenientes de 12 países diferentes. Foram encontrados resultados distintos em função da área geográfica em que os estudos foram realizados.

Foi particularmente interessante ver que os resultados são muito influenciados por hábitos de vida da população, que não tem a mesma alimentação, ou a mesma abordagem do ponto de vista das relações sexuais.

Constatou-se igualmente que os hábitos de vida modificaram-se com as gerações e a idade média.

PALAVRAS-CHAVE:

Papiloma vírus humano, células escamosas da cavidade oral, HPV infeção, cancro da cabeça e do pescoço, HPV

ABSTRACT:

The aim of this study was to conduct a review of integrative literature on the role of HPV and its relationship with squamous carcinomas of the oral cavity. An electronic research in the PUBMED scientific publications database using the combination of the following scientific terms: HPV, oral squamous cell carcinoma, HPV infection, Head and neck cancer, Human papilloma virus. The research identified 828 studies, 18 of which were considered relevant to this study.

These studies provide important data on multiple questions about HPV and its evolution in the world. We have learned the methods used to detect HPV in squamous cells, we see that there are several ways and techniques viable to get results. These techniques, however, do not always have the same results and this could be an element to improve in order to standardize the results. We have chosen here to select articles from different countries, in fact we have results from 12 countries. Different results were found depending on the area of the world where the studies were conducted.

It was particularly interesting to see that the results are greatly impacted by the life habits of the population, who do not have the same diet, the same approach about sexual relations.

It was also found that the life habits evolve with generations and the average age

KEYWORDS:

Human papilloma virus, oral squamous cell carcinoma, HPV infection, Head and neck cancer, HPV

ÍNDICE GERAL

1.INTRODUÇÃO	1
2.MATERIAIS E MÉTODOS.....	3
3.RESULTADOS.....	5
4.DISSCUSSÃO.....	21
5.CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS	26

ÍNDICE DE ABREVIATURA:

- HPV: Papilloma vírus Humano
- HNSCC: carcinomas escamosos da cabeça e do pescoço
- OSCC: carcinomas escamosos orais
- OPSCC: Carcinomas escamosos da orofaringe

1-INTRODUÇÃO:

O HPV é um vírus e pode infetar a boca, a parte posterior da garganta, o colo do útero, o ânus e o pênis¹. Existem muitos tipos diferentes deste vírus. Existem tipos de baixo risco (aqueles que se sabe não causarem cancro) e tipos de HPV de alto risco, que se tem demonstrado estarem associados ao cancro. (HPV 16 e 18)²

A HNSCC é um dos vários tipos de cancro fortemente associado ao uso de tabaco e álcool. No entanto, nos últimos 15 anos, a infeção pelo papilomavírus humano de alto risco (HPV) também tem sido ligada etiologicamente a um subconjunto de HNSCCs³. O envolvimento do HPV na carcinogénese oral e orofaríngea foi proposto pela primeira vez por Syrjanen e col. em 1983.⁴

O carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço (HNSCC) é uma causa significativa de morbidez do cancro em todo o mundo, já que a cada ano ocorrem 650.000 novos casos e 350.000 mortes.⁵ Os carcinomas das células escamosas da cabeça e do pescoço (HNSCC) estão classificados em quinto lugar entre os cancros comuns a nível mundial⁶. O tabagismo e o consumo de álcool são fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de cancros da cabeça e do pescoço.⁷ Ao longo das últimas décadas, a abordagem e os parâmetros que influenciam este tipo de cancro evoluíram muito e por isso, mais e mais estudos estão a ser realizados sobre este tema, o que nos dá acesso a mais informações sobre a relação entre HPV e HNSCC. O HNSCC abrange tumores da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe, cada um deles associado a diferentes fatores de risco e prognóstico. A cavidade oral é o local mais frequente de cancro dentro da região da cabeça e pescoço.⁸

Em 2007, a Agência Internacional de Pesquisa sobre Cancro reconheceu o papiloma vírus humano tipo 16 (HPV16) como o único tipo cancerígeno do HPV noutros locais que não o colo uterino, incluindo o ânus, pênis, vagina, vulva, cavidade oral e orofaringe. A carcinogénese associada ao HPV16 é mediada pela expressão das oncoproteínas virais E6 e E7 que inativam as proteínas supressoras do tumor p53 e o retinoblastoma; isto então perturba as vias reguladoras do ciclo celular.

Protein	Function
EARLY	
E1	Initiates replication of viral genome. Activates helicase, keeps viral DNA episomal
E2	Viral transcription and DNA replication.
E3	Segregation of viral genomes
E4	Not Known
E5	Facilitates packing of viral genome. Maturation of viral particles. Interaction with RNA helicase
E6	Interaction with EGF-receptor, activates PDGF-receptor. Oncoprotein allows continuous proliferation of the host cell and delays differentiation
E7	Blocks the normal regulation of the host cell division. Degrades p53 in the presence of E6-AP. Interaction with several host proteins. Major oncoprotein.
E8	Blocks the normal regulation of the host cell division. Binds to pRB-105. Interaction with several host proteins. Major oncoprotein
LATE	Not Known
L1	Major capsid protein
L2	Minor capsid protein. Contributes to viral localization into nucleus

Figura 1: Função das proteínas do HPV⁹

Portanto, a falta de mutações p53 e o acúmulo de proteína p16, que ocorrem como resultado da perda da repressão da transcrição durante a transformação tumoral precoce, são considerados como marcas registadas da HNSCC relacionada ao HPV. Embora a frequência do HPV de alto risco que é detetado possa ser maior em amostras de HNSCC, existe uma heterogeneidade substancial entre os estudos em termos das taxas de deteção. Uma parte desta variação pode estar relacionada com diferenças na incidência entre as localizações geográficas e as zonas da cabeça e pescoço inscritos nos estudos incluídos.¹⁰

Além disso, é importante considerar as variações nas fontes da amostra e nos métodos de recolha, assim como nos métodos de deteção de HPV. Os métodos para a deteção do DNA do HPV incluem a hibridação *in situ* e a reação em cadeia da polimerase (PCR), enquanto os métodos para a deteção do RNA do HPV E6/E7 incluem a transcriptase quantitativa inversa PCR (qRT-PCR) e a hibridação *in situ* do RNA. Para apoiar o envolvimento do HPV em tumores da cabeça e pescoço, poucos estudos foram realizados para determinar a frequência do DNA do HPV exclusivamente no OSCC da cavidade oral.¹¹⁻¹⁴

Neste estudo iremos comparar a presença de HPV em diferentes áreas da cabeça e assim focar cada vez mais os OSCCs. Vamos comparar e analisar a prevalência da infecção por HPV com a presença de carcinomas de acordo com as áreas geográficas e tentar compreender se existem diferenças, e porquê, e a prevalência de acordo com a idade do paciente.

2-MATERIAIS E MÉTODOS:

Este trabalho foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos considerados relevantes sobre o tema.

Foi realizada uma pesquisa na base de dados Pubmed até novembro de 2019.

As palavras-chave utilizadas foram: "HPV" "oral squamous cell carcinoma" "HPV infection" "Head and neck cancer" "Human papilloma virus"

Foram encontrados 98111 artigos divididos do seguinte modo:

- 7358 artigos com a palavra-chave "human papilloma virus"
- 8879 artigos com a palavra-chave "oral squamous cell carcinoma"
- 10152 artigos com a palavra-chave "HPV infection"
- 58806 artigos com a palavra-chave "Head and neck cancer"
- 12916 artigos com a palavra-chave "HPV"
- 828 artigos com a combinação dos palavras-chaves "HPV" "oral squamous cell carcinoma" "HPV infection" "Head and neck cancer" "Human papilloma virus"

Numa primeira abordagem foi realizada uma breve análise de cada resumo, para posteriormente analisar o seu conteúdo e contribuição para o benefício da pesquisa, através da leitura integral dos artigos selecionados.

Os artigos finalmente selecionados foram um total de 18 devido a uma pesquisa cruzada com as palavras chave e respeitando os critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios utilizados para este procedimento foram os seguintes:

Critérios de inclusão:

Para os critérios de inclusão foi considerado o seguinte:

- Artigos publicados há menos de 10 anos.
- O idioma escolhido para a revisão foi espanhol, português ou inglês.
- Artigos que são estudos experimentais, estudo de caso único, ensaio clínico, artigos de revisão sistemática e revisão meta-análise.
- Artigos com estudos experimentais sobre pessoas de diferentes países, e de pessoas de idade diferentes.

Critérios de exclusão:

Para os critérios de exclusão foi considerado o seguinte:

- Artigos que não se relacionam com o HPV e suas incidências nos carcinomas orais.
- Artigos com o texto não completo.
- Artigos que são sobre os carcinomas de uma outra zona do corpo.
- Estudos que não incluem doentes diagnosticados com a patologia referida.
- Artigos que falam do HPV no mesmo país ou sobre a mesma população.
- Artigos que tratam unicamente de 1 tipo de HPV (exemplo: HPV16)

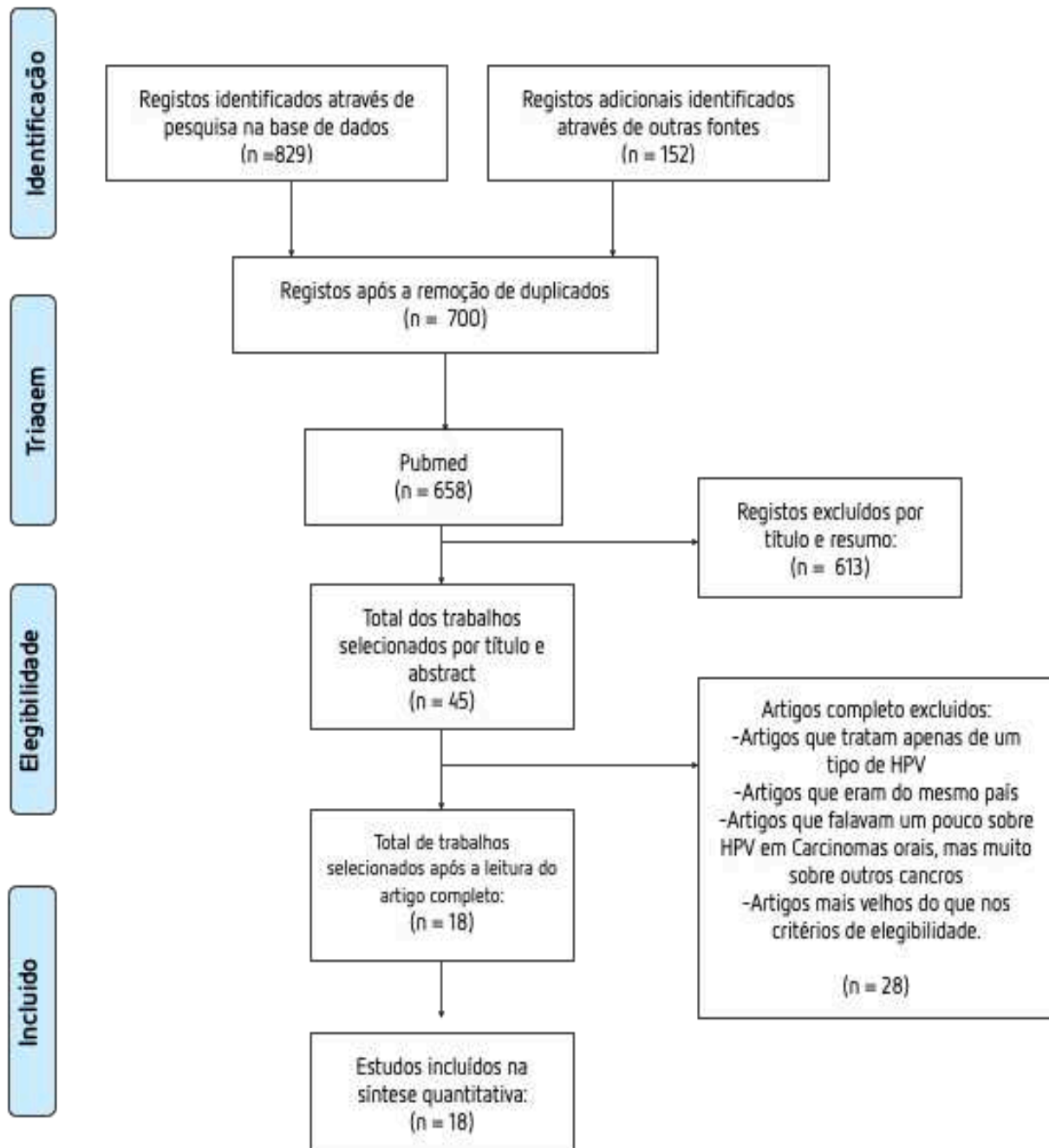


Figura 2: Diagrama da estratégia de pesquisa utilizada neste estudo.

3-RESULTADOS:

A estratégia de busca pela conjugação das diferentes palavras chave permitiu identificar 829 artigos potencialmente elegíveis, conforme mostrado na Fig. 2. A classificação segundo o tipo de artigo resultou na seleção de 658 artigos. Em seguida, o título e o resumo dos artigos identificados foram submetidos a uma avaliação preliminar para estabelecer se eles obedeciam aos critérios de inclusão, sendo assim excluídos 615 artigos. Finalmente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e analisados com o objetivo de estudo e selecionaram-se 18 artigos.

As informações detalhadas dos artigos selecionados são descritas na tabela 1 em anexo. Dos 18 artigos selecionados 10 avaliam só a presença de HPV no OCSCC (Carcinoma de células escamosas da cavidade oral), 5 avaliam a presença de HPV nas diferentes zonas da cabeça e pescoço, 2 avaliam a presença de HPV no OCSCC e no OPSCC (Carcinoma de células escamosas da orofaringe) e 1 avalia a presença de HPV no OCSCC e nas células escamosas da laringe.

Este estudo tem como finalidade mostrar uma relação entre o HPV e os OCSCC. Para este estudo foi considerado também o OPSCC e as células escamosas da laringe com comparação na participação do HPV sobre os carcinomas da cabeça e do pescoço. Todos os resultados dos artigos são detalhados na tabela 1.

- Todos os artigos mostram a relação com o HPV e as células escamosas da cabeça e do pescoço; os resultados de cada artigo vieram de continentes e países diferentes¹⁵⁻²⁷ e há um artigo que pesquisa o HPV numa população jovem.²⁸
- Em todos os estudos foram integrados homens e mulheres, com diferentes idades, fumadores e não fumadores, pessoas que consomem álcool com regularidade e outros que nunca beberam álcool.
- Os resultados são suportados por artigos que são; estudos internacionais de coorte, estudos de coorte, estudos retrospectivos, estudos prospectivos e revisões sistemáticas.

- Para obter os resultados da presença de HPV nas células, diferentes maneiras foram utilizadas. Todas as pesquisas tiveram em comum a observação de antígenos ou a presença de recetores específicos. O recetor mais utilizado é o p16, mas também utilizamos HPV E6*I mRNA, p16INK4a, HPV-DNA, p53, pRbandKi-67. As genotipagens do HPV mais procurados são os mais agressivos, o HPV16 e o HPV 18.
- Nos 18 artigos, um total de 6012 pessoas analisadas, de todos os continentes do mundo. Sobre os 6012 pacientes, 833 foram positivos para o papiloma do vírus humano. Isto representa 13,8% dos pacientes testadas.
- Nos 6012 pacientes, 2998 foram testadas para um OSCC, 1795 para um OPSCC e 1319 para carcinoma da laringe. Destes 2846 com OSCC, 345 têm resultados positivos de HPV o que representa 11,6%. Dos 1795 com OPSCC, 402 tiveram um resultado positivo no HPV, 22,4% da população testada. Para a última categoria 6,2% têm resultado positivo para a presença de HPV, um total de 82 pessoas sobre 1319. Assim podemos dizer que o papel do HPV nos carcinomas da cabeça e do pescoço é diferente dependendo das zonas consideradas, sendo que a mais afetada é o OPSCC depois o OSCC e finalmente os carcinomas da laringe.
- Com os resultados, provenientes de muitos países diferentes, podemos tentar estabelecer uma certa correlação entre a área do mundo onde vivemos que afeta o nosso modo de vida e a presença de carcinomas da cabeça e HPV. Num estudo realizado em Espanha¹⁵, sobre 125 OSCC testados, nenhuma pessoa foi positiva para HPV. Noutro em Itália¹⁶, 1 das 63 pessoas com OSCC foram afetados pelo vírus. Ao contrário destes estudos, na Jordânia²⁵, no Bangladesh²¹ ou na Colômbia¹⁹ observou-se uma taxa de HPV positivo superior à média observada antes; 21,5% (14/65), 20% (11/55) e 23,9% (16/67) respetivamente.

Zonas Geográficas:		Autor/ Ano de publi cação:	Objetivo do estudo:	Material e métodos:	Resultados:	Conclusão:
Sul da Europa: -Espanha	1 ¹⁵	Rodríguez-Santamaría e col. (2016)	O objetivo deste estudo foi analisar a prevalência do HPV de alto risco no carcinoma espinocelular oral (OSCC) numa população do norte da Espanha, bem como verificar o papel prognóstico da expressão p16INK4a.	As amostras de exame foram recolhidas de blocos de tecido parafínico, de 125 pacientes tratados cirurgicamente entre 1996 e 2007. Todos os casos foram avaliados histologicamente, e a presença de HPV foi avaliada por p16 e p53 imuno-histoquímica, seguida de deteção de DNA por hibridação <i>in situ</i> (ISH) e amplificação da reação em cadeia da polimerase (PCR) usando a combinação dos primers de consenso MY11/GP6+.	14 (11 %) dos 125 casos foram p16- imunopositivos. O P53 foi considerado positivo em 73 dos 125 casos (58%). Cinco casos (4 %) mostraram simultaneamente imunopositivo p16 e imunonegativo p53. O P53 foi negativo em todos os 125 casos. Entre os casos imunopositivos p16INK4a-, a deteção do ADN HPV por amplificação PCR usando ambos os iniciadores de consenso MY11/GP6 e o sistema automatizado Cobas 4800 não revelou ADN HPV em nenhuma amostra de tumor.	Este estudo demonstra que a prevalência de tipos de HPV de alto risco na OSCC, nas Astúrias, uma região do norte de Espanha, é muito baixa, de facto, 0 % nesta série. Todos os tumores selecionados para estudo estavam localizados na cavidade oral, evitando a "contaminação" da coorte com cancros orofaríngeos, o que poderia enviesar os resultados potencialmente aumentando o número de casos HPV-positivos. Este estudo fornece evidências para mostrar que é improvável que o HPV desempenhe um papel relevante na etiologia da OSCC.
	-Itália	2 ¹⁶	Baboci e col. (2016)	O objetivo deste estudo é investigar a frequência	Os tipos de HPV, carga viral, RNA viral, proteína HPV16/18 E6 e p16INK4a	A prevalência do HPV-DNA tumoral foi de 8,5% no total (21/247) e 27% na orofaringe (17/63). O

-Suíça			do papilomavírus humano (HPV) - carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC) entre os doentes que vivem no Nordeste de Itália, avaliando a positividade do HPV-DNA em todos os tumores e marcadores adicionais sempre que possível.	e pRb expressão foram determinados nos tecidos tumorais primários de 247 pacientes com HNSCC (188 homens e 58 mulheres). Dos tumores, 39% estavam na laringe, 26% na orofaringe e cavidade oral e 10% na hipofaringe. A seropositividade do HPV específica da tumoração foi analisada em 102 pacientes.	HPV16 foi responsável por 95% de todos os tipos de HPV encontrados. Entre os tumores HPV-DNA β , a prevalência do HPV E6*IRNA foi de 79%. Os tumores HPV DNA β RNA β apresentaram elevada carga viral, p16INK4a regulado para cima, pRb regulado para baixo e presença da proteína HPV16 E6. 8 casos mostraram positividade do HPV específica para o tumor, todos eles compatíveis com o tipo de tumor. Os tumores foram definidos como HPV-driven quando positivos para HPV-DNA mais 2 marcadores adicionais relacionados à transformação do HPV.	entre os cancros orofaríngeos. No grupo orofaríngeo, o HPV mostrou uma tendência para melhor sobrevivência em relação ao grupo HPV-negativo. A prevalência relativa do cancro orofaríngeo provocado pelo HPV é baixa no Nordeste de Itália, em comparação com a Europa Ocidental e do Norte.
	3 ¹⁷	Ana C. Vidal Loustau e col. (2019)	O principal objetivo deste estudo foi analisar a presença de papilomavírus humano (HPV) por reação em cadeia da polimerase (PCR) em carcinomas invasivos de células	Foi feita uma seleção de 155 casos de OSCC tratados no Hospital Universitário de Genebra. 3 pacientes tiveram de ser eliminados porque a quantidade de ADN era insuficiente. A deteção do HPV foi realizada no Laboratório de Patologia	A presença de HPV-DNA foi detetada em 3,3% (5/152) dos casos. O único genótipo de HPV encontrado foi o HR-HPV 16. Em contrapartida, 7,7% dos casos revelaram uma sobre expressão do P16. Não houve diferenças significativas na idade, sexo ou consumo de	O papilomavírus humano é raramente associado a carcinomas espinocelulares da cavidade oral. Os resultados sugerem que uma sobre expressão da proteína P16, mesmo na ausência do vírus, está associada a um aumento da sobrevivência do doente.

			escamosas da cavidade oral.	Molecular utilizando uma técnica de PCR seguida de hibridação <i>in situ</i> do ADN viral. Foram estudadas secções para a imuno-histoquímica, expressão da positividade do P16 ou do HPV.	tabaco e álcool em relação à positividade do P16 ou HPV.	Seria necessário um estudo monocêntrico ou multicêntrico com um maior número de amostras para determinar a prevalência e o comportamento clínico e histopatológico deste tipo de tumor.
América do Sul -Chile	4 ¹⁸	Reyes e col. (2015)	O objetivo deste estudo foi determinar a presença de HPV nas OSCC na população chilena e estabelecer se existem associações entre infecção por HPV e expressão de biomarcadores moleculares relacionados com o controle do ciclo celular e apoptose.	Neste estudo, utilizando a reação em cadeia da polimerase convencional (PCR) e genotipagem por PCR específica e sequenciamento de DNA, analisaram a presença de HPV em 80 carcinomas de células escamosas (OSCCs) orais de sujeitos chilenos. 36 espécimes eram de mulheres e 44 espécimes eram de homens. Além disso, determinamos a expressão de p16, p53, pRb e Ki-67 usando a imuno-histoquímica (IHC).	As sequências de HPV foram encontradas em 9/80 (11%) OSCCs. Foram encontradas associações não estatisticamente significativas com os níveis de p53, pRb, Ki-67 e p16 ($p = 0,77$; $0,29$; $0,83$; $0,21$, respetivamente). HPV-16 e 18 foram os genótipos HPV mais prevalentes em 8/9 (89%) OSCCs	Neste estudo a prevalência do HPV em carcinomas orais de pacientes chilenos foi de 11%. Não foi observada associação com alterações moleculares relacionadas com um papel causal do HPV.

<p>-Colômbia</p>	<p>5¹⁹</p>	<p>Quintero e col. (2013)</p>	<p>O objetivo é estimar a prevalência geral, e a prevalência específica por sexo e idade do HPV no HNSCC.</p>	<p>Foram incluídos 175 casos de HNSCC (111 homens, 64 mulheres) diagnosticados consecutivamente entre 1999 e 2008 com diagnóstico confirmado e DNA amplificável. Os testes ao HPV foram realizados por GP5+/6+ RLB baseado em PCR e HPV 16 e 18 tipo específico de PCR</p>	<p>A prevalência global do HPV foi de 18,9%. O HPV foi encontrado em 23,9%, 17,5% e 13,3% dos casos de cavidade oral, laringe e orofaringe, respetivamente. Entre os casos positivos de HPV, 82% foram HPV 16 e 18% foram HPV 18. Nenhum outro genótipo HPV foi identificado.</p>	<p>Os dados mostram que o HPV foi encontrado em 18,9% dos casos aqui testados. O impacto da vacinação contra o HPV para a prevenção do HNSCC nesta população merece uma avaliação mais aprofundada. De acordo com estes dados, a introdução em massa de vacinas profiláticas contra o HPV pode ter o potencial de reduzir o número de casos de HNSCC na Colômbia.</p>
<p>Ásia Central: -Norte da Índia</p>	<p>6²⁰</p>	<p>Singh e col. (2015)</p>	<p>O objetivo deste estudo é explorar a frequência do HPV e seus principais genótipos em pacientes do Norte da Índia e sua associação com características clinicopatológicas e histopatológicas e padrão de expressão p16.</p>	<p>O grupo de estudo incluiu 250 casos histologicamente comprovados de OSCC. O HPV foi detetado por PCR em tempo real em amostras de biópsia tumoral e confirmado por PCR convencional com primers PGMY09/PGMY11. A genotipagem para tipos de alto risco 16/ 18 foi conduzida por PCR específica do tipo. A</p>	<p>A presença do HPV foi confirmada em 23/250 (9,2%) casos OSCC, dos quais 30,4% tinham infecção por HPV 16, 17,4% eram positivos para HPV 18 e 26,1% tinham coinfeções. A presença do HPV foi significativamente associada ao sexo masculino (p=0,02) e ao hábito de mastigar pan masala (p=0,01). Os casos de HPV positivos também tiveram um histórico de consumo de tabaco em 91,3% dos casos. Sobreexpressão de p16 foi observada em 39,1% dos casos de</p>	<p>Os resultados ilustram que 9,2% dos casos de OSCC abrigam HPV na população do Norte da Índia, o que é ligeiramente inferior ao observado em estudos indianos anteriores, e relatamos o tabaco como um fator de risco importante tanto nos casos negativos como positivos de HPV. Portanto, o papel independente do HPV na causa do cancro oral é difícil de avaliar esta série de casos devido à forte influência confundidora do tabaco. Também concluíram que a expressão p16 não é um marcador confiável na cavidade oral para</p>

				expressão p16 foi avaliada por imuno-histoquímica.	HPV positivos, mas isto não foi significativamente diferente dos casos negativos ($p=0,54$).	avaliar o potencial papel etiológico do HPV.
-Sul da Índia	7 ³⁴	Kulkarni e col. (2011)	Este estudo visa explorar a prevalência e distribuição de HPV de alto risco tipos 16 e 18 em carcinoma de saliva de pacientes com carcinoma epidermóide oral e na população em geral em Karnataka.	Foram recolhidas saliva de ($n=34$) pacientes OSCC de KCTRI e ($n=396$) indivíduos normais de diferentes regiões (independentemente da idade e sexo) de North Karnataka, e foi realizada a genotipagem do HPV de alto risco por PCR.	Na OSCC, 70,6% foram positivos para o HPV, entre os quais a prevalência de HPV 16 foi observada em 45,8%, HPV 18 em 54,2% e HPV 16 e 18 infecção múltipla em 4,18%.	Este estudo revela que a infecção múltipla dos HPV 16 e 18 é bastante elevada no caso da OSCC. Com isto, podemos concluir que tanto a vacinação contra o HPV 16 como a vacinação contra o HPV 18 irá reduzir a carga da OSCC em Karnataka.
-Sul da Índia	8 ³⁵	Satheesh K Bandhary e col. (2018)	O objetivo deste estudo foi determinar a taxa de HPV e fatores de risco em casos de HNSCC na população costeira de Karnataka, no sul da Índia.	Foi realizado um estudo prospetivo e transversal num centro de referência terciário de Janeiro de 2014 a Março de 2016. 88 pacientes foram inscritos no estudo. Foram documentados dados sociodemográficos, comportamentais,	O estudo incluiu 88 participantes com HNSCC. 37 tinham carcinoma espinocelular oral (OSCC), 20 com malignidade orofaríngeo (OPSCC), 11 com malignidade laríngeo e 20 com hipofaringe. So 2 (2,6%) casos foram positivos para o consenso do HPV e ambos foram positivos para o HPV 16, um caso cada na laringe	O HPV não desempenha um papel importante na carcinogénese do HNSCC na região costeira do sul da Índia. Os fatores de risco como a mastigação da castanha de bétel, a exposição ao tabaco e o consumo de álcool têm um papel maior na carcinogénese do HNSCC. Estes resultados também mostram que o HPV 16 foi positivo num caso de

				envolvimento local, histopatologia, estadiamento e tratamento. A reação em cadeia da polimerase (PCR) foi realizada para detetar a presença de ADN HPV utilizando os iniciadores de consenso MY 09/11 e GP5+/GP6+ e, além disso, as amostras foram submetidas a PCR para deteção do HPV tipo 16 e 18.	e hipofaringe. Houve significância estatística na associação entre mastigação de castanha de bétel, tabagismo e consumo de álcool como fatores de risco na carcinogénese do HNSCC.	cada um dos casos de carcinoma laríngeo e de carcinoma hipofaríngeo. Nenhum dos casos mostrou associação de HPV entre cavidade oral e CCS orofaríngeo.
-Bangladesh	9 ²¹	Shaikh e col. (2017)	O objetivo é determinar a prevalência do HPV no HNSCC no Bangladesh e explorar o possível valor dos marcadores do ciclo celular em cenários de diagnóstico clínico.	Foram analisadas 196 amostras de tecido HNSCC de arquivo para a presença de DNA de HPV. A qualidade do DNA foi assegurada, e depois amplificada usando PCR. A tipagem do HPV foi realizada através de sequenciamento automático de ADN. Os marcadores celulares p53, Cyclin D1 e pRb foram	O DNA do HPV foi detetado em 36/174 (~21%) amostras: 36% dos cancros da orofaringe; 31% dos cancros orais, e 22% da laringe. O HPV-16 foi o mais comum, estando presente em 33 amostras, seguido do HPV-33 (2 amostras) e do HPV-31 (1 amostra). 28 das 174 amostras foram positivas para p16, predominantemente em tecidos HPV-positivos ($p < 0,001$). Não foi observada associação estatisticamente significativa entre	Os dados mostram que o HPV está associado e provavelmente responsável por ~21% do HNSCC no Bangladesh. Existe uma carga significativa de HNSCC associado ao HPV no Bangladesh, particularmente na orofaringe, mas também em cancros orais e laríngeos. Embora uma combinação de deteção de DNA baseada em PCR e IHC p16 seja útil, este último tem uma excelente especificidade, sensibilidade

				testados em todas as amostras por imunohistoquímica (IHC), bem como p16 como substituto putativo para a deteção do HPV.	os marcadores celulares e os casos de DNA positivo para o HPV. Contudo, a positividade do p16 teve excelente valor preditivo para a presença de HPV por PCR.	aceitável e bom valor preditivo para o transporte de HPV.
-Paquistão	10 ²²	Adnan Ali e col. (2018)	Este estudo associou a infeção pelo Papillomavírus Humano (HPV) e outros parâmetros clínicos com sobrevivência de cinco anos de pacientes com carcinoma espinocelular oral em um hospital terciário em Karachi, Paquistão.	Um total de 140 pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide oral foram selecionados (OSCC). O estado e subtipos do HPV foram estabelecidos através da reação em cadeia da polimerase (PCR), realizada num estudo previamente publicado. Os dados clínicos, incluindo sobrevivência de cinco anos, foram obtidos através de registos médicos institucionais.	95 (67,9 por cento) foram positivos para o HPV. Destes, 85 pacientes eram HPV 16 positivos enquanto 2 pacientes eram HPV 18 positivos. O tempo médio de sobrevivência dos pacientes com HPV positivo foi de 44,3 meses, enquanto que o tempo de sobrevivência dos pacientes com HPV negativo foi de 46,9 meses.	Há uma alta prevalência de carcinoma escamoso de células escamosas por via oral positivo para o HPV no Paquistão; no entanto, não há diferença na taxa de sobrevivência de cinco anos quando comparado com o carcinoma escamoso de células escamosas por via oral negativo para o HPV.
-China	11 ²³	Wang e col. (2017)	Este estudo visa investigar a relação do marcador da proteína P16 do HPV com os	Um total de 188 pacientes OPSCC (130 homens e 58 mulheres) foram incluídos neste estudo retrospectivo de	Os resultados do P16 foram positivos em 25,8% e 9,5% dos pacientes com OPSCC e OSCC, respetivamente. A sobrevivência global (SG) dos pacientes com	O P16 poderia ser usado como um marcador crucial para fornecer evidências de prognóstico e tratamento futuro, resultando no seu surgimento como um hotspot

			parâmetros clínico-patológicos e de sobrevida dos pacientes com OPSCC e OSCC, para avaliar sistematicamente a influência das diferenças étnicas e regionais na suscetibilidade ao HPV.	janeiro de 2007 a dezembro de 2013. 93 pacientes com OPSCC e 95 pacientes com OSCC. Os critérios para inclusão de pacientes foram os seguintes: pacientes diagnosticados com carcinoma epidermóide baseado na coloração de hematoxilina-eosina; disponibilidade de secções completas de parafina; e informações detalhadas de prontuários médicos e dados de acompanhamento.	HPV- OPSCC positivo foi significativamente maior do que a dos pacientes com HPV- OPSCC negativo ($P = 0,004$). Por outro lado, não foi observada significância estatística em relação à SG dos pacientes com OSCC ($P = 0,343$).	de pesquisa em todo o mundo. A positividade do P16 foi influenciada pela diferença regional e étnica. Acreditamos que o estudo no presente pode ser benéfico para a pesquisa futura, com aumento do tamanho da amostra e maior número de participantes.
-Japão	12 ²⁴	Kouketsu e col. (2015)	Este estudo teve como objetivo investigar o papel da infecção pelo HPV no carcinoma espinocelular oral (OSCC) e a correlação entre infecção pelo HPV, expressão da	No total, 174 amostras de OSCC foram examinadas para os níveis de p16 por imuno-histoquímica, e as p16- OSCCs positivas foram analisadas para ADN HPV por hibridação <i>in situ</i> (ISH) e genótipos HPV por PCR em tempo real. Os pacientes tinham entre 32	24 amostras de OSCC foram encontradas positivas para expressão da p16; todas elas eram tumores bem diferenciados. A imunoreatividade do p16 foi significativamente associada com a profundidade da invasão e tendeu a se correlacionar com sexo, local na cavidade oral, estágio de TNM e sobrevivência. O DNA do HPV	A imunoreatividade P16 e a genotipagem do HPV por PCR em tempo real podem ser marcadores úteis da infecção pelo HPV na OSCC. No entanto, embora a OSCC relacionada com o HPV tenha mostrado bons resultados, a infecção pelo HPV pode ter um papel menor na oncogênese oral em pacientes japoneses.

			<p>proteína supressora do tumor p16 e características clínico-patológicas em pacientes japoneses.</p>	<p>e 93 anos; 76 eram homens e 98 eram mulheres. Os resultados foram avaliados para a associação com características clínicas patológicas dos pacientes com CEC.</p>	<p>foi detetado em 13 de 24 (54%) OSCC p16 positivo por PCR em tempo real; o HPV 16, 18 e outros genótipos de alto risco foram os mais prevalentes. No entanto, o ISH falhou na deteção do ADN do HPV em p16- OSCC positivo.</p>	
-Jordânia	13 ²⁵	Qatouseh e col. (2017)	<p>Este estudo é realizado para detetar as taxas de genótipos HPV de alto risco, particularmente HPV 16 e HPV 18, em casos definidos de HNSCC, utilizando uma deteção simples baseada em PCR e métodos de sequenciação de ADN que podem ter implicações importantes na prevenção e controlo do cancro.</p>	<p>Durante o período de Maio de 2015 a Março de 2016, avaliaram um total de 108 amostras de tecido com inclusão de parafina, histologicamente confirmadas como SCC, tanto de tumores orais como laríngeos para a presença de ADN HPV. O DNA foi extraído utilizando um kit comercial Zymogen. Os genótipos do HPV foram detetados por PCR usando iniciadores de consenso seguidos de PCR específica para os genótipos HPV-16 e HPV-18. Os genótipos foram</p>	<p>Um total de 108 amostras de tumor de HNSCC apresentadas com lesões primárias das cavidades oral (60,2%) e laríngea (39,8%) foram incluídas neste estudo. 16 amostras foram positivas para o DNA do HPV (14,8%) com taxas mais altas em tumores orais em comparação às suas contrapartes laríngeas (20% e 6%, respetivamente). Foi observada uma associação significativa entre a localização anatómica e o genótipo HPV-16 ($p < 0,05$). Em contraste, não foi possível estabelecer associações significativas com o grau do tumor e o sexo ou idade.</p>	<p>O HPV 16 foi responsável pela maioria dos genótipos oncogénicos do HPV e é um fator de risco importante para os casos de OSCC na Jordânia. A necessidade da genotipagem do HPV ajudaria a controlar a transmissão e ocorrência do HPV em pacientes com HNSCC.</p>

				confirmados por métodos de sequenciação de ADN.		
-Austrália	14 ²⁶	Baboci e col. (2016)	Este estudo visou determinar a prevalência de HPV e tipos de HPV presentes no OCSCC numa amostra de pacientes australianos, bem como o perfil imuno-histoquímico do tumor para determinar se estes são consistentes com a ativação de E6 e E7 em tumores HPV-positivos.	O DNA foi extraído de 63 amostras de tumor fixadas em formol e incluídas em parafina, confirmadas histologicamente como SCC da cavidade oral, diagnosticadas durante 2006-2012.	Cinco dos 63 tumores (8%) foram positivos para o DNA do HPV (três HPV-16 positivos e dois HPV-18 positivos).	Este estudo identificou uma baixa prevalência de HPV de alto risco em Queensland, Austrália. Em resumo, encontramos uma prevalência muito baixa de HPV numa coorte de pacientes australianos, consistente com outros países desenvolvidos, e encontramos apenas tipos de HPV de alto risco na nossa coorte de pacientes.
-Estados Unidos	15 ²⁷	Zafereo e col. (2016)	O papilomavírus humano (HPV) é um fator causal e prognóstico do cancro orofaríngeo, mas o seu papel no carcinoma	Os pacientes com SCCOC recentemente diagnosticado (N = 460) foram recrutados, tratados e acompanhados prospectivamente numa instituição. p16/HPV o	16 expressão foi detetada em 30% dos tumores (62/210) e HPV 16/18 E6/7 DNA em 28% (114/403), mas a correlação entre estes dois ensaios foi pobre ($r = -0,01$). Quando aplicamos uma definição mais rigorosa da positividade do	Os resultados deste estudo suportam uma incidência muito baixa de SCCOC verdadeiro impulsionado por HPV. A prevalência de 6% de HPV-positivo pode ser uma sobrestimação, como comparações clínicas gerais e de

			escamoso da cavidade oral (SCCOC) não é claro. Este estudo procurou esclarecer o papel do HPV no SCCOC.	estado foi determinado por p16 imuno-histoquímica (IHC) (N = 210), teste de DNA HPV 16/18 E6/7 baseado em PCR (N = 403), e/ou hibridação <i>in situ</i> HPV (ISH) (N = 178). As curvas de Kaplan-Meier e os testes de log-rank foram usados para comparar a sobrevivência pelo estado p16/HPV.	HPV com base numa combinação de resultados de ensaios, apenas 10 dos 166 tumores foram positivos ao HPV e não houve diferenças significativas nas características demográficas, de exposição, clínicas ou de sobrevida entre estes pacientes e os 156 pacientes com HPV-negativo.	sobre vida entre pacientes com tumores HPV-positivos e HPV-negativos. A expressão p16, em particular, não tem uma correlação clinicamente útil com a positividade do HPV no SCCOC.
-Estados Unidos	16 ³⁶	Dang e col. (2016)	O objetivo deste estudo foi comparar amostras de biópsia de tecido arquivado da cavidade oral e orofaringe, em termos de infeção pelo papilomavírus humano (HPV) 16.	Utilizámos o ensaio Taqman PCR em tempo real para detetar o HPV16 em 121 amostras de biópsia arquivadas da cavidade oral e 100 amostras da orofaringe. Os tipos de bloqueios de tecido FFPE (Archived formalin-fixed paraffin embebido) 56 não-cancerosas da cavidade oral, 65 OCC, 50 não-cancerosas da orofaringe, e 50 OPSCC. 77	Das pessoas com cancro, apenas 9% (6/65) das biópsias de cavidade oral deram positivo para HPV16, em comparação com 79% (39/50) das biópsias de orofaringe (P < 0,001), demonstrando assim uma diferença estatisticamente significativa entre os locais.	Concluíram que existem diferenças significativas entre o OCC e o OPC em relação à infeção pelo HPV16.

				das amostras da cavidade oral vieram de homens e 44 de mulheres. 62 das amostras de orofaringe vieram de homens, 38 de mulheres.		
-População Jovem	17 ²⁸	Kaminag akura e col. (2015)	O objetivo deste estudo foi investigar uma possível relação entre o carcinoma espinocelular oral (CEC), a presença de DNA do papilomavírus humano de alto risco (HP-HPV) e a expressão da p16 em pacientes jovens.	Foram avaliados os bloqueios tumorais em parafina de 47 SCC orais de pacientes jovens (menos de 40 anos de idade). A presença de DNA do HPV em amostras tumorais foi analisada por reação em cadeia da polimerase (PCR) usando primers genéricos GP51/GP61, seguidos de hibridização ponto blot para a tipagem do HPV. Casos envolvendo pacientes jovens foram comparados com 67 SCC orais de pacientes com 50 anos de idade (controles)	Foram estudados 47 pacientes no grupo jovem e 67 no grupo controlo. A idade média foi de 34,0 anos e a relação homem/mulher foi de 1:1,7 e 1:3,1 no grupo jovem e no grupo controlo, respetivamente. O HPV16 foi detetado em 22 (19,2%) casos; 15 (68,2%) jovens e 7 (31,8%) pacientes controlo, uma diferença estatisticamente significativa. Em 1 (1,7%) amostra do grupo jovem, foi detetado DNA do HPV 16 e 18.	O HPV16 foi detetado em 22 (19,2%) casos; 15 (68,2%) jovens e 7 (31,8%) pacientes controlo, uma diferença estatisticamente significativa (p 5 0,01). Em 1 (1,7%) amostra jovem do grupo, foi detetado DNA do HPV 16 e 18. A maior prevalência de tipos de HPV de alto risco, especialmente HPV16, pode ser um fator que contribui para a carcinogénese oral em indivíduos mais jovens.

<p>-Estudo sobre 29 país diferentes</p>	<p>18¹⁰</p>	<p>Castellsa gué, e col. (2016)</p>	<p>O objetivo final do estudo foi gerar estimativas robustas das fraturas atribuíveis ao HPV (AFs) em HNCs por local anatômico, sexo e geografia.</p>	<p>Tecidos cancerosos da cavidade oral (OC), faringe e laringe, fixados em formalina e incluídos em parafina, foram recolhidos de arquivos de patologia em 29 países. Um total de 3680 amostras produziu resultados válidos: 1374 cancros faríngeos, 1264 OC, e 1042 laríngeos.</p>	<p>Para HPV-DNA, HPV E6*I mRNA ou p16INK4a, foram 22,4%, 4,4% e 3,5% para cancros da orofaringe, OC e laringe, respetivamente, e 18,5%, 3,0% e 1,5% quando se requer uma positividade simultânea para os três marcadores.</p>	<p>A contribuição de HPV para HNCs é substancial, mas altamente heterogénea por local, região e sexo. Este estudo, o maior explorando a atribuição do HPV em HNCs, confirma o importante papel dos HPVs no cancro orofaríngeo e minimiza drasticamente o envolvimento previamente relatado de HPVs nos outros HNCs.</p>
--	------------------------	-------------------------------------	---	---	---	---

Tabela 1. Dados relevantes recolhidos a partir dos estudos selecionados.

4-DISCUSSÃO:

Como sabemos, as primeiras descobertas sobre o HPV e a sua relação com os OSCCs surgiram em 1983 com a investigação epidemiológica de Syrjänen e col⁴. Apesar da descoberta de uma potencial relação entre os dois há muito tempo, ainda é difícil hoje tentar provar esta associação²⁹. Com base na combinação da epidemiologia, histologia, imuno-histoquímica e genética molecular, foram definidos dois tipos distintos de HPV. Um HNSCC queratinizante p53-positivo e HPV16-negativo em fumadores e consumidores de álcool e um HNSCC não queratinizante HPV16-positivo e P53-negativo em não fumadores e não consumidores de álcool.¹

É difícil clarificar esta associação e relação entre HPV e HNSCC devido aos resultados de investigação divergentes e inconsistentes sobre a prevalência do HPV na ação e aparência dos HNSCC. De facto, os resultados tendem a divergir ou a convergir de um estudo para outro. A variabilidade destes resultados pode ser devido a diferentes métodos de deteção de infeções. Efetivamente, de um laboratório para outro podemos ter deteções de HPV por reação em cadeia da polimerase (PCR), hibridação *in situ* (ISH) para o ADN HPV e E6/E7 mRNA ou imuno-histoquímica (IHC) para a proteína p16 e um marcador substituto para a inativação funcional da proteína do gene do retinoblastoma mediado pelo HPV E7, cuja perda de função leva à sobre expressão da proteína p16. É evidente que estes métodos têm sensibilidades e especificidades diferentes.

No entanto, não devemos esquecer outro fator importante: a localização geográfica. Parece, pelos nossos resultados, que há um impacto sem saber exatamente o porquê. Esta variação nos resultados de diferentes partes do mundo pode refletir infeções transitórias por HPV não fortemente associadas a HNSCC. Com efeito, verificou-se que a infeção oral por HPV está associada a várias exposições sexuais, como o número de parceiros sexuais orais e vaginais ao longo da vida, verrugas anogenitais, positividade do vírus do herpes simplex-2 e, possivelmente "deep kissing".³⁰

Estudos demonstraram que, uma vez que o HPV entra em contacto com os tecidos da garganta e da boca, tem a capacidade de forçar a sua entrada nas células. Apesar das muitas defesas que as células têm contra se tornarem células cancerosas, o HPV tem a capacidade de contornar e desarmar essas defesas. Então encontramos-nos com células com menor capacidade de se defenderem, sendo ainda mais notório se a pessoa consumir álcool ou fumar - fatores prejudiciais para as células que podem facilitar a penetração do HPV nas células e fazer que a célula se transforme numa célula cancerígena.⁷

Reunimos o maior número possível de dados de diferentes países, populações, idades e sexos para tentar dar uma resposta um pouco mais precisa a esta questão.

Sabe-se que os carcinomas devido ao HPV variam no desenvolvimento e alteração genética em comparação com os carcinomas não-HPV^{31,32}. Até agora, a investigação e as meta-análises mostraram que foi estabelecida a mais forte associação entre HPV e carcinomas orofaríngeos (OPSCC), razão pela qual a maioria dos estudos se centrou neste aspeto. Estes resultados coincidem bem com esta investigação; de facto podemos ver que em 22,4% dos casos de OPSCC há vestígios de HPV em comparação com 14,1% para o OSCC e 6,2% para os carcinomas laríngeos. Uma vez que nos concentramos nos carcinomas orais, tentaremos compreender por que razão os resultados da nossa investigação são inferiores às percentagens geralmente aceites, que são na ordem dos 30% de HNSCC devido ao HPV e de 15% para os OSCCs.³³

Tal como acima mencionado, os resultados podem variar em função dos métodos utilizados para detetar o vírus. Mas vamos analisar principalmente os resultados por área geográfica; foram escolhidos 18 artigos, entre os quais 12 que são provenientes de diferentes países.

Segundo estes 12 artigos, podemos comparar a prevalência do HPV de acordo com as diferentes áreas do mundo, por exemplo, podemos agrupar os 5 artigos de investigação que falam do norte e do sul da Índia^{19,34,35}, bem como os que falam do Bangladesh²¹ e do Paquistão²²,

para falar de uma área da "Ásia Central". Ao recolher estes dados, percebemos que, nesta região da Ásia Central, 180/686 pessoas com carcinomas da cabeça e do pescoço deram positivo para o HPV, o que representa 26%. Este número aumenta um pouco mais quando apenas os OSCCs são tidas em conta, subindo assim para 31,5% ou 153/485 amostras testadas. Se compararmos esta região, por exemplo, com a região da América do Sul, que aqui inclui 2 artigos sobre o Chile e a Colômbia^{18,19}, verificamos que 16,5% das pessoas testadas têm HPV e 17% das pessoas afetadas pelos OSCCs. Esta distinção é ainda maior quando passamos para as áreas da América do Norte^{27,36}, Japão²⁴ e Sul da Europa^{14,16} com 6%, 7,5% e menos de 1% dos doentes com OSCCs positivos para o HPV, respetivamente. No caso da Ásia Central, e mais especificamente da Índia, é interessante observar que os hábitos alimentares dos homens, tais como o consumo de *paan massala* (tipo de tabaco de mastigar típico indiano), estão significativamente associados à presença de HPV²⁰. No entanto, deve ter-se em conta que todos os artigos aqui estudados não utilizam necessariamente os mesmos instrumentos de deteção de vírus nem necessariamente os mesmos marcadores, o que também poderia modificar ligeiramente os resultados em relação uns aos outros, como explicado no início da discussão.

Após comparações das áreas geográficas relativamente aos casos de HPV associados ao HNSCC, é possível analisar as variações nesta associação em função da idade dos indivíduos envolvidos. Foi aqui selecionado um documento para tentar responder a esta pergunta. Com efeito, compara um grupo de controlo cuja idade média dos participantes é superior a 50 anos com o grupo de interesse para nós, o das pessoas com menos de 40 anos de idade. Verificou-se aqui que no grupo de controlo de 67 pessoas apenas 10% contraíram HPV, enquanto na faixa etária inferior a 40 anos o vírus está presente em 32% das 47 pessoas.²⁸ Esta diferença pode ser explicada pela mudança de mentalidade em temas como hábitos alimentares, o estilo de vida e a mudança de práticas sexuais que têm impacto na coinfeção deste vírus.

Um dos nossos outros artigos estudados é uma pesquisa numa base de dados de 3680 pacientes de 29 países¹⁰: independentemente do país envolvido, este estudo segue os mesmos protocolos de rastreio para cada amostra de carcinoma da cabeça e do pescoço. Um total de

12,2% de HNSCC testou positivos para o HPV, incluindo entre 18,5% e 22,4% para as OPSCC, com uma percentagem muito inferior para os OSCC (4,4%) e carcinomas laríngeos (3,5%), por exemplo. Todavia, os investigadores consideram que subestimaram o impacto do HPV no HNSCC e dos restantes carcinomas da cabeça e do pescoço no presente estudo. De facto, parece ser assim em muitos estudos sobre o assunto. Colocam-se então várias questões: somos hoje capazes de medir realmente o impacto do HPV nos carcinomas orais?

Embora a progressão natural da infeção oral ainda não esteja bem compreendida, já se sabe que o HPV nem sempre se manifesta no HNSCC e que o cancro é uma das diferentes reações do HPV³⁰. Por conseguinte, resulta evidente da investigação que o HPV não atua necessariamente sozinho e que existem fatores de risco que podem influenciar e promover o desenvolvimento da infeção. Por conseguinte, o período de tempo entre a infeção por HPV e o desenvolvimento do cancro ainda não é bem conhecido, embora algumas investigações sugiram que deverá ser de 10 anos.³⁷

Estas variações nas coinfeções variam, portanto, em função das populações, dos estilos de vida e da idade, o que explica o facto de algumas pessoas estarem em maior risco de contrair carcinoma oral devido à infeção pelo HPV.

Pelo que constatamos e vimos aqui, a percentagem de correlação entre o HPV e o aparecimento de carcinomas orais parece certamente estar subestimada e, sobretudo, a aumentar fortemente de acordo com as áreas geográficas. Com efeito, a subestimação e o desconhecimento do impacto real do HPV no cancro oral tem um impacto na saúde pública. É por esta razão que muitos investigadores incentivam a prosseguir a investigação na matéria, a fim de poderem tentar evitar o aumento da taxa de carcinomas e, assim, serem informados sobre a necessidade de serem vacinados contra o HPV, a fim de evitar e reduzir o número de HNSCC e, por conseguinte, de OSCC.

5-CONCLUSÃO:

Este estudo destacou a forte necessidade de continuar a observar e medir o impacto do HPV na HNSCC. Foi observado neste estudo que o impacto do HPV não é o mesmo em função das diferentes áreas estudadas; de facto, o HPV está mais presente nos OPSCC do que nos OSCC e na 3ª posição encontramos os carcinomas da laringe.

Este trabalho mostra o impacto do HPV em diferentes áreas geográficas do mundo e que ele pode ter uma importância muito diferente num ou noutro país. De facto, o efeito desta associação, embora comece a ser compreendido e aceite, tende ainda a ter a sua parte de mistério e subestimação. Por conseguinte, é muito importante continuar a fazer estudos sobre o assunto, especialmente porque se verificou que seria necessário nada menos do que uma década para se poder ver realmente o efeito do HPV no aparecimento dos HNSCC sobre um paciente. Além disso, seria necessário determinar a técnica mais eficaz para detetar a presença de HPV em carcinomas e tentar aplicá-la a toda a investigação, a fim de evitar enviesamentos devido às diferentes especificidades e sensibilidades das técnicas.

Isto também pode ser apoiado pelo facto de a população mais jovem tender a ter um maior fator de coinfeção entre HPV e HNSCC devido à mudança e evolução do seu estilo de vida em comparação com outras gerações.

Terminaremos esta conclusão recordando a importância fundamental das vacinas para este vírus, particularmente em zonas de alto risco como a "Ásia Central". De facto, tem-se observado que muitas infeções por HPV e, portanto, por HNSCC, podem ser evitadas com uma maior utilização de vacinas e, assim, salvar muitas vidas.

REFERENCIAS:

1. Cardesa A, Nadal A. Carcinoma of the head and neck in the HPV era. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat.* 2011;20(3):161-173.
2. Zil-e-Rubab, Baig S, Zaman U, Lucky MH. Human papilloma virus 16/18: Fabricator of trouble in oral squamous cell carcinoma. *Int J Infect Dis.* 2018;69:115-119.
3. Swanson MS, Kokot N, Sinha UK. The role of HPV in head and neck cancer stem cell formation and tumorigenesis. *Cancers (Basel).* 2016;8(2).
4. Syrjänen K. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg.* 1983;12(6):418-424
5. Syrjänen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann Oncol.* 2010;21(SUPPL. 7):243-245.
6. Sritippho T, Chotjumlong P, Iamaroon A. Roles of human papillomaviruses and p16 in oral cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16(15):6193-6200.
7. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, et al. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin Cancer Res.* 2010;16(4):1226-1235.
8. Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(1):9-22.
9. Pinidis P, Tsikouras P, Iatrakis G, et al. Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis. *Maedica (Buchar).* 2016;11(1):48-54.
10. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(6):1-12.
11. Molden T, Kraus I, Skomedal H, Nordstrøm T, Karlsen F. PreTect™ HPV-Proofer: Real-time detection and typing of E6/E7 mRNA from carcinogenic human papillomaviruses. *J Virol Methods.* 2007;142(1-2):204-212.
12. Molden T, Kraus I, Karlsen F, Skomedal H, Hagmar B. Human papillomavirus E6/E7 mRNA expression in women younger than 30 years of age. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):95-100.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

13. Molden T, Kraus I, Karlsen F, Skomedal H, Nygård JF, Hagmar B. Comparison of human papillomavirus messenger RNA and DNA detection: A cross-sectional study of 4,136 women >30 years of age with a 2-year follow-up of high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):367-372.
14. Kroupis C, Vourlidis N. Human papilloma virus (HPV) molecular diagnostics. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(11):1783-1799.
15. Rodríguez-Santamarta T, Rodrigo JP, García-Pedrero JM, et al. Prevalence of human papillomavirus in oral squamous cell carcinomas in northern Spain. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2016;273(12):4549-4559.
16. Baboci L, Holzinger D, Boscolo-Rizzo P, et al. Low prevalence of HPV-driven head and neck squamous cell carcinoma in North-East Italy. *Papillomavirus Res.* 2016;2:133-140.
17. Vidal Loustau AC, Dulguerov N, Curvoisier D, McKee T, Lombardi T. Low prevalence of HPV-induced oral squamous cell carcinoma in Geneva, Switzerland. *Oral Dis.* 2019;25(5):1283-1290.
18. Reyes M, Rojas-Alcayaga G, Pennacchiotti G, et al. Human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinomas from Chilean patients. *Exp Mol Pathol.* 2015;99(1):95-99.
19. Quintero K, Giraldo GA, Uribe ML, et al. Genótipos de vírus de papiloma humano em carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço na Colômbia. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(3):375-381.
20. Singh V, Husain N, Akhtar N, et al. Do human papilloma viruses play any role in oral squamous cell carcinoma in North Indians. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16(16):7077-7084.
21. Shaikh MH, Khan AI, Sadat A, et al. Prevalence and types of high-risk human papillomaviruses in head and neck cancers from Bangladesh. *BMC Cancer.* 2017;17(1):1-11.
22. Adnan Ali SM, Awan MS, Atif S, Ali N, Mirza Y. Correlation of human papillomavirus infection and clinical parameters with five-year survival in oral squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol.* 2018;132(7):628-635.
23. Wang F, Zhang H, Xue Y, et al. A systematic investigation of the association between HPV and the clinicopathological parameters and prognosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Cancer Med.* 2017;6(5):910-917.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

24. Kouketsu A, Sato I, Abe S, et al. Detection of human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinoma: a cohort study of Japanese patients. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(8):565-572.
25. Qatouseh LA, Sabri I, Alkhatib I, Atwa E, Arafat T. Detection of high-risk human papillomavirus genotypes 16 and 18 in head and neck squamous cell carcinomas in Jordan. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2017;18(5):1337-1341.
26. Emmett S, Jenkins G, Boros S, Whiteman DC, Panizza B, Antonsson A. Low prevalence of human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinoma in Queensland, Australia. *ANZ J Surg.* 2017;87(9):714-719.
27. Zafereo ME, Xu L, Dahlstrom KR, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity often overexpresses p16 but is rarely driven by human papillomavirus. *Oral Oncol.* 2016;56:47-53.
28. Kaminagakura E, Villa LL, Andreoli MA, et al. High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. *Int J Cancer.* 2012;130(8):1726-1732.
29. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(6):622-635.
30. Rettig EM, Fakhry C, Nathan CAO. To kiss or not to kiss in the era of the human papillomavirus – associated head and neck cancer “epidemic”? *Laryngoscope.* 2019;129(1):4-5.
31. Rettig EM, D’Souza G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):379-396.
32. Hallikeri K, Burde K, Anehosur V, Kulkarni BB, Hiremath S V. P53 polymorphism and association of human papillomavirus in oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma: A case-control study. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(1):97-103.
33. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1319-1331.
34. Kulkarni SS, Kulkarni SS, Vastrad PP, et al. Prevalence and distribution of high risk human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in carcinoma of cervix, saliva of patients



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

with oral squamous cell carcinoma and in the general population in Karnataka, India.

Asian Pacific J Cancer Prev. 2011;12(3):645-648.

35. Bandhary SK, Shetty V, Saldanha M, et al. Detection of human papilloma virus and risk factors among patients with head and neck squamous cell carcinoma attending a tertiary referral centre in South India. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2018;19(5):1325-1330.
36. Dang J, Feng Q. HPV16 infection in oral cavity and oropharyngeal cancer patients. *J Oral Sci.* 2016;58(2):265-269.
37. Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, et al. Evaluation of Human Papillomavirus Antibodies and Risk of Subsequent Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(21):2708-2715.