



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**CURSO DE ODONTOLOGIA**

Lívia Xavier da Silva Teles

**O PAPEL DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO NA CARCINOGENESE**  
**BUCAL: revisão integrativa de literatura**

RECIFE

2022

Lívia Xavier da Silva Teles

**O PAPEL DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO NA CARCINOGENESE  
BUCAL: revisão integrativa de literatura**

Trabalho apresentado à Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Orientador(a): Prof.(a) Dr.(a) Elaine Judite de Amorim Carvalho.

Co-orientador(a): Especialista Augusto Cesar Pereira de Oliveira.

RECIFE

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Xavier da Silva Teles, Livia .

O papel do papilomavírus humano na carcinogênese bucal: revisão integrativa de literatura / Livia Xavier da Silva Teles. - Recife, 2022. 28, tab.

Orientador(a): Elaine Judite de Amorim Carvalho.

Coorientador(a): Augusto Cesar Pereira de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Odontologia - Bacharelado, 2022.

Inclui referências, anexos.

1. Papilomavírus Humano. 2. Carcinogênese oral . 3. Fatores de risco . I. Amorim Carvalho., Elaine Judite de. (Orientação). II. Pereira de Oliveira., Augusto Cesar . (Coorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)

Lívia Xavier da Silva Teles

**O PAPEL DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO NA CARCINOGENESE  
BUCAL: revisão integrativa de literatura**

Trabalho apresentado à Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

**Aprovada em: 19/09/2022**

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Elaine Judite de Amorim Carvalho/  
UFPE**

---

**Jurema Lisboa/  
UFPE**

---

**Alessandra Carvalho/  
UFPE**

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a DEUS pela minha família, pela minha saúde, pela oportunidade de cursar Odontologia na Universidade Federal de Pernambuco. Segundo quero agradecer a minha família, meu pai Osvaldo Argemiro da Silva, minha mãe Maria Suely Xavier Teles e meu irmão Osvaldo Argemiro da Silva Filho, meu muitíssimo obrigada por não medirem esforços para hoje eu estar aqui vencendo mais essa etapa, sem vocês esse sonho seria impossível. Obrigada pai e mãe por me proporcionarem educação de berço desde cedo, e nos ensinando que só seríamos alguém na vida através dos estudos, obrigada por nunca medirem esforços para nossa educação. Gostaria de agradecer também a Diego Medeiros e Sayane Medeiros por todo apoio durante essa jornada, levo vocês no meu coração, obrigada por cada conselho, por cada direcionamento.

Quero dedicar esse trabalho também, a minha estrela mais linda do céu, minha amiga, meu braço de apoio na faculdade, Fernanda Grazielle Magnata Sales *in memoriam*, amiga eu só tenho a te agradecer por todo esse tempo que vivemos juntas, por cada palavra de apoio, por acreditar em mim quando eu já não tinha forças devido exaustão da faculdade, obrigada por me ensinar a ser uma pessoa melhor, obrigada por me ensinar a gostar de doguinhos, obrigada por você ter existido na minha vida, sempre te levarei no meu coração, te amo.

Amigos são irmãos que a vida nos dá oportunidade de escolhermos, e eu tenho os melhores, meu muitíssimo obrigada por vocês estarem comigo em todos os momentos da minha vida, nos momentos de alegria, de tristeza, de euforia, vocês tornam minha caminhada bem mais leve, sou grata a Deus por ter colocado cada um em minha vida. Obrigada por terem me aturado nesse TCC, realmente não foi fácil para ninguém, acabou sobrando estresse pra todo mundo, mas aqui quero registrar o quanto amo vocês, Altemiza Dias, Laura Carvalho, Maira Letícia, Cícero Luiz, Walber Henrique.

Durante a faculdade também conheci pessoas que foram cruciais para que hoje eu pudesse estar concluindo essa etapa, pessoas maravilhosas, que tornaram a caminhada menos árdua e os dias cinzentos mais coloridos, Nayse Costa, Pollyana Santos, Cynthia Angélica, Júlia Santos, Anderson Abreu, José Fernando, Rogélio Braga, Hellen Castrp e

Raquel Moura e tantos outros, muito muitíssimo obrigada por não soltar a mão de ninguém.

Gostaria de agradecer também a minha maravilhosa orientadora Elaine Carvalho por toda a paciência, disponibilidade e contribuição para que esse trabalho ficasse pronto, tenho muita admiração pela sua dedicação e competência, a senhora merece todo o sucesso do mundo, ao meu co-orientador Augusto César por toda colaboração e também a minha preceptora de estágio Polyana Alcântara, a qual, apesar de pouco tempo, vem contribuindo de forma significativa para meu futuro profissional, só tenho a agradecer pela oportunidade e confiança depositada em mim.

Agradeço a todos, inclusive aos que não citei de forma direta o nome, mas contribuíram de alguma forma para minha evolução, tanto profissional, quanto pessoal.

“O sertanejo é, antes de tudo, um forte”. (CUNHA, 2003, p. 66).

## RESUMO

O Carcinoma Epidermóide Oral (CEC) é uma neoplasia epitelial comum, associada a fatores de risco como o tabagismo, alcoolismo e radiação solar para o CEC de lábio inferior. No entanto, se faz necessário investigar o papel que outros fatores podem desempenhar na carcinogênese oral. Este estudo tem como objetivo revisar a literatura no intuito de analisar se o Vírus do Papiloma Humano (HPV) realmente está associado ao desenvolvimento do câncer de boca. Foram utilizados os descritores: "Mouth Neoplasms"; "Risk Factors"; "Mouth", "Human Papillomavirus", "Oral Squamous Cell Carcinoma" pelo operador booleano "AND" nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar, com critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na metodologia. Um total de 19 artigos foram considerados nesta pesquisa, dos quais se pode inferir que o papel do HPV no desenvolvimento do CEC continua controverso devido à falta de padronização metodológica utilizada nos estudos de pesquisa de identificação do vírus e a utilização de técnicas pouco sensíveis.

**Palavras-chave:** mouth neoplasms; risk factors; mouth; human papillomavirus; oral Squamous Cell Carcinoma.

## ABSTRACT

Oral Epidermoid Carcinoma (OSCC) is a common epithelial neoplasm, associated with risk factors such as smoking, alcoholism and solar radiation for SCC of the lower lip. However, it is necessary to investigate the role that other factors may play in oral carcinogenesis. This study aims to review the literature in order to analyze whether the Human Papilloma Virus (HPV) is really associated with the development of oral cancer. The descriptors "Mouth Neoplasms", "Risk Factors", "Mouth", "Human Papillomavirus", "Oral Squamous Cell Carcinoma" were used by the Boolean operator "AND" in the PubMed, SciELO and Google Scholar databases, with the inclusion and exclusion criteria established in the methodology. A total of 19 articles were considered in this research, from which it can be inferred that the role of HPV in the development of SCC remains controversial due to the lack of methodological standardization used in research studies of virus identification and the use of poorly sensitive techniques.

**Keywords:** mouth neoplasms; risk factors; mouth; human papillomavirus; oral Squamous Cell Carcinoma.

## TABELAS

Tabela I - Distribuição dos artigos segundo autores, ano, metodologia, objetivos, resultados e conclusão .....	15
Tabela II - Distribuição dos artigos por metodologia proposta .....	18

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CEC	Carcinoma Epidermóide Oral
HPV	Papiloma Vírus Humano
PCR.	Reação em Cadeia da Polimerase
HIS	Hibridização In Situ
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	13
2. DESENVOLVIMENTO .....	14
3. CONCLUSÃO .....	22
4. REFERÊNCIAS .....	23
5. ANEXOS .....	21

## 1. INTRODUÇÃO

O Papilomavírus humano (HPV), pertence ao gênero Papillomavirus da família Papovaviridae, há mais de duzentos tipos de HPV. Sua principal forma de transmissão se dá por meio da atividade sexual. Trata-se da Infecção Sexualmente Transmissível (IST) de maior transmissibilidade, superior a das infecções pelo herpes genital e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O risco geral estimado para a exposição à infecção pelo HPV é de 15% a 25% a cada nova parceria sexual.<sup>1</sup>

O câncer é caracterizado pelo crescimento desordenado do número de células, em consequência do descontrole da divisão celular e posterior invasão de tecidos e órgãos podendo, desta maneira, espalhar-se para outras partes do corpo.

Dessa forma, o risco oncogênico do vírus está diretamente relacionado ao comportamento de seu genoma no núcleo da célula hospedeira. HPVs de baixo risco oncogênico tendem a manter o seu DNA íntegro, circular e epissomal, diferente dos HPVs de alto risco oncogênico, cujas fitas de DNA circular se abrem, sofrem deleções e se integram ao genoma da célula hospedeira.<sup>2</sup>

É importante ressaltar que o câncer de boca engloba um conjunto de neoplasias que acometem a cavidade bucal em suas mais variadas etiologias e aspectos histopatológicos, estando entre os dez tipos de neoplasias malignas mais frequentes na população brasileira. As taxas de incidência e mortalidade são preocupantes, estando entre as mais elevadas do mundo, com o carcinoma espinocelular (CE) correspondendo de 90% a 95% dos casos de câncer de boca.<sup>3</sup>

Segundo Poelman<sup>4</sup> observou-se que o tabaco, álcool, a má higiene oral e a genética permanecem como fatores de risco importantes na evolução global da carcinogênese oral, do mesmo modo que os vírus vêm sendo amplamente estudados no tocante a possíveis agentes carcinogênicos.

É válido salientar que o conhecimento da história natural da infecção pelo HPV, fatores de risco, manifestações clínicas e estratégias preventivas como também terapêuticas, constituem um pré-requisito indispensável para atuação do cirurgião-dentista, que está cada vez mais envolvido no manejo do paciente em risco de infecção ou com manifestações clínicas da infecção.<sup>5</sup>

## 2. DESENVOLVIMENTO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre o papel do HPV na carcinogênese oral. A questão norteadora adotada para este estudo foi: O HPV realmente está associado ao desenvolvimento do câncer de boca? Para a seleção dos artigos foram usadas as palavras-chave: Mouth Neoplasms; Risk Factors; Mouth, Human Papillomavirus, Oral Squamous Cell Carcinoma nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar. Os estudos incluídos na presente revisão integrativa obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: idioma de publicação português, inglês ou espanhol; período de publicação compreendido entre os anos de 2012 e 2022. Foram excluídos estudos cuja temática não se relaciona especificamente à carcinogênese oral, a coleta dos dados foi realizada por duas pesquisadoras e confrontadas posteriormente. Os dados relativos aos estudos foram sintetizados na forma de um quadro, contendo: autores, ano de publicação, metodologia, objetivo, resultados e conclusões, com a finalidade de proporcionar uma análise comparativa. A análise dos dados desenvolveu-se de forma descritiva, procedendo-se à categorização dos dados extraídos dos estudos selecionados em grupos temáticos, a partir da identificação de variáveis de interesse e conceitos-chave, conforme proposto em literatura específica acerca de revisão integrativa de literatura.

A partir das buscas realizadas nas bases de dados, foi encontrado um total de 241 artigos (Pubmed:42, Scielo: 11, Google Scholar: 188). Após empregados os critérios de exclusão, o total de artigos foi de 19 artigos, os quais se encontram sumarizados no Quadro 1.

**Tabela I: Distribuição dos artigos por autores, ano de publicação, metodologia, resultados e conclusões.**

<b>Autores e ano</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusões</b>
CHEN. et al., (2012)	Explicar o papel do HPV no CEC oral.	Pesquisa: hibridização in situ para HPV e imuno-histoquímica de p16(INK4A) e p53. N=65	24 pacientes foram positivos para HPV pela hibridização in situ e 14 foram positivos para p16(INK4A).	A infecção por HPV desenvolve um papel único no CEC oral, como também pode estar associado a um melhor resultado com maior sobrevida.
GOOT- HEAH. et al., (2012)	Investigar a carga viral do DNA do HPV18 em CEC oral.	Pesquisa: PCR de DNA de HPV. N=30	De 30 pacientes examinados, apenas 1(3,3%) foi considerado positivo para HPV18.	O HPV18 pode não ser importante no grupo de pacientes com CEC oral.
GAN, GUO, FAN, (2014).	Pesquisar a prevalência da infecção do HPV em CEC oral.	Pesquisa: Extração de DNA e PCR. N=200	A prevalência de HPV no grupo de CEC oral foi maior do que no do grupo controle. HPV 16 e 18 foram os principais tipos detectados.	A infecção pelo HPV foi independentemente associada ao CEC oral.
KANSY, THIELE, FREIER, (2014).	Estudar o papel dos tipos de HPV de alto risco na iniciação e progressão do CEC oral.	Revisão sistemática da literatura atual. N= 527	Houve uma prevalência geral de HPV de 30,1% em CEC oral. Os subtipos mais frequentemente identificados foram HPV-16 e HPV-18 (25,4 e 18,1%, respectivamente).	A infecção por HPV pode não ser a causa da CEC oral em um número significativo,
KRUGER. et al.,(2014)	Investigar o papel do HPV na carcinogênese oral.	Pesquisa: DNA-PCR e imunocoloração da proteína p16. N= 88	A prevalência de CEC oral HPV-positivos foi de cerca de 6%. Em 3 pacientes foram encontrados os subtipos de HPV 16/18.	O HPV pode não vir a desempenhar um papel de tanta relevância para a carcinogênese oral.
MONTENEGRO, VELOSO, CUNHA, (2014).	Avaliar a ação carcinogênica do vírus HPV na cavidade oral.	Revisão de literatura integrativa. N= 81	O HPV é um fator carcinogênico e co-carcinogênico para o desenvolvimento do CEC oral.	O HPV tem sido atribuído como fator de risco para desenvolvimento do CEC oral.

WONG. et al., (2014)	Detectar soropositividade do HPV em pacientes com CEC oral.	Pesquisa: . HPVELISA.N= 100.	Um achado significativo foi encontrado entre a soropositividade do HPV16 e aumento do risco de CEC em homens.	Há uma possível associação HPV 16 no subgrupo de pacientes com CEC.
SINGH. et al., (2015)	Analisar a frequência do HPV nos casos de CEC oral.	Pesquisa: PCR em tempo real em biópsia de CEC e confirmado por PCR N=250	HPV confirmado em 23/250 (9,2%), dos quais 30,4% tiveram infecção pelo HPV 16, 17,4% foram positivos para o HPV 18 e 26,1% tiveram coinfeções.	A frequência de HPV observado no estudo com relação aos casos de CEC oral é baixa. A maioria dos casos está associada ao hábito de fumar.
KERISHNAN. et al., (2016)	Associar o CEC oral e HPV 16.	Pesquisa:Análises sorológicas de HPV + Detecção de HPV usando nested-PCR  N = 206.	Os anticorpos IgG e IgM do HPV16 podem representar um fator de risco em pacientes com CEC oral. Os achados também indicam que pacientes que já foram expostos anteriormente ao HPV estão em maior risco em desenvolver o CEC oral.	A infecção pelo HPV16 é provável estar envolvida no desenvolvimento do CEC oral.
LAPRISE. et al., (2016)	Examinar a associação do HPV e o câncer bucal.	Pesquisa:Coleta de amostras de células orais + Detecção e genotipagem de DNA de HPV N=721	O DNA do HPV não foi encontrado em nenhum dos casos.	O Câncer oral não tem nenhuma relação com HPV.
SIMONATO. et al., (2016)	Investigar a prevalência de infecção por HPV na CEC oral.	Pesquisa: (PCR)-DNA. N=35	Nenhum caso de CEC do assoalho da boca apresentou amplificação do DNA do HPV.	Não foi encontrada correlação entre a infecção pelo HPV e a carcinogênese do assoalho da boca.
FERREIRA, (2017).	Comparar a prevalência do HPV-16, entre amostras de tecido fresco.	Pesquisa: PCR a partir da extração de DNA. N= 27.	Todas as amostras foram negativas para o HPV-16.	A ausência do HPV-16 nas amostras de CEC bucal indica que esta infecção não é comum e não representa um fator de risco importante na carcinogênese oral.
SANTOS, (2017).	Considerar a prevalência do HPV em amostras de tecidos frescos com CEC Oral.	Pesquisa: PCR em amostras de tecido fresco. N=36	O DNA do HPV não foi encontrado em nenhum dos casos das amostras, dos tecidos dos pacientes com CEC Oral.	A ausência do HPV observada no estudo leva a crer que este não é um fator de risco prevalente nos CEC.

TORRE. et al., (2018)	Evidenciar a relação do HPV positivo E HPV negativo em pacientes com CEC oral.	Pesquisa: Uma amostra de esfregaço foi coletada de cada indivíduo para verificar o status individual de HPV oral. N= 106	Constatou-se que cerca de 35,8% dos pacientes foram testados positivos para HPV na cavidade oral.	As infecções causadas pelo HPV podem influenciar o decorrer do CEC oral. Além de que foi observado que a junção HPV de alto risco + consumo de álcool corroboram para o início precoce de câncer.
ARCHILLA, MOSQUERA, (2019).	Descrever os aspectos diferenciais em pacientes HPV-positivos.HPV-negativas na carcinogênese oral.	Revisão de literatura integrativa. N=29	37,4% dos cânceres orais infectados pelo HPV . Tumores orais positivos para HPV apareceram em pacientes do sexo masculino, com tamanho de tumores menores, um maior envolvimento linfonodal, além de um estágio tumoral mais alto. Observou-se também nesses casos uma superexpressão da proteína P16.	Os CEC, os quais são infectados pelo HPV, apresentam características diferentes aos tumores não infectados.
RODRIGUEZ-ARCHILLA, STUARDO-PARADA. (2019)	Observar a influência do papilomavírus humano na carcinogênese oral.	Revisão de literatura sistemática com metanálise. N=18	Média de detecção do HPV em 37,1% dos pacientes. Fatores como sexo, idade, consumo de álcool, tabaco, tamanho do tumor e metástase linfonodal não tem relação nos cânceres orais infectados pelo HPV.	Pacientes com CEC oral, apresentam com frequência HPV, principalmente de alto risco.
BOZIC. et al., (2020)	Determinar os principais fatores de risco em pacientes com tumores em cavidade oral na Sérvia.	Pesquisa: biópsia + hibridização in situ N=63	Genótipos do HPV de alto risco encontrados apenas em pacientes com lesões malignas, principalmente nas regiões de amígdalas e câncer de base de língua.	Há uma associação significativa do HPV de alto risco como fator de risco para CEC de cavidade oral.
AGHAEIPOUR. et al., (2021)	Encontrar o predomínio de HPV nas lesões orais.	Revisão sistemática e meta-análise. N=29	A prevalência do HPV foi de 31% no CEC.	Devido a prevalência do HPV ser bastante alta, aconselha-se uma atenção maior voltada para a vacinação e tratamento para o HPV.

MELO. et al., (2021)	Examinar a relação entre a infecção pelo HPV e o CEC oral.	Revisão de literatura sistemática. N= 626	17 pacientes foram positivos para HPV/mRNA, sendo os subtipos 16 e 18 detectados com maior frequência. 9 dos pacientes com CEC oral positivaram para HPV/mRNA ocorreram na língua.	Não foi possível avaliar se a infecção pelo HPV estava associada ao CEC oral porque nenhum dos estudos incluídos era longitudinal e cruzado.
----------------------	--	--	--	--

Estudar o papel do HPV na carcinogênese oral foi objetivo encontrado em todos os artigos analisados <sup>6-18,21-23</sup>, conforme o propósito do trabalho.

Para tanto, as metodologias empregadas nos trabalhos selecionados foram variadas. A maioria dos estudos foram de pesquisa 13 (68,4%) contra 6 (31,57%) trabalhos de revisão de literatura. Os trabalhos de pesquisa envolveram técnicas tais como PCR em DNA do HPV: 9 (47,36%); hibridização *in situ* + imuno-histoquímica: 1(5,26%); Elisa: 1(5,26%); Sorologia IgG e IgM específicas para HPV: 1(5,26%) e hibridização *in situ*: 1(5,26%). Os trabalhos de revisão de literatura consistiram de 4 revisões sistemáticas com metanálise (21,05%) e 1 revisão integrativa (5,26%), conforme pode ser observado no Quadro 2

**Tabela 2: Distribuição dos artigos por metodologia proposta**

PCR/DNA HPV	HIBRIDIZAÇÃO <i>IN SITU</i> + IMUNO-HISTOQUÍMICA	ELISA	SOROLOGIA	HIBRIDIZAÇÃO <i>IN SITU</i>	REVISÃO SISTEMÁTICA	REVISÃO INTEGRATIVA
GOOT- HEAH. et al., (2012)	CHEN. et al., (2012)	WONG. et al., (2014)	KERISHNAN . et al., (2016)	BOZIC. et al., (2020)	KANSY, THIELE, FREIER, (2014).	MONTENEGRO, VELOSO, CUNHA, (2014).
GAN, GUO, FAN, (2014).					RODRIGUEZ-ARCHILLA, STUARDO-PARADA. (2019)	ARCHILLA, MOSQUERA, (2019).
KRUGER. et al., (2014)					AGHAEIPOUR. et al., (2021)	
SINGH. et al., (2015)					MELO. et al., (2021)	

LAPRISE. et al.,  
(2016)

SIMONATO. et  
al., (2016)

TORRE. et al.,  
(2018)

FERREIRA,  
(2017).

SANTOS,  
(2017).

O exame PCR significa Polymerase Chain Reaction ou reação em cadeia da polimerase. Também chamado de teste molecular, ele tem a função de detectar o material genético de um patógeno, a exemplo do HPV, a partir do DNA do paciente. A amostra pode ser colhida de várias formas, a partir do tecido fresco de uma lesão biopsiada ou por esfregaços de uma lesão suspeita ativa. O material colhido é processado por técnicas moleculares. Apesar de apresentar muitas vantagens como rapidez e sensibilidade, este método é propenso a erros e pode levar a mutações no fragmento que é gerado.<sup>24</sup>

Nos estudos de pesquisa os quais foram utilizados o método da PCR para a pesquisa da presença do HPV nas lesões (9), houve associação significativa da presença do vírus com o desenvolvimento do CEC oral em (2) estudos.<sup>11, 22</sup>. Por outro lado, na maioria das pesquisas selecionadas com esta metodologia (7) não foi possível estabelecer nenhuma relação de causa e efeito entre o HPV em CEC oral.<sup>12, 15, 16, 19, 21, 20, 10</sup>

Ferreira<sup>10</sup> em seu estudo com 27 pacientes com diagnóstico de CEC oral, chegou a conclusão que o HPV-16 não foi prevalente nem representou um fator de risco relevante para desenvolvimento do CEC oral<sup>12</sup> por meios das técnicas de extração de DNA e PCR em 200 pacientes com CEC oral, detectou HPV-16 em 39 de deles e HPV-18 em 15 casos. Nenhum outro tipo de HPV foi encontrado neste estudo. Logo, segundo estes autores, a infecção causada pelo HPV pode ser associada de forma independente ao CEC oral.

Em 4 artigos, a metodologia empregada foi a Revisão Sistemática da Literatura.

Este estudo baseia-se em uma pergunta clara e objetiva, buscando um planejamento de pesquisa, com critério de inclusão e exclusão dos artigos de modo bem definido. O seu planejamento deve ser de forma metódica, clara e passível de reprodução.

Na revisão sistemática realizada por Aghaeipour<sup>6</sup>, o qual foram analisados e elegíveis 29 artigos, observou-se que a prevalência geral de HPV nas lesões orais foi de 21%, no CEC oral a prevalência chegou a ser de 31%. Os autores também enfatizaram que existe diferença entre a prevalência do HPV de acordo com a área geográfica e localização intra oral. As lesões gengivais e de palato duro tiveram prevalência de 21% cada. A menor prevalência foi para lesões na língua com 15%. No mesmo estudo, os autores enfatizam ainda a importância da vacinação e tratamento da infecção por HPV.

De acordo com Rodriguez-Archilla<sup>7</sup>, foi observado que 37,4% dos cânceres orais eram infectados pelo HPV. No seu estudo de revisão sistemática também foi possível analisar uma certa prevalência para tumores positivos para HPV em pacientes do sexo masculino, como também uma superexpressão da proteína P16 nestes tumores.

Em contrapartida na metanálise realizada por Melo<sup>17</sup> 17 pacientes foram positivos para HPV/mRNA, sendo os subtipos 16 e 18 detectados com maior frequência, entretanto não foi possível avaliar se a infecção pelo HPV estava associada ao CEC oral pois nenhum dos estudos incluídos era longitudinal e cruzado. No estudo de Kansy, Thiele, Freier<sup>13</sup>, houve uma prevalência geral de HPV de 30,1% em CEC oral, tendo também os subtipos mais frequentemente HPV-16 e HPV-18, mas segundo os autores a infecção por HPV pode não ser a causa da CEC oral em um número significativo.

Diferente da revisão sistemática, a revisão integrativa é um método que tem como objetivo condensar os resultados obtidos em uma pesquisa sobre o tema de forma sistemática, estruturada e ampla, proporcionando uma compreensão mais completa do tema discutido. Ercole, Melo, Alcoforado<sup>26</sup>. Nos Estudos realizados por Archilla, Mosquera<sup>7</sup> e Montenegro, Veloso, Cunha<sup>18</sup>, os quais utilizaram esta metodologia, ficou explícito que o HPV é considerado um fator de risco para o desenvolvimento do CEC oral, como também pacientes com CEC oral, apresentam com frequência HPV, principalmente de alto risco.

Bozic<sup>8</sup> por meio da HIS, observou que os genótipos de alto risco 16 e 18 parecem ser os vírus de maior relevância para carcinogênese podendo ser encontrados em lesões pré-malignas e malignas da cavidade oral em até 80% dos casos, evidenciando que há

uma significativa relação entre o HPV de alto risco para CEC de cavidade oral. Chen<sup>9</sup> cita em seu estudo que o CEC oral tem relação direta com a infecção pelo vírus HPV, além de poder também estar associado a um melhor prognóstico com maior sobrevida.

A técnica ELISA é bastante aplicada, oferece a detecção específica de uma ampla variedade de analitos alvos em diferentes tipos de amostras. Apesar das suas muitas vantagens, essa técnica possui algumas limitações como procedimento de ensaio tedioso, e nível insuficiente de sensibilidade no bio-reconhecimento de entidades biomoleculares desafiadoras, como microRNAs.<sup>27</sup> Na pesquisa a qual foi utilizado este método (1) foi analisado que em n=100, 30% dos pacientes com CEC oral eram HPV 16 soropositivo, como também foi possível inferir um aumento de risco de CEC oral em homens.<sup>23</sup>

A determinação do HPV através de testes sorológicos ainda não é uma prática de rotina em grande parte dos laboratórios. Esta técnica possui uma baixa sensibilidade e especificidade, além da falta de reagentes disponíveis para estudar de forma crítica a resposta imune conformacional do vírion.<sup>28</sup> No estudo realizado por Kerishnan<sup>14</sup> o qual utilizou esta técnica foi possível inferir que os anticorpos IgG e IgM do HPV16 podem representar um fator de risco em pacientes com CEC oral, além que os achados indicam que pacientes que já foram expostos anteriormente ao HPV estão em maior risco em desenvolver o CEC oral.

### 3. CONCLUSÃO

O CEC oral é uma neoplasia maligna de acometimento mundial. Vários fatores de risco contribuem para o surgimento desse tumor. Estudos recentes têm-se voltado principalmente para entender a relação do HPV com a carcinogênese oral, principalmente por observar o desenvolvimento da carcinogênese oral em pacientes não fumantes, sendo crucial entender a relação dos fatores externos como por exemplo, o vírus. O papel do HPV no desenvolvimento das lesões orais continua controverso devido à falta de padronização metodológica utilizada nos estudos de pesquisa e a utilização de técnicas pouco sensíveis.

## REFERÊNCIAS

1. Rocha WM. Estudo da etiologia do câncer genital masculino: prevalência do papilomavírus humano (HPV), vírus Epstein-barr (EBV) e poliomavírus de células Merkel (MCPYV). 2019. [Acesso em: 20 abr 2022]. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/13334> >.
2. Campos Ferraz L; Santos AB; Discacciati MG. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. [Acesso em: 20 abr 2022] Disponível em: [http://repositorio.unip.br/wpcontent/uploads/2020/12/V30\\_n2\\_2012\\_p107-111.pdf](http://repositorio.unip.br/wpcontent/uploads/2020/12/V30_n2_2012_p107-111.pdf) >.
3. Gupta S; Gupta S. Role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: A review of the literature. Indian journal of dentistry, v. 6, n. 2, p. 91, 2015. [Acesso em: 20 abr 2022] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455162/>>.
4. Poelman MR. Prevention of HPV-related oral cancer by dentists: assessing the opinion of Dutch dental students. Journal of cancer education, v. 33, n. 6, p. 1347-1354, 2018. [Acesso em: 20 abr 2022] Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13187-017-1257-9> >.
5. Candotto V. HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. ORAL & implantology, v. 10, n. 3, p. 209, 2017. [Acesso em: 20 abr 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5735384/>.
6. Aghaeipour FA; Salehiniya HA; Abbaszadeh HA. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral mucosal lesions in Iran: A systematic review and meta-analysis. Journal of Medical Virology, v. 93, n. 11, p. 6089-6099, 2021.
7. Rodriguez-Archilla A. Risk factors related to human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinoma. Archives of Medicine and Health Sciences, v. 7, n. 1, p. 33, 2019.
7. Rodriguez-Archilla A; Ortiz-Mosquera V. Differential characteristics of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative oral carcinomas. International Dental & Medical Journal of Advanced Research, v. 5, n. 1, p. 1-9, 2019.
8. Božić, L. Smoking, alcohol consumption and human papillomavirus infection as risk factors for oral cavity and oropharyngeal tumors in Serbia—A pilot study. Vojnosanitetski pregled, v. 77, n. 7, 2020.
9. Chen SF, Yu FS, Chang YC, Fu E, Nieh S, Lin YS. Role of human papillomavirus infection in carcinogenesis of oral squamous cell carcinoma with evidences of prognostic association. J Oral Pathol Med. 2012 Jan;41(1):9-15.

10. Ferreira LL. Comparação da prevalência do HPV-16 em pacientes com carcinoma espinocelular de boca e lesões potencialmente malignas bucais. 2017.
11. Gan LL, Zhang H, Guo JH, Fan MW. Prevalence of human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinoma: a case-control study in Wuhan, China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(14):5861-5.
12. Goot-Heah K, Kwai-Lin T, Froemming GR, Abraham MT, Nik Mohd Rosdy NM, Zain RB. Human papilloma virus 18 detection in oral squamous cell carcinoma and potentially malignant lesions using saliva samples. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(12):6109-13. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.12.6109. PMID: 23464414.
13. Kansy K, Thiele O, Freier K. The role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma: myth and reality. *Oral Maxillofac Surg.* 2014 Jun;18(2):165-72. doi: 10.1007/s10006-012-0383-0. Epub 2012 Dec 16. PMID: 23242943.
14. Kerishnan JP, Gopinath SC, Kai SB, Tang TH, Ng HL, Rahman ZA, Hashim U, Chen Y et al. Detection of Human Papillomavirus 16-Specific IgG and IgM Antibodies in Patient Sera: A Potential Indicator of Oral Squamous Cell Carcinoma Risk Factor. *Int J Med Sci.* 2016 May 12;13(6):424-31].
15. Krüger M, Pabst AM, Walter C, Sagheb K, Günther C, Blatt S, Weise K, Al-Nawas B, Ziebart T. 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 Oct;42(7):1506-14. doi: 10.1016/j.jcms.2014.04.022. Epub 2014 May 10. PMID: 24947612.
16. Laprise C, Madathil SA, Allison P, Abraham P, Raghavendran A, Shahul HP, ThekkePurakkal AS, Castonguay G, Coutlée F, Schlecht NF, Rousseau MC, Franco EL, Nicolau B et al. No role for human papillomavirus infection in oral cancers in a region in southern India. *Int J Cancer.* 2016 Feb 15;138(4):912-7.
17. Melo BA. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* [online]. 2021, v. 87, n. 3 [Accessed 5 October 2022], pp. 346-352. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.10.017>>. Epub 05 July 2021. ISSN 1808-8686. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.10.017>.
18. Montenegro LA. Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do câncer oral e da orofaringe. *Revista Odontológica do Brasil Central*, v. 23, n. 67, 2014.
19. Simonato LE. HPV detection in floor of mouth squamous cell carcinoma by PCR amplification. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [online]. 2016, v. 52, n. 1 [Accessed 5 October 2022], pp. 43-49. Available from: <<https://doi.org/10.5935/1676-2444.20160005>>. Epub 23 Feb 2016. ISSN 1678-4774. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20160005>.

20. Santos IS. Absence of human papillomavirus in fresh tissue of oral cavity and oropharynx cancer in patients from the northwest region of São Paulo, Brazil. 2017.
21. Singh V, Husain N, Akhtar N, Kumar V, Tewari S, Mishra S, Misra S, Khan MY. Do Human Papilloma Viruses Play Any Role in Oral Squamous Cell Carcinoma in North Indians? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(16):7077-84.
22. Dalla Torre D, Burtscher D, Soelder E, Offermanns V, Rasse M, Puelacher W. Human papillomavirus prevalence in a Mid-European oral squamous cell cancer population: A cohort study. *Oral Dis*. 2018 Sep;24(6):948-956. doi: 10.1111/odi.12882. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29706018.
23. Wong GR, Ha KO, Himratul-Aznita WH, Yang YH, Wan Mustafá WM, Yuen KM, Abraham MT, Tay KK, Karen-Ng LP, Cheong SC, Zain RB. Seropositivity of HPV 16 E6 and E7 and the risk of oral cancer. *Oral Dis*. 2014 Nov;20(8):762-7. doi: 10.1111/odi.12218. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24320099.
24. Garibyan L, Avashia N. Polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol*. 2013 Mar;133(3):1-4. doi: 10.1038/jid.2013.1. PMID: 23399825; PMCID: PMC4102308.
26. Ercole FF; Melo LS; Alcoforado CL. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.].
27. Hosseini, S., Vázquez-Villegas, P., Rito-Palomares, M., Martínez-Chapa, SO (2018). Vantagens, Desvantagens e Modificações do ELISA Convencional. In: *Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA)*. SpringerBriefs em Ciências Aplicadas e Tecnologia(). Springer, Singapura. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-6766-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-981-10-6766-2_5).
28. Sicheo L; Boccardo E; Villa LL. 6. HPV nas Mulheres Métodos de Diagnóstico. *HPV Info. Intern. Post*. [Internet]. 2019. [Acesso em: 20 abr 2022]. Disponível em: < <https://hpvinfo.com.br/hpv-livro-6-hpv-nas-mulheres-metodos-de-diagnostico/> >.

## **ANEXO A – NORMAS DA REVISTA CRO-PE**

### **CATEGORIA DE ARTIGOS**

A categoria dos trabalhos abrange artigos Originais (resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual – máximo de 20 páginas); Revisão (avaliação crítica de um tema pertinente à odontologia – máximo de 20 páginas); Notas de Pesquisa ( nota prévia, relatando resultados preliminares de pesquisa – máximo de 5 páginas); Relato de casos, ensaios, relatos de experiências na área da educação, saúde e, sobretudo, aspectos éticos / legais e sociais da odontologia, sob a forma dois anos ou em redes de comunicação on-line – máximo de 5 páginas); o de 15 páginas).

### **PREPARAÇÃO E APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITO**

O manuscrito deverá seguir a seguinte ordem:

- A. Título (língua original) e seu correspondente em inglês. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de título em português ou espanhol;
- A. Nome do(s) autor(es) , por extenso, com as respectivas chamadas, contendo as credenciais (títulos e vínculos). Nome e endereço do autor responsável para troca de correspondência;
- C. Resumo e Descritores (sinopse de até 200 palavras), com descritores (unitermos, palavras-chaves) de identificação, de conteúdo do trabalho, no máximo de cinco. Utilizar o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português ou espanhol;
- A. Texto: o texto em si deverá apresentar introdução, desenvolvimento e conclusão (ou considerações finais). O exemplo a seguir deve ser utilizado para estruturação de um artigo, relato de uma pesquisa: **INTRODUÇÃO:** exposição geral do tema devendo conter os objetivos e a revisão de literatura; **DESENVOLVIMENTO:** núcleo do trabalho, com exposição e demonstração do assunto, que deverá incluir a metodologia, os resultados e a discussão; **CONCLUSÃO:** parte final do trabalho baseado nas evidências disponíveis e pertinentes ao objeto de estudo;
- A. Sinopse ou Abstract, digitado em inglês, com descritores em inglês;
- A. Agradecimentos - contribuições de pessoas que prestaram colaboração intelectual ao trabalho, mas que não preencham os requisitos para participar de autoria.

Também podem constar desta parte instituições pelo apoio econômico, pelo material ou outros;

- G. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (Ex.: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos. Proibida a reprodução, mesmo que parcial, sem a devida autorização do Editor Científico. Proibida a utilização de matéria para fins comerciais.

\*Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

\*No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (Ex. EndNote ®), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

Tabelas e/ ou figuras (máximo 5)

- H. Tabelas- Devem ser apresentadas em folhas separadas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé e não no cabeçalho ou título. Se as tabelas forem extraídas de outros trabalhos, previamente publicados, os autores devem providenciar permissão, por escrito, para a reprodução das mesmas. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. Quadros são identificados como Tabelas, seguindo uma única numeração em todo o texto. Figuras As ilustrações (fotografias, desenhos, gráficos etc.), citadas como figuras, devem estar desenhadas e fotografadas por profissionais. Devem ser apresentadas em folhas à parte e numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução em 7,2 cm (largura da coluna do texto) ou 15 cm (largura da página). Não se permite que figuras representem os mesmos

dados de Tabela. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos, previamente publicados, os autores devem providenciar permissão, por escrito, para a reprodução das mesmas. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação.

**Abreviaturas e Siglas** Deve ser utilizada a forma padrão. Quando não o forem, devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez; quando aparecerem nas tabelas e nas figuras, devem ser acompanhadas de explicação. Não devem ser usadas no título e no resumo e seu uso no texto deve ser limitado.

**Conflito de interesses** Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

**Publicação de ensaios clínicos-** Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico. Essa exigência está de acordo com a recomendação da BIREME/OPAS/OMS sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da Organização Mundial da Saúde - OMS, do International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) e do Workshop ICTPR.

\*As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são: Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) ClinicalTrials.gov International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) Netherlands Trial Register (NTR) UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)Fontes de financiamento

\* Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo. - Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país). - No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.