

# ASSOCIAÇÃO ENTRE LESÕES DE HPV E OS CARCINOMAS GENITAIS E DA CAVIDADE ORAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

Recebido em: 11/09/2023

Aceito em: 09/10/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i10.2023-001

Camila Melo Mesquita<sup>1</sup>  
Anne Diollina Araújo Moraes<sup>2</sup>  
Ana Ericka de Araújo Mouta<sup>3</sup>  
Delinne Costa e Silva<sup>4</sup>  
Ealber Carvalho Macedo Luna<sup>5</sup>  
Filipe Nobre Chaves<sup>6</sup>  
José Juvenal Linhares<sup>7</sup>  
Denise Hélen Imaculada Pereira de Oliveira<sup>8</sup>

**RESUMO:** Os Papilomavírus Humano (HPVs) são membros da família *Papilomaviridae*. O vírus destaca-se pelo seu tropismo por células epiteliais, infectando exclusivamente mucosa epitelial e cutânea. O HPV-16 e HPV-18 são subtipos classificados como de alto risco, conhecidos por sua oncogenicidade, fortemente associados aos cânceres anais, genitais e de orofaringe. Lesões por HPV representam um grande grupo de doenças sexualmente transmissíveis. O objetivo do presente estudo consistiu em realizar uma revisão narrativa sobre a associação entre lesões por HPV e carcinomas genitais e da cavidade oral. Realizamos uma busca na base de dados eletrônicos PubMed, Lilacs, Scielo, Medline e Google Scholar, sendo utilizados artigos publicados entre os anos de 2017-2021, ao fim, foram selecionados 36 artigos. Grande parte das infecções por HPV são subclínicas, ou seja, não apresentam sintomatologia importante e tendem a desaparecer espontaneamente. Desta forma, faz-se necessário ter conhecimento a respeito dos aspectos clínicos e comportamentais dessas lesões, possibilitando o diagnóstico precoce, evitando a evolução para estágios mais invasivos, favorecendo um tratamento efetivo e melhor prognóstico.

**PALAVRAS-CHAVES:** HPV; Carcinogênese; Câncer Oral; Câncer Cervical; Câncer Peniano; Câncer Anal; Neoplasias Anus.

<sup>1</sup> Mestre pelo Programa de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará (UFC) - Campus Sobral. E-mail: [camilamelom89@gmail.com](mailto:camilamelom89@gmail.com)

<sup>2</sup> Mestranda pelo Programa de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará (UFC) - Campus Sobral. E-mail: [annemorais85@gmail.com](mailto:annemorais85@gmail.com)

<sup>3</sup> Mestranda pelo Programa de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará (UFC) - Campus Sobral. E-mail: [anaerickaa@gmail.com](mailto:anaerickaa@gmail.com)

<sup>4</sup> Mestranda pelo Programa de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará (UFC) - Campus Sobral. E-mail: [delinnecosta@hotmail.com](mailto:delinnecosta@hotmail.com)

<sup>5</sup> Doutor em Clínica Odontológica pela Universidade Federal do Ceará (UFC).  
E-mail: [ealberluna@gmail.com](mailto:ealberluna@gmail.com)

<sup>6</sup> Doutor em Clínica Odontológica pela Universidade Federal do Ceará (UFC).  
E-mail: [filipe.nobre@sobral.ufc.br](mailto:filipe.nobre@sobral.ufc.br)

<sup>7</sup> Doutor em Ciências Médicas e Biológicas pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).  
E-mail: [juvenallinhares@gmail.com](mailto:juvenallinhares@gmail.com)

<sup>8</sup> Doutora em Ciências Odontológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).  
E-mail: [denise.oliveira@sobral.ufc.br](mailto:denise.oliveira@sobral.ufc.br)

## ASSOCIATION BETWEEN HPV LESIONS AND GENITAL AND ORAL CAVITY CARCINOMAS: A NARRATIVE REVIEW

**ABSTRACT:** Human Papillomaviruses (HPVs) are members of the Papillomaviridae family. The virus stands out for its tropism for epithelial cells, exclusively infecting epithelial and cutaneous mucosa. O HPV-16 and HPV-18 are subtypes classified as high risk, known for their oncogenicity, strongly associated with anal, genital and oropharyngeal cancers. HPV lesions represent a large group of sexually transmitted diseases. The objective of this study was to carry out a narrative review on the association between HPV lesions and genital and oral cavity carcinomas. We carried out a search in the electronic databases PubMed, Lilacs, Scielo, Medline and Google Scholar, using articles published between the years of 2017-2021, at the end, foram selected 36 articles. A large part of HPV infections are subclinical, or seem to, do not present significant symptoms and tend to disappear spontaneously. In this way, it is necessary to be aware of the two clinical and behavioral aspects of these injuries, enabling early diagnosis, avoiding evolution to more invasive stages, favoring effective treatment and better prognosis.

**KEYWORDS:** HPV; Carcinogenesis; Oral Cancer; Cervix Cancer; Penile Cancer; Anal Cancer; Anus Neoplasms.

## ASOCIACIÓN ENTRE LESIONES POR VPH Y CARCINOMAS GENTALES Y DE CAVIDAD ORAL: UNA REVISIÓN NARRATIVA

**RESUMEN:** Los virus del papiloma humano (VPH) son miembros de la familia Papillomaviridae. El virus destaca por su tropismo por las células epiteliales, infectando exclusivamente mucosas epiteliales y cutáneas. El VPH-16 y el VPH-18 son subtipos clasificados como de alto riesgo, conocidos por su oncogenicidad, fuertemente asociados con cánceres anales, genitales y orofaríngeos. Las lesiones por VPH representan un gran grupo de enfermedades de transmisión sexual. El objetivo del presente estudio fue realizar una revisión narrativa sobre la asociación entre las lesiones por VPH y los carcinomas genitales y de cavidad oral. Realizamos una búsqueda en la base de datos electrónica PubMed, Lilacs, Scielo, Medline y Google Scholar, utilizando artículos publicados entre los años 2017-2021, al final se seleccionaron 36 artículos. La mayoría de las infecciones por VPH son subclínicas, es decir, no presentan síntomas importantes y tienden a desaparecer espontáneamente. Por lo tanto, es necesario tener conocimiento sobre los aspectos clínicos y conductuales de estas lesiones, que permitan un diagnóstico precoz, evitando la progresión a estadios más invasivos, favoreciendo un tratamiento eficaz y un mejor pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Virus del Papiloma Humano; Carcinogénesis; Cáncer Bucal; Cáncer de Cuello Uterino; Cáncer de Pene; Cáncer Anal; Neoplasias del Ano.

### 1. INTRODUÇÃO

Os Papilomavírus Humano (HPVs) são membros da família *Papillomaviridae*. O corpo viral do HPV consiste em uma fita dupla de DNA, circundado por capsídeo proteico. O genoma viral possui três regiões desiguais: Região E (precoce), contendo oito pares de genes, Região L (tardia), composta por L1 e L2 e a terceira região chamada de

reguladora (SANTACROCE et al., 2021). A proteína viral E7 tem potencial de ligar-se a várias proteínas, em específico a proteína retinoblastoma, que ativa fatores de transcrição importantes no controle do ciclo celular. Além disso, o gene E6 pode degradar o gene supressor de tumor p53, que tem função regulatória de evitar a duplicação de danos de DNA, responsável pela integridade do genoma celular (CHAKROBARTY et al., 2014). Esses fatores podem culminar na supressão de pontos de verificação do ciclo celular, favorecendo danos irreversíveis no DNA da célula (VILLA et al., 2013).

O vírus destaca-se pelo seu tropismo por células epiteliais, infectando exclusivamente mucosa epitelial e cutânea. Até o momento mais de 450 tipos distintos de HPV foram notificados, sendo classificados como baixo risco e alto risco oncogênico. Grande parte dos subtipos identificados são de baixo risco, estão associados a lesões benignas, tais como verruga vulgar, papiloma, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal. O HPV-16 e HPV-18 são subtipos classificados como de alto risco, conhecidos por sua oncogenicidade, fortemente associados aos cânceres anais, genitais e de orofaringe (SANTACROCE et al., 2021).

Estudos epidemiológicos demonstram a associação do HPV com o câncer de colo de útero, independente de outros fatores de risco (BOSCH et al., 1995.). Lesões por HPV representam um grande grupo de doenças sexualmente transmissíveis. Algumas análises citológicas sugerem que cerca de 20% a 40% das mulheres jovens sexualmente ativas possuem infecção por HPV detectável. Quando se analisa exclusivamente as neoplasias de colo de útero, o subtipo 16 foi o mais prevalente. O HPV-16 induz a autofagia do hospedeiro durante a entrada em queratinócitos primários (GRIFFIN et al., 2013), sendo este responsável por aproximadamente 98% dos casos. Esse tipo de câncer é a principal causa de morte entre mulheres que vivem em países em desenvolvimento.

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou que para o ano de 2019, 16.370 novos casos de câncer de colo do útero no Brasil, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres. As taxas de incidência das neoplasias malignas anogenitais que não incluem o câncer de colo de útero são baixas. Contudo, lesões intraepiteliais anais de alto grau, permanecem elevadas entre os indivíduos infectados pelo HIV, sem o uso de terapia antirretroviral (DE SANJOSÉ et al., 2014).

O carcinoma espinocelular (CEC) é responsável por mais de 90% das neoplasias malignas da cavidade oral, possuindo altas taxas de morbidade e mortalidade, devido aos diagnósticos tardios. O perfil epidemiológico do CEC são pacientes do sexo masculino,

entre a quinta e sexta década de vida, que possuem hábitos deletérios com tabagismo e etilismo. No entanto, nas últimas décadas observou-se uma maior incidência de indivíduos jovens, com menos de 40 anos, sem fatores de riscos associados (GALVIS et al., 2018). Embora algumas pesquisas demonstrarem correlação do câncer de boca e o vírus HPV, essa associação ainda tem sido questionada, principalmente pelas características oportunistas do vírus (ASSIS et al., 2020). O sexo oral é um dos principais fatores de risco associados às infecções orais de HPV, embora a autoinoculação através das mãos, por lesões genitais primárias, também possa ocorrer (FERNÁNDEZ et al., 2017).

A Agência Internacional de Pesquisa em câncer analisou 1415 cânceres de boca, e os resultados indicaram que apenas um pequeno grupo dessas neoplasias malignas estavam relacionados ao HPV (Herrero et al., 2003). Os CEC HPV positivo diferem significativamente da contraparte HPV negativo, estando significativamente correlacionados a pacientes jovens, do sexo masculino, localizados preferencialmente em orofaringe que apresentam lesões não ceratinizantes. Os CEC de orofaringe frequentemente são diagnosticados tardiamente, devido a difícil visualização do tumor primário, denotando um grande problema de saúde pública mundial (GALVIS et al., 2018).

A prevenção contra as infecções de HPV é feita por meio da vacina profilática, disponibilizada para crianças. A administração intramuscular desencadeia uma robusta resposta imune, capaz de prevenir subseqüente infecções. Todavia, o acesso ainda é restrito, principalmente em países em desenvolvimento (PRIGGE et al., 2017).

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 Tipo de Estudo**

A presente pesquisa trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa.

### **2.2 Projeto do Estudo**

As etapas de desenvolvimento consistiram, inicialmente, na elaboração de uma pergunta de partida e OBJETIVO da pesquisa. Além disso, foram estabelecidos os critérios de exclusão e inclusão a serem utilizados. Desta forma, foi realizada uma busca em base de dados eletrônicas com a análise crítica dos estudos encontrados. Em seguida, a apresentação dos estudos selecionados serviu como base para a discussão a respeito do assunto selecionado.

### 2.3 Estratégia de Busca

Realizamos uma busca na base de dados eletrônicos PubMed, Lilacs, Scielo, Medline e Google Scholar. Utilizamos as seguintes palavras-chave em diferentes combinações: HPV, Carcinogenesis, Oral Cancer, Cervix Cancer, Penile Cancer, Anal Cancer e Anus Neoplasms.

### 2.4 Implicações Éticas

Devido ao presente estudo tratar-se de uma pesquisa realizada em base de dados de domínio público, não foi necessário a aprovação do comitê de ética institucional. Entretanto, respeitamos as normas regulamentadas pela resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

### 2.5 Critérios de Inclusão

Artigos publicados entre os anos de 2016 ao ano de 2021 que foram organizados em uma planilha, onde foram classificados de acordo com o tipo de estudo, objetivo e conclusão. Foram descartados artigos que não estavam disponíveis ou aqueles que não se enquadravam nos assuntos pesquisados. Em seguida, foi realizada a leitura de resumos, sendo selecionados ao fim 22 artigos. Também foram utilizadas como fonte de leitura livros publicados entre os anos de 2016 e 2020.

## 3. RESULTADOS/DISCUSSÃO

### 3.1 HPV e Carcinogênese Oral

O câncer de células escamosas é a forma mais comum de neoplasia maligna na cavidade oral, apresentando uma maior prevalência em pacientes do sexo masculino, acima de 40 anos (INCA, 2020). Frequentemente, esse tipo de neoplasia é associado ao sinergismo de fatores etiológicos, como traumatismos crônicos, seja devido a obturações com bordas incongruentes ou próteses mal adaptadas, higiene bucal precária, deficiência de algumas vitaminas, tabagismo e etilismo (KUMAR, 2016; ZAMMITI, 2018; TANG et al., 2020). Além disso, o surgimento poderá ser advindo de alterações celulares desencadeadas por alguns tipos de vírus como o *Epstein-Barr* e o *HPV* (SANTACROSE, 2021). Atualmente, pesquisadores tentam esclarecer qual o papel desempenhado pelo HPV na carcinogênese do Carcinoma de Células Escamosas Orais (CCEO) e de desordens

potencialmente malignas como leucoplasia, eritroplasia, líquen plano e queilite actínica (BLAHAK, 2020; CARVALHO DE ASSIS, 2020; TANG, 2020).

O HPV é subdividido em 24 tipos que podem estar relacionados a lesões malignas em cavidade oral. Os subtipos 6 e 11 são frequentemente relacionados a lesões de proliferação benignas do epitélio escamoso estratificado que resultam no aumento de volume papilar e verruciforme, como o papiloma escamoso, verruga vulgar e condiloma acumulado (NEVILLE, 2016; KUMAR, 2016; SANTACROSE, 2021). Os subtipos 16 e 18 estão relacionados ao perfil de maior malignidade, denominados de alto risco (BLAHAK et al., 2020).

Acredita-se que na carcinogênese oral o genoma do HPV de alto risco será integrado ao genoma do hospedeiro em que haverá a perda do seu repressor viral E2, que é parte do genoma viral e pertencente a região precoce, conseqüentemente haverá a superexpressão das oncoproteínas E6 e E7. A proteína E6 atuará degradando a p53 que fará o gerenciamento das proteínas responsáveis pela interrupção do ciclo celular, reparo de DNA, senescência celular e apoptose. Por sua vez, a proteína E7 se liga a RB que é um regulador de proliferação fundamental na transcrição do ciclo celular G1/S (KUMAR, 2016; SALEH, 2020; TANG, 2020).

Segundo o estudo de Tang (2020), o CCEO apresentou uma maior incidência em pacientes do sexo masculino, tabagista e etilista, porém não mostrou níveis de significância relacionados ao HPV. Além disso, no estudo de Blhak (2020), não houve diferença do tempo de progressão tumoral, sobrevida e o grau de diferença histológica em pacientes com diagnóstico de CCECO e HPV+. Entretanto, nos estudos de Saleh (2020) e Santacrose (2021), foi verificado que o HPV é um fator significativo na carcinogênese oral (TABELA 1).

Tabela 1: Artigos publicados entre os anos de 2016 e 2021 que avaliaram a relação entre o HPV e a carcinogênese oral.

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Bujina, 2020.	Caso controle (N= 67 pacientes com diagnóstico de CEC e desordens potencialmente malignas; N= 23 pacientes sem diagnóstico de lesão maligna).	Avaliar a presença do HPV em desordens potencialmente malignas em cavidade oral, bem como correlacionar à hábitos deletérios como o tabagismo e etilismo, além da gradação histológica.	O HPV foi predominantemente observado em carcinomas bem diferenciados e carcinomas moderadamente diferenciados em comparação com carcinomas pouco diferenciados. O local mais predominante da lesão foi em rebordo alveolar, sem diferenças de incidência entre os gêneros. Não havia dados suficientes para avaliar a correlação com hábitos deletérios.

Li, 2016.	Caso controle (N=325 pacientes com diagnóstico de CEC de orofaringe e cavidade oral; N=335 pacientes sem câncer).	Avaliar os efeitos da interação entre o status sorológico do HPV16 e as variantes do E2F2 relacionados ao risco do Carcinoma de Células Escamosas de Orofaringe e Cavidade Oral.	O risco de Carcinoma de Células Escamosas em Orofaringe, em relação ao Carcinoma de Células Escamosas em Cavidade Oral, associado a soropositividade do HPV16 foi modificado pela variação do E2F2 em conjunto e especialmente em pacientes não tabagistas.
Blahak, 2020.	Coorte prospectiva (N=78 pacientes com diagnóstico de CEC).	Avaliar a expressão da p16 no contexto da positividade do HPV e sua influência na taxa de sobrevida global, localização, estadiamento e gradação histológica.	Não houve diferença entre o HPV+ e o tempo de progressão tumoral e a sobrevida global (N=0,84 e N=0,78, respectivamente). Também não houve correlação entre a presença do HPV e o grau de diferenciação histológica, bem como o seu estadiamento tumoral.
Tang, 2020.	Coorte N=204 pacientes (n=86 pacientes diagnosticados com lesão potencialmente maligna; n=118 diagnosticados com carcinoma oral).	Determinar a prevalência do HPV16 em lesões potencialmente malignas de cavidade oral e carcinoma oral; investigar a associação entre o HPV16 e fatores de risco relacionados ao estilo de vida; observar se a integração do HPV ao DNA do genoma humano foi um fator crítico na carcinogênese oral.	Os casos de carcinoma oral foram mais prevalentes em homens tabagistas e/ou etilistas quando comparados a desordens potencialmente malignas. Os resultados mostraram uma maior prevalência, mesmo não sendo significativa, relacionado ao carcinoma oral se comparado a desordens potencialmente malignas. Desta forma, o presente estudo mostrou não haver influência do HPV na carcinogênese oral.
Saleh, 2020.	Coorte retrospectivo.	Investigar a prevalência e a localização do HPV16 no CCEO e expressão da p16INK4A e as características clínicas e patológicas.	O HPV é um fator significativo na carcinogênese oral. Recomendamos usar o p16INK4A como marcador substituto para a detecção do HPV no Carcinoma de Células Escamosas de Cavidade Oral, podendo ser complementado pela hibridização <i>in situ</i> E6/E7RNAm.
Santacrose, 2021.	Revisão de Literatura.	Descrever as características epidemiológicas e mecanismos biomoleculares que levam ao desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e cancerosas em cavidade oral relacionadas ao HPV.	Apesar do HPV ser frequentemente mencionado na literatura a respeito do seu papel no surgimento de lesões benignas, os estudos também mencionam a sua relevância no processo de carcinogênese oral.
Carvalho de Assis, 2020.	Revisão Integrativa N=12 artigos analisados.	Realizar uma revisão integrativa sobre a associação entre o câncer de boca e a infecção pelo HPV.	Após a leitura criteriosa dos artigos selecionados, sete estudos mostraram a ocorrência do HPV em pacientes com câncer de boca; e apenas dois mostraram o HPV como possível fator etiológico para o câncer de boca. Sendo

			assim, não foi possível associar o HPV ao câncer oral.
--	--	--	--

Fonte: Autores (2023)

### 3.2 HPV e a Carcinogênese do Colo Uterino

O câncer de colo do útero está entre os cinco cânceres mais prevalentes no mundo e, no Brasil, entre a população feminina, é o quarto tumor maligno mais frequente. A infecção pelo HPV, já é bem documentada como o principal fator de risco relacionado a esse tipo de câncer. Existem vários subtipos descritos desse vírus, porém apenas os subtipos de alto risco, especificamente os subtipos 16 e 18, provocam modificações no DNA do hospedeiro capazes de promover transformação maligna dessas células, tornando-as capaz de multiplicarem-se de forma desenfreada (INCA, 2021; BALASUBRAMANIAN, 2019; GUPTA, 2019).

Inicialmente, o HPV acessa, através de micro abrasões, as células da camada basal do epitélio estratificado da junção escamo-colunar do colo uterino e provoca transformações pré-malignas, conhecidas com Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), que podem ser divididas em três estágios histológicos bem definidos (NIC 1, NIC 2 e NIC 3). Até 60% dessas lesões tendem a regredir espontaneamente em 1 ano e, em 2 anos, até 90% também regredirão. Fatores genéticos inerentes ao hospedeiro são responsáveis pela manutenção dessas alterações e progressão para o câncer. Também estão relacionadas à essa progressão a integração do genoma viral ao DNA do hospedeiro, que provoca uma infecção viral persistente, característica dos subtipos virais de alto risco (BALASUBRAMANIAN, 2019; GUPTA, 2019; HU, 2017).

Após a integração do genoma viral ao DNA do hospedeiro, ocorre inicialmente uma replicação intracelular em baixas cópias, cujas cópias ficam retidas em um elemento extracromossomal chamado Episomo, transformando as células epiteliais basais em células modificadas chamadas coilócitos. Essa replicação inicial mais lentificada e localizada nas camadas mais profundas do tecido epitelial é necessária para que não haja forte resposta imune do hospedeiro. Fatores genéticos e epigenéticos estão envolvidos na transformação para uma fase de replicação viral rápida, caracterizada pelo controle do DNA do hospedeiro pelo vírus, promovendo replicação celular desordenada (HU, 2017; MUÑOZ, 2018).

Os oncogenes virais E6 e E7 são bem descritos como os principais responsáveis pela carcinogênese associada ao HPV, pois inativam respectivamente a p53 e a pRb. A inativação da p53 inibe o processo de apoptose celular e a inativação do pRb promove

um processo de replicação celular desordenada, favorecendo a evolução dessas células para o câncer (BALASUBRAMANIAN, 2019; GUPTA, 2019; HU, 2017; MUNOZ, 2018).

O conhecimento do mecanismo molecular relacionado à carcinogênese do câncer de colo de útero tem sido bastante benéfico, proporcionando o diagnóstico de lesões precursoras, além de promover expansão nas possibilidades terapêuticas, porém muitos estudos ainda necessitam ser realizados para esclarecimento completo desses mecanismos (TABELA 2). Além disso, o diagnóstico citológico é prático triagem do câncer de colo uterino em grandes populações devido sua simplicidade em seu reproduzido, sua precisão e seu custo baixo (IRIE et al., 2001).

Tabela 2: Artigos publicados entre os anos de 2017 e 2019 que avaliaram a relação entre o HPV e a carcinogênese do colo uterino.

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Balassubramanian, 2019.	Revisão sistemática (N=74 estudos).	Discutir os principais eventos moleculares envolvidos na carcinogênese do câncer de colo de útero.	A superexpressão das oncoproteínas E6/E7 é o fator chave que afeta os genes supressores de tumor, principalmente aqueles que regulam o ciclo celular.
Gupta, 2019.	Revisão sistemática (N=216 estudos).	Resumir as alterações epigenéticas e eventos que causam alterações nos genomas do hospedeiro induzindo a desregulação do ciclo celular e promovendo o desenvolvimento do câncer de colo do útero.	Os principais fatores virais responsáveis por alterar essas vias e mediar a progressão para malignidade são as proteínas E6 e E7.
Hu, 2017	Revisão sistemática (N=194 estudos).	Discutir os principais fatores que contribuem para a persistência do HPV e da carcinogênese cervical e os novos conceitos e tecnologias emergentes para intervenções nesse câncer.	Novos conceitos e tecnologias emergentes para intervenções no câncer, para a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento precisos ainda são necessários.
Munoz, 2018	Revisão sistemática (N=143 estudos).	Revisar o processo de desenvolvimento do tumor iniciado pelo HPV, descobertas recentes sobre o processo de integração viral no genoma do hospedeiro, novos métodos para detectar a integração do HPV e efeitos associados derivados.	A carcinogênese do câncer de colo de útero não depende apenas da integração do genoma viral e da inibição da expressão de E2 para a desregulação de E6 e E7; existem outros mecanismos genômicos que afetam o desenvolvimento dessa neoplasia.

Fonte: Autores (2023)

### 3.3 HPV e a Carcinogênese Peniana

O câncer peniano é uma neoplasia rara que acontece mais frequentemente em pacientes com idade mais avançada, principalmente após os 60 anos. São conhecidos alguns fatores de riscos associados a esse tipo de câncer, porém a sua patogênese não é bem definida e tem-se poucos estudos que descrevem a carcinogênese da doença, mas sabe-se que o HPV tem sido associado a cerca de 50% dos diagnósticos (AFONSO, 2017).

Similar ao que acontece em outros cânceres HPV-dependentes, os subtipos virais de alto risco, principalmente o 16 e o 18, têm sido associados ao câncer de pênis. Histo logicamente, eles podem ser divididos em carcinoma de células escamosas basais, carcinoma verrucoso, carcinoma de células claras e carcinoma tipo linfoepitelioma. São neoplasias pouco diferenciadas, agressivas e com pouco poder de metastatização (SCHLENKER, 2018).

A transformação maligna das células pelo HPV acontece por intermédio dos oncogenes virais E6 e E7, que, incorporados ao DNA do hospedeiro, impedem diversos mecanismos de reparo genômico. Além disso, alguns estudos tem descrito a importância na mudança dos padrões de metilação do DNA na carcinogênese tumoral do câncer de pênis (AFONSO, 2017; SCHLENKER, 2018).

A terapêutica usual para o câncer peniano baseia-se na retirada cirúrgica do tumor, porém traz repercussões negativas para a vida sexual do paciente. Novas terapias vêm sendo desenvolvidas a partir do conhecimento da carcinogênese e dos eventos moleculares envolvidos, porém a necessidade de mais estudos ainda é uma realidade. Além disso, o foco na vacinação de meninos e na descoberta de lesões precursoras tem sido preconizado em vários países como forma de prevenção e diagnóstico precoce da doença, respectivamente (AFONSO, 2017; SCHLENKER, 2018) (TABELA 3).

Tabela 3: Artigos publicados entre os anos de 2017 e 2018 que avaliaram a relação entre o HPV e a carcinogênese peniana.

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Afonso, 2017.	Estudo de coorte prospectivo (122 pacientes com carcinoma de células escamosas de pênis)	Avaliar a prevalência do HPV, Epstein-Bar vírus e alterações na metilação do DNA em pacientes com câncer de pênis.	Há pelo menos duas vias para a carcinogênese peniana, uma independente de HPV ligada a eventos epigenéticos; e outro, dependente da infecção pelo HPV.
Schlenker, 2018.	Revisão crítica (N=23 estudos).	Discutir as principais características clínicas,	O tratamento precoce do câncer de pênis é o fator prognostico mais importante, para isso, é necessário aumentar o

		epidemiológicas e etiológicas do câncer de pênis.	investimento em profilaxias primárias (vacinação) e secundárias (diagnóstico precoce).
--	--	---	--

Fonte: Autores (2023)

### 3.4 HPV e Carcinogênese Anal

O câncer de ânus apresenta baixa frequência entre a população compreendendo 1 a 2% de todos os tumores colorretais no Brasil, apresentando uma maior prevalência em mulheres (INCA, 2021). Os fatores etiológicos relacionados são: obesidade, inatividade física, hereditariedade, tabagismo, etilismo, alimentação pobre em frutas e fibras, alto consumo de carnes vermelhas e processadas, pacientes imunodeprimidos (não HIV positivo) e a prática do sexo anal. Além disso, alguns fatores virais como o HIV e HPV possuem ação potencial no processo de carcinogênese anal (CLARK, 2018; LIN, 2018; Lum, 2020 INCA, 2020).

Apesar das semelhanças, a história natural da infecção pelo HPV do câncer anal é bem menos compreendida em relação ao câncer do colo uterino. Isso deve-se a raridade de casos clínicos e a falta de estudos suficientes que avaliem o processo de tumorigênese. Porém, em ambos os casos, foi verificada uma maior predisposição do grupo de pacientes HIV positivo. (CLARK, 2018; LIN, 2018).

De acordo com Lin et al (2018) o subtipo HPV 16 esteve associado a uma maior gravidade de neoplasias malignas do câncer anal. Porém, esse subtipo foi menos frequente em pacientes HIV positivo, sendo registrado uma maior ocorrência de HPV 18. Os subtipos 31/33/45/52 e 58 também foram encontrados associados a lesões malignas na região anal, porém considerados incomuns. Apesar dos resultados encontrados, o HPV16 ainda é considerado o de maior potencial carcinogênico, independente do grupo de pacientes (TABELA 4).

Segundo Kumar (2016) e Lum (2020), até o presente momento, sabe-se que o potencial carcinogênico do HPV, tanto no câncer anal como em outras neoplasias malignas, ocorre através da integração do seu DNA a célula do hospedeiro e superexpressão de oncoproteínas, como a E6 que atuará degradando a p53; e a E7 que se liga a proteína RB, resultando na imortalização e proliferação celular e instabilidade genômica. Porém, Shin et al (2018), realizou um estudo *in vitro* em que foi verificado a super ativação da via PI3K, o que representaria um novo alvo para ação de medicações que poderiam ser empregadas no tratamento do carcinoma de células escamosas anal. Entretanto, seriam necessários mais estudos (TABELA 4).

Tabela 4: Artigos publicados entre os anos de 2017 e 2019 que avaliaram a relação entre o HPV e a carcinogênese anal.

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Shin, 2018.	<i>In vitro</i>	Avaliar em camundongos se o carcinoma de células escamosas retal ocorre pela ação do HPV16 E6/E7 na hiperativação da via PI3K.	No carcinoma de células escamosas retal ocorre alterações na via PI3K (PI3ca) e esta via representa um novo alvo para a terapia com novas medicações.
Clarke, 2018.	Revisão narrativa, sistemática e meta-análise (N=14 estudos).	Discutir as principais diferenças entre o câncer cervical e anal. Realizar uma revisão sistemática e meta-análise com a finalidade de avaliar biomarcadores do processo de pré-câncer e câncer anal em pacientes HIV positivo e negativo.	Através do teste de citologia, houve uma maior detecção de HPV, como também maior gravidade da doença em pacientes HIV positivo. Recomenda-se o uso de biomarcadores como o RNAm do HPV E6/E7 para avaliação de lesões pré-cancerosas.
Lin, 2018.	Revisão sistemática e meta-análise (N=95 estudos).	Compreender através de estudos presentes na literatura o subtipo de HPV de alto risco envolvido no processo de carcinogênese anal em indivíduos HIV positivos e negativos	A prevalência de HPV variou na citologia de 42% para mulheres HIV negativo e 76% para em homens HIV positivo. O subtipo HPV 16 foi menos frequente em pacientes HIV positivo. Apesar dos resultados encontrados, o HPV 16 é o subtipo mais cancerígeno e mais frequentemente encontrado.
Lum, 2020.	Revisão de literatura.	Resumir a fisiopatologia, epidemiologia e tratamento do CEC retal com foco particular em mulheres.	Uma melhor compreensão do câncer anal faz-se necessário para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento que não estejam associados a sequelas e efeitos colaterais. Além disso, melhorias na forma de prevenção, como a vacinação que permite a prevenção de lesões pré-malignas e malignas.

Fonte: Autores (2023)

### 3.5 Associação entre o HPV Oral e do Colo Uterino

O HPV vem sendo relacionado à vários tipos de cânceres e estudos demonstram a presença do vírus em células cancerígenas cervicais, vaginais, vulvares, penianos, anal e de cabeça e pescoço. Diversos fatores de riscos atuam sinergicamente com o vírus, levando à transformação cancerígena das células, dentre eles podemos citar: tabagismo, uso de anticoncepcionais orais, múltiplas gestações, sistema imunológico comprometido, co-infecção com outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) e a infecção por subtipos de HPV de alto risco (SZYMONOWICZ, 2020; THORSTEINSSO, 2018).

O epitélio da cavidade oral e do colo uterino tem semelhanças estruturais e histológicas, o que despertou o interesse por estudar a relação entre a infecção concomitante

pelo HPV nesses dois sítios. Vários estudos tem demonstrado a presença de subtipos semelhantes de HPV colonizando essas células, com prevalências de até 89% de concórdância (QUINTANILLA, 2020).

Além disso, observou-se que o aumento das taxas de coinfeção de subtipos semelhantes de HPV de alto risco na cavidade oral e colo uterino apresenta uma tendência positiva ao longo do tempo. Acredita-se que a cavidade oral pode comportar-se como um reservatório para esse vírus e o sexo oral vem sendo apontado como uma possível forma de contágio, porém necessitando de mais estudos para esclarecer essa transmissão, já que não se pode afastar o risco de auto inoculação (PRIGGE, 2016; MOSMANN, 2021) (TABELA 5).

Tabela 5: Artigos publicados entre os anos de 2016 e 2021 que avaliaram a relação entre o HPV oral e a carcinogênese do colo uterino.

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Szymonowkz, 2020.	Revisão sistemática (N=100 estudos).	Discutir aspectos biológicos, ensaios clínicos, testes atuais e opções terapêuticas para a infecção pelo HPV.	Enquanto os testes e a prevenção do câncer do colo do útero melhoraram significativamente nas últimas décadas, os cânceres anogenitais continuam sendo mais difíceis de confirmar. A vacinação continua sendo a melhor forma de prevenção.
Prigge, 2016.	Revisão sistemática (N=193 estudos).	Revisar o estado atual e os novos desenvolvimentos em epidemiologia, prevenção, diagnóstico e tratamento da neoplasia associada ao HPV em várias localizações anatômicas	Um estágio permissivo clássico pode não ser sustentado no epitélio escamoso da região da cabeça e pescoço e levanta a consideração de que a carcinogênese induzida pelo HPV na cabeça e pescoço pode diferir fundamentalmente da via clássica observada no colo uterino e em sítios anogenitais não cervicais.
Quintanilla, 2020.	Estudo de coorte prospectivo (174 mulheres HIV+)	Determinar a prevalência de vários tipos de HPV e variantes de HPV16 no colo uterino e cavidade oral, bem como em infecções concomitantes em ambos os sítios anatômicos, em mulheres HIV-positivas e relacionar esses achados com a presença de determinados fatores de risco.	Este estudo exibiu uma alta porcentagem de coinfeções com HPV16 em ambas as regiões anatômicas e, mais importante, abrigaram apenas variantes europeias desse tipo viral.
Mosmann, 2021.	Estudo caso-controle (100 mulheres – 50 com citologia normal e 50 com citologia alterada)	Avaliar a prevalência de infecção oral e genital por HPV e C.trachomatis em mulheres com citologia cervical normal e anormal	Como a histologia da mucosa oral se assemelha à do colo uterino, podemos antecipar a presença de HPV e outras IST que são detectadas em diferentes lesões das áreas genitais e da mucosa oral.

Thorsteinsson, 2018.	Estudo de coorte transversal (334 mulheres HIV+)	Avaliar a prevalência, distribuição e concordância da infecção cervical, oral e anal por HPV e preditores de HPV oral e anal em mulheres HIV+.	Infecção cervical e anal por HPV foram altamente prevalentes em mulheres HIV+. Quase metade de todas as infecções por HPV nos três sítios anatômicos poderiam ter sido prevenidas pela vacinação infantil/adolescente com a vacina contra o HPV.
----------------------	--	--	--

Fonte: Autores (2023)

#### 4. CONCLUSÃO

Grande parte das infecções por HPV são subclínicas, ou seja, não apresentam sintomatologia importante e tendem a desaparecer espontaneamente. Sendo este o maior desafio, pois em alguns casos, a depender do tipo de HPV presente, se alto ou baixo risco, e de fatores inerentes ao hospedeiro, essas células podem tornar-se capazes de multiplicar-se desordenadamente, transformando-se em células cancerígenas. Na presente revisão narrativa esclarecemos aspectos clínicos e comportamentais a respeito do HPV e sua relação com a carcinogênese nos sítios: cavidade oral, colo uterino, pênis e ânus. Porém, devido a baixa quantidade de estudos presentes na literatura, sugere-se a realização de mais pesquisas que possam embasar as investigações.

## REFERÊNCIAS

- AFONSO, L. A. et al. Human papillomavirus, Epstein-Barr virus, and methylation status of p16ink4a in penile cancer. **Journal of medical virology**, v. 89, n. 10, p. 1837-1843, 2017.
- ANTONSSON, A. et al. Natural history of oral HPV infection: Longitudinal analyses in prospective cohorts from Australia. **International journal of cancer**, v. 148, n. 8, p. 1964-1972, 2021.
- ASSIS, R.C.; RIBEIRO, M.S.; FERREIRA, L.P. et al. Associação entre o câncer de boca e a presença do HPV- Revisão Sistemática. **Revisa**, v. 9, n.2, p.344-56, 2020.
- BALASUBRAMANIAM, S. D. et al. Key molecular events in cervical cancer development. **Medicina**, v. 55, n. 7, p. 384, 2019.
- BIJINA, B. R. et al. Detection of human papilloma virus in potentially malignant and malignant lesions of the oral cavity and a study of associated risk factors. **South Asian Journal of Cancer**, v. 5, n. 04, p. 179-181, 2016.
- BLAHAK, J. et al. HPV, protein p16 and squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc**, v. 164, n. 3, 2020.
- CHAKROBARTY, B. et al. Relationship among tobacco habits, human papilloma virus (HPV) infection, p53 polymorphism/mutation and the risk of oral squamous cell carcinoma. **Journal of oral and maxillofacial pathology**, v. 18, n. 2, p. 211, 2014.
- CLARKE, M. A.; WENTZENSEN, N. Strategies for screening and early detection of anal cancers: a narrative and systematic review and meta-analysis of cytology, HPV testing, and other biomarkers. **Cancer cytopathology**, v. 126, n. 7, p. 447-460, 2018.
- DHANAPAL, R. et al. High-risk human papilloma virus in archival tissues of oral pathosis and normal oral mucosa. **Contemporary Clinical Dentistry**, v. 6, n. 2, p. 148, 2015.
- FERNÁNDEZ-LÓPEZ, Claudia; MORALES-ANGULO, Carmelo. Otolaryngological lesions secondary to oral sex. **Acta Otorrinolaringológica Española**, v. 68, n. 3, p. 169-180, 2017.
- GALVIS, M. M. et al. Expression of cell cycle proteins according to HPV status in oral squamous cell carcinoma affecting young patients: a pilot study. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 125, n. 4, p. 317-325, 2018.
- GIPSON, B. J. et al. Sensitivity and specificity of oral HPV detection for HPV-positive head and neck cancer. **Oral oncology**, v. 77, p. 52-56, 2018.
- GRIFFIN, L. M.; CICCHINI, L.; PYEON, D. Human papillomavirus infection is inhibited by host autophagy in primary human keratinocytes. **Virology**, v. 437, n. 1, p. 12-19, 2013.
- GUPTA, Sadhana M.; MANIA-PRAMANIK, Jayanti. RETRACTED ARTICLE: Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. **Journal of biomedical science**, v. 26, n. 1, p. 1-19, 2019.

HERRERO, R.; CASTELLSAGUÉ, X.; PAWLITA, M. et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. **J Natl Cancer Inst**, v. 95, p. 1772-1783, 2003.

HU, Z.; MA, D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. **Cancer medicine**, v. 7, n. 10, p. 5217-5236, 2018.

ILIE, M.M.T; SUZUKI, L.E; YOSHIDA, C.S; LOPES, D.C, CONSOLARO, M.E.L. Avaliação dos critérios morfológicos clássicos e não clássicos de HPV no diagnóstico colposcópico. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, v.5, n.3, p.259-266,2001.

LI, Y. et al. Effect of human papillomavirus seropositivity and E2F2 promoter variants on risk of squamous cell carcinomas of oropharynx and oral cavity. **Carcinogenesis**, v. 37, n. 11, p. 1070-1078, 2016.

LIN, C.; FRANCESCHI, S.; CLIFFORD, G. M. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 2, p. 198-206, 2018.

LUM, C et al. A 2020 update of anal cancer: the increasing problem in women and expanding treatment landscape. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, v. 14, n. 8, p. 665-680, 2020.

MOSMANN, J. P. et al. Human papillomavirus and Chlamydia trachomatis in oral and genital mucosa of women with normal and abnormal cervical cytology. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2021.

OYERVIDES-MUÑOZ, M. A. et al. Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 61, p. 134-144, 2018.

PÉREZ-QUINTANILLA, M. et al. High prevalence of human papillomavirus and European variants of HPV 16 infecting concomitantly to cervix and oral cavity in HIV positive women. **PLoS One**, v. 15, n. 4, p. e0227900, 2020.

PRIGGE, E. S.; VON K. D. M; REUSCHENBACH, M. Clinical relevance and implications of HPV-induced neoplasia in different anatomical locations. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 772, p. 51-66, 2017.

SALEH, W. et al. Localization and characterization of human papillomavirus-16 in oral squamous cell carcinoma. **Oral Diseases**, 2021.

SANTACROCE, L. et al. Focus on HPV infection and the molecular mechanisms of oral carcinogenesis. **Viruses**, v. 13, n. 4, p. 559, 2021.

SILVIA; B. L.; ALEMANY, L. HPV in genital cancers (at the exception of cervical cancer) and anal cancers. **La Presse Médicale**, v. 43, n. 12, p. e423-e428, 2014.

SCHLENKER, B.; SCHNEEDE, P. The role of human papilloma virus in penile cancer prevention and new therapeutic agents. **European urology focus**, v. 5, n. 1, p. 42-45, 2019.

SHIN, M. K. et al. Activating mutations in Pik3ca contribute to anal carcinogenesis in the presence or absence of HPV-16 oncogenes. **Clinical Cancer Research**, v. 25, n. 6, p. 1889-1900, 2019.

SINGH, V. et al. p16 and p53 in HPV-positive versus HPV-negative oral squamous cell carcinoma: do pathways differ?. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 46, n. 9, p. 744-751, 2017.

SIKKA, S.; SIKKA, P. Association of human papilloma virus 16 infection and p53 polymorphism among tobacco using oral leukoplakia patients: A clinicopathologic and genotypic study. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 5, n. 4, p. 430, 2014.

TANG, K. D. et al. Oral HPV16 prevalence in oral potentially malignant disorders and oral cavity cancers. **Biomolecules**, v. 10, n. 2, p. 223, 2020.

THORSTEINSSON, K. et al. Prevalence of cervical, oral, and anal human papillomavirus infection in women living with HIV in Denmark–The SHADE cohort study. **Journal of Clinical Virology**, v. 105, p. 64-71, 2018.

VILLA, L. L. Viral carcinogenesis: virus implicated in cancer. In: BMC proceedings. **BioMed Central**, p. 1-1, 2013.

ZAMMIT, A. P. et al. Examining the contribution of smoking and HPV towards the etiology of oral cavity squamous cell carcinoma using high-throughput sequencing: A prospective observational study. **PLoS One**, v. 13, n. 10, p. e0205406, 2018.