

Revisão de Literatura

Associação do HPV e o Câncer Bucal

ASSOCIATION OF THE HPV AND ORAL CANCER

Ana Carla Rodrigues Soares¹, Cláudio Maranhão Pereira²

¹ Acadêmica de Biomedicina, Faculdade ICESP/Brasília, DF, Brasil.

² Doutor em Estomatopatologia – FOP/UNICAMP; Professor Titular de Estomatologia da Universidade Paulista, Goiânia-GO, Brasil; Professor de Patologia Oral, Estomatologia e Farmacologia do curso de Odontologia – ICESP/Brasília.

Resumo

Objetivo: Descrever a associação do HPV na carcinogênese do câncer bucal e o seu papel na evolução desta doença. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica aonde foram pesquisados 40 artigos em bases nacionais e internacionais (SciELO e Pubmed) e inclusos 19 de relevância ao tema. **Revisão de Literatura:** O HPV possui 120 subtipos de vírus, sendo considerado o responsável pelo desenvolvimento de uma variedade de neoplasias malignas, entre elas em cavidade oral. Este vírus tem tropismo pelo tecido epitelial, de ordem genética e patogênese multifatorial, onde podemos apontar o tabagismo e alcoolismo, ou associa-la ao sexo orogenital. Outro fator é pelo DNA do HPV apresentarem uma modificação do padrão de expressão das proteínas controladoras do ciclo celular (p16 e p53), ligado ao programa de diferenciação celular da célula hospedeira. **Conclusões:** Não há consenso no real papel do HPV e a carcinogênese do câncer oral. Apesar da presença do vírus nestas neoplasias o seu papel ainda necessita ser elucidado.

Descritores: HPV; Câncer Oral; Neoplasia Oral.

Abstract

Objective: To describe the association of HPV in oral cancer carcinogenesis and its role in the evolution of this disease. **Methodology:** It is a bibliographical review where 40 articles were searched in national and international databases (SciELO and Pubmed) and included 19 of relevance to the theme. **Literature Review:** HPV has 120 virus subtypes, being considered the responsible for the development of a variety of malignancies, among them in oral cavity. This virus has epithelial tissue tropism, of genetic order and multifactorial pathogenesis, where we can point out smoking and alcoholism, or associate it with orogenital sex. Another factor is that HPV DNA present a modification of the expression pattern of the cell cycle controlling proteins (p16 and p53), linked to the cell differentiation program of the host cell. **Conclusions:** There is no consensus on the real role of HPV and oral cancer carcinogenesis. Despite the presence of the virus in these neoplasias its role still needs to be elucidated.

Key words: HPV; Oral Cancer; Oral Neoplasm.

Contato: Claudio Maranhão Pereira; E-mail: claudiomaranhao@hotmail.com

Enviado: Setembro de 2018

Revisado: Outubro de 2018

Aceito: Novembro de 2018

Introdução

Câncer é uma enfermidade caracterizada pelo crescimento desordenado do número de células, em decorrência do descontrole da divisão celular e consequente invasão de órgãos e tecidos podendo, desta forma, alastrar-se para outras partes do corpo. Quando ocorre primariamente em tecidos epiteliais (pele ou mucosa) é denominado de Carcinoma, quando no tecido conjuntivo (osso, músculo, cartilagem, etc) é denominado Sarcoma^{1,2}.

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, sendo o quinto mais incidente em homens e o sétimo em mulheres. As taxas de incidência e mortalidade são preocupantes, estando entre as mais elevadas do mundo, com o carcinoma de células escamosas (CCE) correspondendo de 90% a 95% dos casos de câncer de boca^{3,4}.

É considerada uma doença multifatorial decorrente de fatores genéticos, ambientais ou infecciosos, isolados ou em associação, causadores de alterações citogenéticas que progridem através de uma sequência de mutações somáticas, resultando em proliferação celular descontrolada. Embora muitas pessoas estejam expostas a estes fatores, apenas uma pequena parte delas desenvolve esta doença. Além disso, tem sido cada vez maior o número de casos em indivíduos jovens e/ou sem os referidos hábitos de risco que apresentam tal enfermidade. Tais fatos sugerem que outros fatores, dentre eles os vírus, podem ter um papel na carcinogênese bucal^{5,6}.

Papilomavírus humano (HPV) é um vírus que possui tropismo pelo tecido epitelial. Existem mais de 120 subtipos que podem associa-se frequentemente com neoplasias benignas e malignas. Em cavidade oral os HPV dos tipos 6 e 11 podem estar associados a lesões benignas orais e os tipos 16 e 18 com lesões pré-cancerígenas e carcinoma espinocelular de boca (CEB)¹.

Apesar do aprimoramento das técnicas de detecção do HPV nas lesões de mucosa oral, o seu envolvimento direto com os carcinomas orais ainda não foi devidamente comprovado. Porém, considerando, a prevalência do HPV confirmada nas lesões associadas ao vírus, sua participação na carcinogênese não pode ser descartada^{1,7}.

A maior parte das neoplasias malignas relacionadas ao HPV apresenta o DNA de algum tipo destes vírus de alto risco integrado ao genoma das células do hospedeiro. Os HPV de alto risco expressam os genes virais E6 e E7, que codificam as oncoproteínas de mesmo nome, e, individualmente, são capazes de imortalizar as células infectadas pelo vírus. Várias funções são atribuídas as oncoproteínas E6 e E7, como a interação entre E6 e o supressor tumoral p53, e a degradação do supressor tumoral retinoblastoma (RB) mediada por E7⁸.

A detecção do carcinoma de células escamosas da cavidade bucal nas fases iniciais da tumorigênese aumenta as chances de cura. No entanto, a maioria dos casos apresenta-se em estágio avançado no momento do diagnóstico. Embora tenham ocorrido avanços no tratamento, nas últimas décadas a taxa de sobrevivência não aumentou significativamente, mantendo-se entre 50-55%, em um período de 5 anos⁹.

Tendo em vista o aumento da incidência das neoplasias bucais associados ao HPV, faz-se necessário verificar e esclarecer a relação do vírus nessas neoplasias. Isto posto, esse estudo objetivava-se através de uma revisão de literatura atual investigar essa possível influência da participação do HPV no desenvolvimento da carcinogênese bucal.

Metodologia

Revisão bibliográfica narrativa-retrospectiva em artigos e monografias encontrados nos bancos de dados Scielo e PubMed. Foram pesquisados 40 artigos e selecionados 19 artigos de relevância ao tema.

Foram inclusos no presente trabalho artigos científicos nacionais e internacionais, com no máximo 10 anos de divulgação que possuem informações atualizadas sobre o assunto e o avanço nas pesquisas, utilizando as seguintes palavras chaves: HPV; Neoplasia Bucal; Câncer Oral.

Revisão de Literatura

Características e Ciclo do HPV

Papilomavírus Humanos (HPV) pertence à família *Papillomaviridae*. É um vírus de DNA circular de fita dupla com aproximadamente 7.200 a 8.000 pares de bases. São vírus pequenos, não envelopados, como capsídeo icosaédrico com um diâmetro de 52-55 nm, não revestido por um envelope lipídico, possuindo 72 capsômeros e determinantes antigênicos espécies-específicas na superfície externa e internamente^{7,8,10}.

De acordo com a função do genoma do HPV, o mesmo pode ser dividido em região precoce (E ou *Early*), região tardia (L ou *Late*) e região de controle (LCR ou *LongControlRegion*). A região precoce (E) codifica os genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7 responsáveis pela síntese das proteínas de mesmo nome, e a região tardia (L) codificam os genes L1 e L2 associado à formação e maturação do capsídeo viral. Os genes precoces (E) são expressos logo após a infecção, apresentam a função de regular a replicação e a expressão do DNA viral. Alguns destes genes precoces (E5, E6 e E7) estão relacionados com a transformação celular, naqueles casos de HPV com potencial oncogênico^{2,11}.

Baseando-se na sequência de seus nucleotídeos, mais de 120 tipos de HPV foram completamente sequenciados até então. Estes HPV são classificados em alto ou baixo risco, de acordo com o potencial oncogênico, ou seja, conforme sua capacidade em induzir a transformação neoplásica. Dentre os HPV de alto risco são encontrados os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66, 68, 13, 73 e 82, sendo os tipos 16 e 18 os mais frequentes em neoplasias malignas de colo uterino (70% dos casos). Dentre os diferentes tipos de HPV são considerados os de baixo risco os tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81, sendo os 6 e 11 os mais frequentes na cavidade oral⁶.

O HPV é incapaz de penetrar através de epitélio escamoso intacto. Infecta, in-vivo, a camada celular basal da pele ou mucosa mitoticamente ativa, por meio de micro abrasões ou feridas no epitélio. Dissemina-se pelo contato direto célula-célula sem uma viremia clássica. No entanto, grande parte das infecções é eliminada pelo sistema imune, não resultando em doença clínica. Quando o sistema imunológico não consegue frear a invasão do vírus, ocorre interação entre o capsídeo viral e a membrana citoplasmática da célula do hospedeiro ocasionando a penetração e desnudamento do ácido nucléico viral^{7,8}.

A infecção da mucosa oral, bem como a patogenia das lesões orais associadas ao HPV, ainda não é completamente conhecida, podendo a infecção ocorrer durante a gravidez, no parto vaginal, por autoinoculação ou sexo oral. Parece que a saliva tem papel protetor devido à presença de agentes antimicrobianos como lisozimas, lactoferrina, imunoglobulina A (IgA) e citocinas podendo explicar a baixa transmissibilidade pela autoinoculação e pelo sexo orogenital. Apesar da frequência do vírus variar de 0% a 100% em indivíduos normais sugere-se a possibilidade de a mucosa oral atuar como reservatório^{1,7}.

Estudos demonstram que, após a infecção, o vírus mantém seu genoma com um baixo número de cópias sob a forma episossomal nas células da camada basal. Nesta fase, há um baixo nível de expressão dos genes E6, E7, E1 e E2, suficiente para a manutenção genômica do vírus. Nesta fase mais tardia, os genes L1 e L2 codificam as proteínas do capsídeo viral e são expressos nos grupos de células com maior expressão do gene E4, importante na alteração da matriz intracelular, maturação e replicação do vírus. A montagem dos *virions* e o empacotamento do DNA celular ocorrem na camada superficial. A formação e liberação de partículas virais completas ocorrem na superfície do epitélio sem lisar as células hospedeiras, caracterizando o ciclo produtivo da infecção pelo HPV¹².

A transcrição de E1 e E2 causa repressão de E6 e E7, permitindo a função de supressão tumoral da proteína p53 e da proteína retinoblastoma (pRb), mantendo a homeostase epitelial. Se não há transcrição de E1 e E2, os oncogenes E6 e E7 estarão disponíveis para, respectivamente, ligarem-se às proteínas p53 e pRb, inibindo a ação desses fatores celulares. Os genes E6 e E7, além de envolvidos na manutenção episossomal do genoma do HPV, codificam oncoproteínas que podem induzir a transformação da célula hospedeira. A proteína E6 do HPV de alto risco é suficiente para induzir e manter a transformação celular e tem sido identificada como ligante da p53, causando sua degradação via proteassoma 26S, o que compromete a integridade do DNA replicado, causando danos ao DNA e instabilidade cromossomal. Oncoproteínas E6 em HPV de baixo risco também podem se ligar à p53, mas com muito menos afinidade e não causam sua degradação¹.

A oncoproteína E7 se liga à pRb e inativa sua função por prevenir a ligação de pRb ao fator de transcrição E2F, podendo também degradá-la. Em células com aumento da expressão da proteína E7, a inspeção do controle da transição da fase G1 para S é perdida e as células continuam a atravessar no ciclo celular, levando a uma proliferação celular descontrolada¹.

Neoplasia Bucal

O câncer é uma falha no processo de controle da multiplicação celular e existe indicação que a evolução da doença pode variar segundo características clínicas ou patológicas. Assim, podemos constatar que a evolução da doença em indivíduos mais velhos seja diferente dos que são acometidos pela doença quando mais jovens¹³.

A região oral compreende a cavidade oral e a orofaringe. A cavidade oral é formada por duas partes: o vestibulo da boca e a cavidade própria da boca, que se comunica posteriormente com a orofaringe. O vestibulo é o espaço entre os dentes ou gengiva e os lábios ou bochechas. A cavidade própria da boca é o espaço entre os arcos dentais, ocupado pela língua no repouso, limitado superiormente pelo palato. A orofaringe ou parte oral da faringe é delimitada superiormente pelo palato mole, inferiormente pela base da língua e lateralmente pelos arcos palatoglosso e palatofaríngeo, onde se localizam as tonsilas palatinas ou amígdalas¹⁴.

O CEB pode ocorrer em qualquer área da boca, porém algumas áreas são mais prevalentes como a porção posterior e lateral da língua, o assoalho bucal e o lábio, podendo ser acometidos em 50% dos casos. Áreas menos frequentes compreendem a mucosa jugal, região retromolar, gengiva, palato mole e palato duro. Justamente por serem menos frequentes podem acabar sendo tardiamente diagnosticadas. O carcinoma espinocelular ou epidermóide de boca corresponde entre 90% a 95% dos casos de câncer de boca. Por esse aspecto, para muitos autores, o termo câncer bucal refere-se especificamente ao carcinoma epidermóide^{3,15}.

Os dois principais fatores de risco relacionados ao câncer bucal são o hábito de fumar e o consumo excessivo de bebidas alcoólicas. No entanto, outros fatores têm sido associados ao desenvolvimento do câncer de boca e orofaringe, que incluem agentes biológicos, como o HPV, higiene oral precária, história pregressa de neoplasia do trato aerodigestório e exposição à luz ultravioleta em excesso (câncer de lábio)¹⁶.

O câncer bucal traduz-se principalmente pelo surgimento de lesões na boca que não cicatrizam associadas a ausência de sintomas dolorosos, porém em estágios mais avançados a dor pode ocorrer em cerca de 40% dos pacientes, em geral quando alcançam um tamanho clínico considerável. A dor pode variar de a um leve desconforto a dores excruciantes em casos avançados, especialmente na língua. Outros sintomas comumente encontrados incluem a dor de ouvido, sangramento, mobilidade dos dentes, dificuldade para respirar, dificuldade para engolir, dificuldade para falar, trismo muscular e parestesia, todos em fases mais avançadas da doença^{2, 15}.

O diagnóstico em estágios precoces é extremamente relevante, pois, além da chance de cura, a terapia tem baixo custo. Após esta etapa, as células tumorais continuarão a multiplicar-se, gerando o rompimento da camada basal, adentrando-se no tecido conjuntivo e nos vasos sanguíneos, o que culmina em carcinoma invasivo².

Discussão

Recentemente inúmeras pesquisas vêm tentado estabelecer a prevalência do HPV no tecido normal, em lesões benignas e no carcinoma espinocelular da cavidade oral na tentativa de comprovar a presença do vírus em tecidos da cavidade oral e relacioná-lo à ocorrência de alterações morfológicas. A comparação entre prevalências do HPV em tecido normal e no carcinoma valorizaria a relação do HPV na gênese da determinada neoplasia. Diante da heterogeneidade dos estudos, a prevalência estimada na mucosa normal permanece inconsistente, assim como seu valor em infecções subclínica, latente e clínica pelo HPV¹⁷.

Apenas o câncer oral representou cerca de 300.000 novos casos e 145.000 mortes em 2012, com uma carga estimada de 702.000 casos prevalentes durante um período de 5 anos. A Índia é responsável por um quinto da incidência mundial de câncer bucal e um quarto da mortalidade por câncer de boca. Vários estudos epidemiológicos moleculares sugerem que a infecção dos vírus do papiloma humano (HPVs) pode estar etiologicamente envolvida em um subgrupo de cânceres de cabeça e pescoço que incluem cânceres da cavidade oral¹⁸.

Nesse sentido, o HPV tem sido atribuído como fator de risco para desenvolvimento de carcinomas oral e da orofaringe devido ao aumento do número de lesões em pacientes que não possuem fatores predisponentes bem estabelecidos para o desenvolvimento de neoplasias, como tabagismo e etilismo.

Além disso, foi sugerido o envolvimento do vírus com o câncer bucal e de orofaringe, em decorrência da constatação de alterações celulares malignas ou potencialmente malignas em cavidade oral, com as mesmas características histopatológicas do câncer cervical uterino¹¹.

O contato sexual é o principal modo de transmissão do HPV. Em relação à transmissão para a cavidade oral, deve ser considerada também a via materno fetal e após o período neonatal, outros mecanismos podem estar envolvidos, como a inoculação a partir de lesões cutâneas para outro indivíduo ou auto inoculação. Alguns autores consideram que, em adultos, a principal via de contágio da infecção oral pelo HPV parece ser por meio da prática do sexo orogenital¹⁷, porém, a transmissão do trato genital para a mucosa oral ou vice-versa não está esclarecida. Outros consideram que a infecção genital pelo HPV é considerada a doença viral mais frequente na população ativa sexualmente⁷.

Existe uma associação entre uma higiene bucal deficiente e o aumento da probabilidade de infecção pelo HPV oral. Participantes de um estudo que relataram má higiene bucal, 56% apresentaram uma maior prevalência de infecção por HPV. Aqueles que tinham doença periodontal e problemas dentários tiveram 51% e 28% de prevalência quanto à infecção por HPV oral, respectivamente. Com isso, devido o HPV penetrar na mucosa através de microlesões para infectar a cavidade oral, a saúde bucal deficiente por apresentar formação de úlceras facilita a infecção pelo vírus devido à exposição do conjuntivo¹¹.

O papel do HPV está bem reconhecido em algumas lesões bucais benignas como por exemplo no condiloma acuminado, verruga vulgar, hiperplasia epitelial focal e no papiloma. A possibilidade do câncer oral ser causado por infecção pelo HPV foi inicialmente relatada por Syrjänen em 1987. Papilomas e condilomas são causados por HPV tipos 6 ou 11, enquanto verrugas orais são associadas com os tipos 2 ou 4, mais comuns na pele. As lesões da hiperplasia epitelial focal são causadas por HPV tipos 13 e 32, apenas detectados no epitélio bucal. De modo similar às infecções anogenitais por HPV, os subtipos 6 e 11 estão associados com lesões benignas da cavidade bucal, orofaringe, laringe e mucosa sinusal, enquanto os subtipos 16 e 18 são encontrados nas lesões cancerizáveis e no carcinoma espinocelular de boca^{1, 5}.

Em infecções por vírus de alto risco, as proteínas virais E6 e E7, chamadas oncoproteínas integradas são muito ativas e interferem profundamente no ciclo celular. Isso resulta em uma divisão celular mais rápida do que em infecções por vírus de baixo risco, aumentando a probabilidade de ocorrer integração do vDNA no genoma celular. Essa integração parece ser a causa da carcinogênese. Em revisão bibliográfica sobre carcinogênese oral, foram encontradas evidências de que os HPV dos tipos 16 e 18 estão associados às proteínas precoces que se ligam, sequestram e degradam genes supressores de tumor sendo que E6 age sobre o p53 e E7 que age de forma similar com a pRB1. Observa-se ainda, que o vDNA integrado nas células tumorais após sua divisão sugere sua participação na oncogênese⁷.

Por outro lado, a ausência de DNA de HPV de qualquer carcinoma não exclui a possibilidade teórica de ter desempenhado algum papel no início da malignidade, uma vez que infecções por HPV são frequentemente transitórias. Em tal situação, o HPV pode incitar a transformação inicial em células que subsequentemente perdem suas sequências de DNA do HPV durante a carcinogênese. A carga viral local e a distribuição viral, a clonalidade da infecção pelo HPV, os mecanismos da transcrição do oncogene do HPV e o local específico da integração viral são fatores críticos para a compreensão da oncogênese do HPV; e o teste desses fatores é tão complexo e multifacetado quanto a complexidade do próprio processo¹⁹.

O diagnóstico da infecção por HPV na mucosa bucal é feito através de exames clínicos, citohistologia, anatpatologia e através das técnicas moleculares como a captura híbrida e reação de cadeia polimerase (PCR) e também através do ensaio de imunoabsorção enzimática conhecido como teste de ELISA. Outros métodos diagnósticos estão sendo adaptados para a detecção do HPV na região oral, já que é observada a presença de coilocitos (que é considerado um critério para a infecção por HPV)¹¹. Os testes moleculares são úteis para a detecção da infecção por HPV, bem como para a monitorização da infecção após tratamento e como preditores de potencial cancerígeno ao permitir a identificação do tipo de HPV, da sua carga viral, avaliação da expressão das proteínas carcinogênicas e avaliação do processo de integração do HPV ao genoma do hospedeiro⁸.

A imunohistoquímica é uma técnica bastante específica, porém, pouco sensível, por necessitar de grandes quantidades virais com capsídeo íntegro. Essa metodologia detecta antígenos do capsídeo viral através de um anticorpo específico. Assim, atualmente, a detecção do DNA viral associado ao acúmulo de p16 por imunohistoquímica no tecido tumoral é frequentemente considerado como indicativo de HPV funcionalmente ativo nestes tumores. A partir da confirmação dessa presença e possível participação do HPV nas lesões, consegue-se distingui-las de outros carcinomas de aspecto basalóide, que apresentam comportamento biológico mais agressivo^{8,9}.

A prevenção pode ser feita por meio do incentivo ao comportamento sexual responsável, a pela introdução da vacinação contra o HPV como medida de saúde pública, muito provavelmente, também terá um impacto favorável na frequência de CEB mediado pelo HPV. A atual vacina quadrivalente contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV consiste na proteína L1 do HPV que gera um alto nível de anticorpos neutralizantes específicos do genótipo do HPV. A vacina induz não apenas uma vigorosa resposta imune humoral, mas também uma resposta da memória imune de células B que persiste por cerca de 5 anos. A vacina quadrivalente é altamente eficaz (98%) na prevenção de neoplasia intraepitelial cervical de alto grau relacionada a HPV-16 ou HPV-18, mas a vacina é muito menos eficaz em pessoas que já foram expostas a esses tipos de HPV. Está claro, portanto, que a vacinação antes do início da atividade sexual, que é certamente a principal via de transmissão, parece proporcionar os melhores benefícios preventivos¹⁹.

Por outro lado, a ausência de DNA de HPV de qualquer carcinoma não exclui a possibilidade teórica de ter desempenhado algum papel no início da malignidade, uma vez que infecções por HPV são frequentemente transitórias. Em tal situação, o HPV pode incitar a transformação inicial em células que subsequentemente perdem suas sequências de DNA do HPV durante a carcinogênese. A carga viral local e a distribuição viral, a clonalidade da infecção pelo HPV, os mecanismos da transcrição do oncogene do HPV e o local específico da integração viral são fatores críticos para a compreensão da oncogênese do HPV; e o teste desses fatores é tão complexo e multifacetado quanto a complexidade do próprio processo¹⁹.

O diagnóstico da infecção por HPV na mucosa bucal é feito através de exames clínicos, citohistologia, anatpatologia e através das técnicas moleculares como a captura híbrida e reação de cadeia polimerase (PCR) e também através do ensaio de imunoabsorção enzimática conhecido como teste de ELISA. Outros métodos diagnósticos estão sendo adaptados para a detecção do HPV na região oral, já que é observada a presença de coilocitos (que é considerado um critério para a infecção por HPV)¹¹. Os testes moleculares são úteis para a detecção da infecção por HPV, bem como para a monitorização da infecção após tratamento e como preditores de potencial cancerígeno ao permitir a identificação do tipo de HPV, da sua carga viral, avaliação da expressão das proteínas carcinogênicas e avaliação do processo de integração do HPV ao genoma do hospedeiro⁸.

A imunohistoquímica é uma técnica bastante específica, porém, pouco sensível, por necessitar de grandes quantidades virais com capsídeo íntegro. Essa metodologia detecta antígenos do capsídeo viral através de um anticorpo específico. Assim, atualmente, a detecção do DNA viral associado ao acúmulo de p16 por imunohistoquímica no tecido tumoral é frequentemente considerado como indicativo de HPV funcionalmente ativo nestes tumores. A partir da confirmação dessa presença e possível participação do HPV nas lesões, consegue-se distingui-las de outros carcinomas de aspecto basalóide, que apresentam comportamento biológico mais agressivo^{8,9}.

A prevenção pode ser feita por meio do incentivo ao comportamento sexual responsável, a pela introdução da vacinação contra o HPV como medida de saúde pública, muito provavelmente, também terá um impacto favorável na frequência de CEB mediado pelo HPV. A atual vacina quadrivalente contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV consiste na proteína L1 do HPV que gera um alto nível de anticorpos neutralizantes específicos do genótipo do HPV. A vacina induz não apenas uma vigorosa resposta imune humoral, mas também uma resposta da memória imune de células B que persiste por cerca de 5 anos. A vacina quadrivalente é altamente eficaz (98%) na prevenção de neoplasia intraepitelial cervical de alto grau relacionada a HPV-16 ou HPV-18, mas a vacina é muito menos eficaz em pessoas que já foram expostas a esses tipos de HPV. Está claro, portanto, que a vacinação antes do início da atividade sexual, que é certamente a principal via de transmissão, parece proporcionar os melhores benefícios preventivos¹⁹.

Considerações Finais

Existem indícios da ação carcinogênica do HPV no desenvolvimento de neoplasias bucais, apesar de ainda se observar resultados inconclusivos e divergentes sobre seu real papel.

É consenso que houve uma mudança do quadro epidemiológico dos carcinomas bucais, onde fatores como idade avançada, etilismo e tabaco eram bem postos para desenvolvimento destas neoplasias, começou-se a observar estes cânceres em outros grupos de pacientes que não tinham relação a esses fatores, mas que tinham relação sexual desprotegida beneficiando a contaminação pelo HPV. Com base nisso, inúmeros novos estudos devem ser feitos para comprovar o real papel destes vírus na carcinogênese oral e, conseqüentemente a sua influência prognóstica para estas doenças.

Conflito de Interesses

Os autores alegam não haver conflito de interesses.

Referências Bibliográficas

- FERRARO CTL, CANEDO NHS, OLIVEIRA SP, CARVALHO MGC, DIAS EP. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, São Paulo, 2011, Ago; 47(4): 451-459.
- CUNHA DMR. **Câncer Bucal: Busca pela Prevenção e Diagnóstico Precoce em Grupos de Risco**. TCC de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família. Universidade Federal de Minas Gerais, 2014.
- TEXEIRA AKM, ALMEIDA MEL, HOLANDA ME, ALMEIDA PC. Carcinoma Espinocelular da Cavidade Bucal: um Estudo Epidemiológico na Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza. **Revista Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, 2009, Jun; 55(3): 229-236.
- CRUZ ACS, FRANXOLIN SOB, PEREIRA AAC, CRUZ JRS. Carcinoma de Células Escamosas da Boca: Concordância Diagnóstica em Exames Realizados no Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade Federal de Alfenas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, 2012, Ago; 58(4): 655-661.
- MELO AUC, RIBEIRO CF, SANTOS TS, XAVIER, SCA, RAMALHO LMP. Papilomavírus humano como fator de risco para o carcinoma bucal e de orofaringe. **Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, São Paulo, 2012, Dez; 41(4): 207-211.
- CASTRO-SILVA II, COUTINHO LACR, JUNIOR JAS, PIRES ARC, BASTOS OMP. Percepção de Vulnerabilidade ao HPV e Câncer de Cabeça e Pescoço: Comportamentos Sexuais e de Risco em Jovens de Niterói, RJ. **DST - Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis**, Rio de Janeiro, 2012, Mai; 24(2): 85-92.
- ESQUENAZI D, BUSSOLOTI FILHO I, CARVALHO MGC, BARROS FS. A frequência do HPV na mucosa oral normal de indivíduos sadios por meio da PCR. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 2010, Fev; 76(1): 78-84.
- SILVA BSF, YAMAMOTO FP, CURY MDP, CURY SEV. Infecção por Papilomavírus Humano e Câncer Oral: Revisão da literatura atual. **Cardemos UniFOA**, Volta Redonda, 2011, DEZ; 6(17): 103-110.
- ABREU PM. **HPV e expressão de p16 como Biomarcadores de Prognóstico em Carcinoma de Células Escamosas da Cavidade Bucal**. Dissertação de Mestrado em Biotecnologia. Universidade Federal do Espírito Santo, 2015.
- REIS TA. **Deteção do HPV (Papiloma Vírus Humano) em Carcinoma Epidermóide Bucal: Estudo de Caso-Controle**. Dissertação de Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Universidade Federal de Uberlândia, 2009.
- MONTEGRO LAS, VELOSO HHP, CUNHA PASMA. Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do câncer oral e da orofaringe. **Revista Odontológica do Brasil Central**, Goiás, V. 23, 2014; 67: 217-225.
- FERRAZ LC., SANTOS ABR., DISCACCIATI MG. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **Journal of the Health Sciences Institute**, São Paulo, 2012, Set; 30(2): 107-111.
- SANTOS LCO, CANGUSSU MCT, BATISTA OM, DOS SANTOS JP. Câncer bucal: amostra populacional do estado de Alagoas em hospital de referência. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 2009, Ago; 75(4): 524-529.
- DRUMOND JPN., ARMOND JE. Incidência do câncer oral na cidade de São Paulo: Estudo retrospectivo de 6 anos. **Sociedade Brasileira de Cirurgia e Cabeça e Pescoço**, São Paulo, 2015, Mar; 44(1): 1-6.
- JUNIOR ACL, ALVES FA, PINTO JUNIOR DS, NUNES FD. Câncer de boca baseado em evidências científicas. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, São Paulo, 2013; 67(3): 178-186.
- TORRES SVS., SBEGUE A., COSTA A importância do diagnóstico precoce de câncer bucal em idosos. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, 2016, Mar; 14(1): 57-62.
- SOUZA TRB., GONÇALVES AJ. Papilomavírus humano e a detecção do DNA viral no carcinoma espinocelular da cavidade oral. **Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, São Paulo, 2009, Mar; 38(1): 62-66.
- VERMA G, Vishnoi K, Tyagi A, Jadli M, Singh T, Goel A, Sharma A, Agarwal K, Prasad SC, Pandey D, Sharma S, Mehrotra R, Singh SM², Bharti AC. Characterization of key transcription factors as molecular signatures of HPV-positive and HPV-negative oral cancers. **Cancer Medicine**, 2017, Mar; 6(3): 591-604.
- FELLER L, WOOD NH, KHAMMISSA RAG, LEMMER J. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2: **Human papillomavirus associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma**. *Head & Face Medicine*, 2010, Jul; 6(15): 256-264.