

**COLEGIADO DO CURSO DE ODONTOLOGIA
COORDENAÇÃO DE TCC
ARTIGO CIENTÍFICO - TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

GABRIELA DAMASCENO DOS ANJOS

**A INFLUÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) NA
CARCINOGENESE DE CABEÇA E PESCOÇO: ASSINATURAS
GENÔMICAS E O PAPEL DO CIRURGIÃO-DENTISTA NO
DIAGNÓSTICO PRECOCE**

**ILHÉUS – BAHIA
2026**

GABRIELA DAMASCENO DOS ANJOS

**A INFLUÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) NA
CARCINOGENESE DE CABEÇA E PESCOÇO: ASSINATURAS
GENÔMICAS E O PAPEL DO CIRURGIÃO-DENTISTA NO
DIAGNÓSTICO PRECOCE**

Artigo Científico apresentado como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em ODONTOLOGIA, pelo Curso
de Odontologia da Faculdade de Ilhéus.

Orientadora: Profa. Uly Lorrane Carneiro
Cordeiro

**ILHÉUS – BAHIA
2026**

*Artigo Científico apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso- TCC II,
ODONTOLOGIA CESUPI, maio, 2026.*

Sumário

RESUMO	4
INTRODUÇÃO	5
REFERENCIAL TEÓRICO.....	6
Mecanismos moleculares da oncogênese viral: E6, E7 e a Perda de ATM.....	6
Integração viral e heterogeneidade subclonal	6
Desafios diagnósticos: O papel da massa cervical	7
MATERIAL E MÉTODOS.....	8
RESULTADOS E DISCUSSÃO	8
Caracterização biológica e genômica do papilomavírus humano	8
Dinâmica epidemiológica do HPV em cabeça e pescoço	10
Mecanismos de transmissão e processo de infecção celular	11
Mecanismos de carcinogênese e ação das oncoproteínas E6 e E7	12
Assinaturas genômicas, instabilidade molecular e biomarcadores.....	13
Manifestações clínicas e o impacto do carcinoma espinocelular	15
Métodos diagnósticos e rastreamento precoce	15
O papel estratégico do cirurgião-dentista no rastreamento	16
Estratégias de prevenção, controle e vacinação	19
Prognóstico e implicações terapêuticas	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
REFERÊNCIAS	24

**COLEGIADO DO CURSO DE ODONTOLOGIA TRABALHO DE
CONCLUSÃO DE CURSO II
A INFLUÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) NA
CARCINOGENESE DE CABEÇA E PESCOÇO: ASSINATURAS
GENÔMICAS E O PAPEL DO CIRURGIÃO-DENTISTA NO
DIAGNÓSTICO PRECOCE**

GABRIELA DAMASCENO DOS ANJOS¹, ULLY LORRANE CARNEIRO CORDEIRO²

¹Discente do curso de Odontologia da Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior, Ilhéus, Bahia. e-mail: gabriela_damasceno@hotmail.com

²Docente do curso de Odontologia da Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior, Ilhéus, Bahia. e-mail: ullyullycc@gmail.com

RESUMO

Introdução: O carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço enfrenta uma transição etiológica global, com um aumento expressivo de casos vinculados à infecção causada pelo Papilomavírus Humano (HPV), especialmente em pacientes jovens e não tabagistas. **Objetivo:** Analisou-se a influência oncogênica do vírus na carcinogênese de cabeça e pescoço, abordando os mecanismos de integração viral e os desafios diagnósticos enfrentados pelo cirurgião-dentista, mudando o cenário de fatores de riscos já conhecido como mais comum em pessoas tabagistas e etilistas. **Materiais e Métodos:** Este estudo seguiu a linha de revisão bibliográfica qualitativa de artigos sobre genômica e epidemiologia de alto impacto a respeito da infecção ocasionada pelo HPV em cabeça e pescoço, publicados majoritariamente entre 2019 e 2025. A busca foi realizada nas plataformas de bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico. **Resultados:** Comprovou-se que a integração do DNA do HPV-16 induz instabilidade genômica via mutagênese APOBEC e resulta na perda do gene supressor ATM em 67% dos casos, o que confere a esses tumores uma vulnerabilidade terapêutica única e alta radiosensibilidade. No entanto, identificou-se que a principal barreira para o diagnóstico precoce na odontologia reside no fato de essas alterações genômicas se manifestarem clinicamente de forma oculta ou atípica na cavidade oral e orofaringe. Como esses tumores frequentemente surgem em tecidos profundos (criptas amigdalíneas) e sem as lesões precursoras clássicas observadas em fumantes, o diagnóstico inicial é severamente dificultado, resultando em detecção majoritariamente tardia (80% dos casos) por meio de massas cervicais indolores que mimetizam patologias benignas. **Conclusão:** O status do HPV consolidou-se como o principal marcador prognóstico para o planejamento terapêutico moderno. Diante da dificuldade diagnóstica pela ausência de fatores de risco tradicionais, é imperativo que a Odontologia adote protocolos de vigilância cervical rigorosa e promova a vacinação como estratégia fundamental de prevenção primária.

Palavras-chave: HPV. Carcinoma Espinocelular. Carcinogênese. Odontologia.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço representa um dos maiores desafios da oncologia contemporânea, apresentando uma transição etiológica marcante nas últimas duas décadas. Tradicionalmente associado ao consumo contínuo de tabaco e álcool, o carcinoma espinocelular (CEC) agora apresenta uma nova face: a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). Esta mudança epidemiológica é particularmente relevante para a Odontologia, pois atinge uma faixa etária mais jovem e indivíduos sem os hábitos de risco clássicos, transformando o câncer de orofaringe em uma das neoplasias de crescimento mais rápido globalmente (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2015).

O carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC – *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*) é reconhecido como o sexto câncer mais prevalente globalmente, com aproximadamente 900.000 casos, sendo responsável por mais de 400.000 novos diagnósticos e mortes anualmente. Os carcinomas espinocelulares orais representam mais de 90% das malignidades orais, com uma prevalência superior entre os homens. A orofaringe é um dos locais mais comuns para o desenvolvimento de carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço, podendo envolver áreas como as amígdalas, a base da língua e o palato mole, sendo responsável por cerca de 97.000 mortes anuais em todo o mundo (Badwelan et al., 2023; Tang et al., 2020).

No Brasil, a relevância do tema é acentuada pela gravidade dos diagnósticos. Segundo dados da Agência Brasil (2025), o país enfrenta uma estatística desoladora: oito em cada dez casos de câncer de cabeça e pescoço são identificados em estágio avançado. Esta realidade impõe ao cirurgião-dentista uma responsabilidade crítica, visto que a detecção precoce é o fator determinante para a redução da morbimortalidade e das sequelas funcionais agressivas do tratamento (AGÊNCIA BRASIL, 2025).

O problema central desta pesquisa reside na diferenciação biológica e clínica dos tumores HPV-positivos. Diferente do CEC induzido por carcinógenos químicos, o câncer viral apresenta um comportamento molecular distinto, manifestando-se frequentemente de forma oculta em criptas tonsilares e surgindo clinicamente como uma massa cervical (linfonodomegalia) indolor. Assim, o objetivo geral deste artigo é

*Artigo Científico apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso- TCC II,
ODONTOLOGIA CESUPI, maio, 2026.*

investigar como a integração do HPV influencia a carcinogênese e o prognóstico, enquanto os objetivos específicos buscam descrever os mecanismos moleculares de integração e identificar os principais gargalos no diagnóstico precoce.

A justificativa deste estudo fundamenta-se na necessidade de atualização dos protocolos odontológicos. A compreensão de que o status do HPV não é apenas um dado laboratorial, mas o principal marcador para decisões de tratamento moderno (como a desintensificação da radioterapia), é vital para a formação acadêmica e para a segurança do paciente.

REFERENCIAL TEÓRICO

Mecanismos moleculares da oncogênese viral: E6, E7 e a Perda de ATM

A carcinogênese mediada pelo HPV é impulsionada pela expressão das oncoproteínas virais E6 e E7. A proteína E6 promove a degradação do supressor tumoral p53, enquanto a E7 inativa a proteína do retinoblastoma (pRb), resultando na perda do controle do ciclo celular. Contudo, estudos genômicos de ponta revelam que a integração do DNA viral no genoma do hospedeiro desencadeia eventos ainda mais complexos.

Conforme demonstrado por Sasa et al. (2025), a integração do HPV é acompanhada por assinaturas mutacionais da enzima APOBEC, gerando instabilidade genômica focal. Um achado crucial do biênio 2024-2025 é a ****perda do gene supressor ATM**** em 67% dos tumores HPV-positivos. O gene ATM é responsável pelo reparo de quebras de fita dupla no DNA; sua ausência torna o tumor extremamente vulnerável à radiação, o que justifica clinicamente por que pacientes HPV-positivos possuem taxas de cura superiores aos tabagistas (SASA et al., 2025).

Integração viral e heterogeneidade subclonal

Diferente do modelo de integração estável, novas evidências sugerem que o tumor continua a evoluir geneticamente após a infecção inicial. Sasa et al. (2025) identificaram que cerca de 44% dos pontos de quebra da integração são subclonais, o que indica uma heterogeneidade intratumoral significativa. Isto implica que biópsias pequenas podem não representar a totalidade da carga viral ou da agressividade

genética do tumor, exigindo maior critério na análise histopatológica e molecular (SASA et al., 2025).

Desafios diagnósticos: O papel da massa cervical

O carcinoma espinocelular de orofaringe (CECO) relacionado ao HPV apresenta uma "armadilha" diagnóstica. Enquanto o câncer oral convencional costuma apresentar lesões ulceradas visíveis, o CECO HPV-positivo frequentemente apresenta um tumor primário pequeno e oculto, manifestando-se inicialmente como um linfonodo cervical aumentado. McGarey Jr. et al. (2024) observaram que muitos pacientes são submetidos a ciclos de antibióticos por suspeitas de infecções odontogênicas ou cistos benignos, o que retarda o diagnóstico oncológico definitivo.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa configurou-se como uma revisão de literatura qualitativa e exploratória. O levantamento bibliográfico foi realizado em bases de dados e periódicos de alto impacto, incluindo *Nature Communications*, *Scientific Reports*, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* e *International Archives of Otorhinolaryngology*. A busca pelos artigos foi conduzida utilizando-se as palavras-chave (descritores): Neoplasias de cabeça e pescoço, infecções por Papillomavirus, Carcinogênese e Odontologia.

Como critérios de inclusão, selecionaram-se estudos publicados no recorte temporal de 2019 a 2025 que abordassem os mecanismos de integração molecular do HPV e os desafios do diagnóstico clínico na Odontologia, admitindo-se publicações anteriores a este período apenas quando configurassem artigos-chave de relevância histórica para a fundamentação teórica. Foram excluídos da amostragem final os artigos duplicados nas bases de dados, revisões narrativas informais, estudos focados exclusivamente em câncer de colo uterino e publicações que não correlacionassem a infecção viral ao diagnóstico clínico ou histopatológico na região de orofaringe e cavidade oral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização biológica e genômica do papilomavírus humano

O Papilomavírus Humano (HPV) pertence à família *Papillomaviridae* e consiste em um grupo de vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla circular, não envelopados, cujo genoma possui aproximadamente 8.000 pares de bases (LAHDHIRI et al., 2025; ZAMUNER et al., 2025). Esse genoma é funcionalmente organizado em três regiões principais: a região precoce (*early* - E), a região tardia (*late* - L) e uma região reguladora não codificante, denominada região de controle longo (LCR) (LAHDHIRI et al., 2025; ZAMUNER et al., 2025). A região precoce codifica proteínas essenciais para a replicação, transcrição e transformação celular (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), enquanto a região tardia é responsável pela tradução das proteínas estruturais do capsídeo viral (L1 e L2), cruciais para a montagem da partícula viral e internalização na célula

hospedeira (LAHDHIRI et al., 2025).

A classificação dos mais de 200 genótipos de HPV identificados é baseada na homologia de sequência do gene L1 e, do ponto de vista clínico, no seu potencial de indução à malignidade epitelial (LAHDHIRI et al., 2025). Os vírus são divididos em tipos de baixo risco oncogênico e de alto risco oncogênico (LAHDHIRI et al., 2025; PETITO et al., 2017). Os tipos de baixo risco estão comumente associados a lesões benignas, como papilomas orais e condilomas acuminados, ao passo que os tipos de alto risco são os agentes causais diretos de neoplasias malignas anogenitais e de cabeça e pescoço (PETITO et al., 2017; ZAMUNER et al., 2025). O HPV demonstra um tropismo estrito pelo epitélio escamoso estratificado, necessitando do maquinário de replicação das células em diferenciação para completar o seu ciclo de vida (SASA et al., 2025; THAKRAL et al., 2024).

No âmbito das neoplasias malignas de cabeça e pescoço, os genótipos HPV-16 e HPV-18 destacam-se como os principais agentes etiológicos de alto risco oncogênico (PETITO et al., 2017; ZAMUNER et al., 2025).³ No entanto, existe uma marcante assimetria epidemiológica entre ambos: o HPV-16 consolida-se como o protagonista absoluto da carcinogênese neste território anatômico, sendo identificado em cerca de 85% a 95% de todos os casos de tumores orofaríngeos induzidos pelo vírus (SILVA, J. B. et al., 2024; BRUNI et al., 2023). Em contrapartida, o HPV-18, embora apresente elevada relevância oncogênica sistêmica, é detectado em uma proporção substancialmente menor no carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, variando entre 5% e 15% das amostras positivas para o vírus (PETITO et al., 2017; SILVA, J. B. et al., 2024).

Classificação Oncogênica	Genótipos Principais	Manifestações Clínicas Típicas	Principais Sítios de Acometimento	Fontes
Baixo Risco	HPV-6, HPV-11	Papilomas bucais, verrugas vulgares, condilomas acuminados	Cavidade oral, mucosa genital, laringe	(PETITO et al., 2017)

Alto Risco	HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-52, HPV-56, HPV-58, HPV-59	Carcinomas espinocelulares, displasias graves, lesões intraepiteliais	Orofaringe (tonsilas e base da língua), colo uterino, canal anal, trato sinonasal	(LAHDHIRI et al., 2025; ZAMUNER et al., 2025)
------------	--	---	---	---

Dinâmica epidemiológica do HPV em cabeça e pescoço

Historicamente, o carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECCP) esteve associado de forma quase exclusiva ao consumo crônico e sinérgico de tabaco e álcool (THAKRAL et al., 2024). No entanto, as últimas décadas evidenciaram uma profunda transição no perfil epidemiológico global desse grupo de neoplasias, caracterizada por um aumento substancial na incidência de tumores localizados na orofaringe, impulsionado pela infecção pelo HPV (SASA et al., 2025; THAKRAL et al., 2024). Esse fenômeno, descrito em relatórios epidemiológicos nacionais como uma verdadeira mudança de rumo nas tendências de saúde pública, aponta para o surgimento de um perfil de paciente jovem, com maior escolaridade, menor histórico de tabagismo e exposição sexual ativa ao vírus (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2015; VIEIRA, 2025).

No Brasil, a prevalência de infecção oral por HPV na população geral saudável é estimada em aproximadamente 11,89% (COLPANI et al., 2020) ⁵, embora estudos específicos em tecidos tonsilares de populações sem câncer indiquem que a presença ativa do vírus de forma latente pode ser extremamente baixa em indivíduos de baixo risco (SILVA, J. B. et al., 2024). Uma ampla revisão sistemática nacional conduzida por Matos et al. (2015) consolidou dados sobre a prevalência de infecções orais e orofaríngeas na população brasileira, demonstrando variações regionais significativas e reforçando a necessidade de monitoramento epidemiológico constante desses sítios anatômicos (MATOS et al., 2015).

A elucidação dos fatores de risco biológicos e de comportamento sexual obteve avanços importantes por meio de estudos genéticos de alta precisão (THAKRAL et al.,

2024). A aplicação de análises de randomização mendeliana multivariável revelou que a exposição prolongada ao tabaco — medida pelo Índice de Tabagismo Abrangente (CSI) — e o consumo de álcool atuam como fatores de risco causais e independentes tanto para tumores de cabeça e pescoço HPV-positivos quanto para os HPV-negativos (THAKRAL et al., 2024).

Esses achados são fundamentais para desmistificar a percepção de que pacientes com tumores induzidos pelo HPV estariam isentos dos riscos biológicos do tabagismo e do etilismo, comprovando que a presença do carcinógeno químico potencializa a probabilidade de tumorigênese de forma paralela à infecção viral (THAKRAL et al., 2024).

Subtipo de CECCP	Fator de Risco Analisado	Razão de Chances (Odds Ratio - OR)	Intervalo de Confiança (IC 95%)	Valor de p	Fontes
HPV-Negativo	Tabagismo Crônico (CSI)	3,03	1,75 - 5,24	7,00 x 10 ⁻⁵	(THAKRAL et al., 2024)
HPV-Positivo	Tabagismo Crônico (CSI)	2,73	1,39 - 5,36	0,003	(THAKRAL et al., 2024)
HPV-Negativo	Consumo de Álcool (Doses/Semana)	7,72	3,63 - 16,4	1,00 x 10 ⁻⁷	(THAKRAL et al., 2024)
HPV-Positivo	Consumo de Álcool (Doses/Semana)	2,66	1,06 - 6,68	0,038	(THAKRAL et al., 2024)

Mecanismos de transmissão e processo de infecção celular

A transmissão do HPV para a cavidade oral e orofaringe ocorre predominantemente por via sexual, mediada pelo contato direto de mucosas durante a prática de sexo oral (PETITO et al., 2017; SILVA, J. B. et al., 2024). O tropismo característico do vírus por epitélios escamosos direciona a infecção para áreas de transição epitelial, com especial afinidade pelas criptas linfáticas das tonsilas palatinas

*Artigo Científico apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso- TCC II,
ODONTOLOGIA CESUPI, maio, 2026.*

e linguais (SASA et al., 2025). O processo infeccioso inicia-se quando as partículas virais penetram o epitélio através de microabrasões na barreira mucosa, alcançando as células-tronco localizadas na camada basal epitelial (LAHDHIRI et al., 2025).

A entrada do vírus na célula hospedeira ocorre por meio da interação entre a proteína L1 do capsídeo e receptores de superfície celular, promovendo a internalização do virion por endocitose mediada por receptor (LAHDHIRI et al., 2025).⁸ Uma vez no citoplasma, o genoma viral é transportado para o núcleo da célula basal (LAHDHIRI et al., 2025). Em infecções produtivas ou latentes de caráter não integrativo, o genoma viral mantém-se em uma conformação circular extracromossômica, denominada epissoma, replicando-se em baixo número de cópias de forma síncrona com o ciclo celular do hospedeiro, sob controle estrito das proteínas virais de replicação E1 e E2 (LAHDHIRI et al., 2025).

Mecanismos de carcinogênese e ação das oncoproteínas E6 e E7

A persistência da infecção por tipos de alto risco oncogênico e a perda de controle transcricional do vírus culminam na carcinogênese ativa, processo impulsionado pela superexpressão coordenada das oncoproteínas virais E6 e E7 (ZAMUNER et al., 2025; THAKRAL et al., 2024). Essas oncoproteínas atuam de maneira sinérgica para neutralizar os principais sistemas de controle do ciclo celular e supressão tumoral do hospedeiro (ZAMUNER et al., 2025; THAKRAL et al., 2024).

A oncoproteína E6 desempenha um papel deletério ao ligar-se diretamente à proteína supressora de tumor p53, recrutando simultaneamente a ligase de ubiquitina celular E6AP (ZAMUNER et al., 2025). Essa interação resulta na poliubiquitinação e consequente degradação da p53 via via proteassômica (ZAMUNER et al., 2025). Com a perda da p53 ativa, a célula perde a capacidade de induzir a parada do ciclo celular no ponto de checagem G1/S ou de desencadear a apoptose em resposta a danos genômicos severos, permitindo o acúmulo descontrolado de mutações na célula hospedeira (ZAMUNER et al., 2025).

Simultaneamente, a oncoproteína E7 atua sobre a proteína supressora de tumor do retinoblastoma (pRb) (ZAMUNER et al., 2025; THAKRAL et al., 2024). Sob fisiologia normal, a pRb hipofosforilada mantém-se ligada ao fator de transcrição E2F, inibindo a progressão do ciclo celular (ZAMUNER et al., 2025). A oncoproteína E7 liga-se à pRb e promove a sua dissociação do complexo com E2F, direcionando a pRb para a

degradação proteassômica (ZAMUNER et al., 2025). O fator de transcrição E2F livre migra para o núcleo e ativa constitutivamente a transcrição de genes necessários para a transição para a fase S do ciclo celular, forçando a célula hospedeira a um estado de proliferação mitótica ininterrupto (ZAMUNER et al., 2025).

Embora a integração física do DNA viral ao genoma do hospedeiro com a consequente ruptura do gene repressivo E2 tenha sido tradicionalmente apontada como a via obrigatória para a superexpressão estável de E6 e E7, investigações genômicas recentes trouxeram novas interpretações de complexidade molecular (SASA et al., 2025). Análises moleculares detalhadas por Sasa et al. (2025) demonstraram que pelo menos 49% dos carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço associados ao HPV progridem e mantêm o estado maligno sem que ocorra a integração física do genoma viral, operando exclusivamente por meio de epissomas biologicamente ativos ou configurações mistas. Esse dado revela que a expressão contínua das oncoproteínas virais pode ser mantida de forma independente da quebra de integridade cromossômica do hospedeiro, sugerindo rotas alternativas de evasão regulatória e epigenética (SASA et al., 2025).

Assinaturas genômicas, instabilidade molecular e biomarcadores

A arquitetura genômica dos carcinomas espinocelulares associados ao HPV difere de forma marcante dos tumores de cabeça e pescoço não relacionados ao vírus (THAKRAL et al., 2024; SASA et al., 2025). Os carcinomas HPV-positivos caracterizam-se por apresentar uma acentuada instabilidade genômica com enriquecimento mutacional induzido pela atividade das desidrogenases de citidina celulares (APOBEC), cujas assinaturas mutacionais predominam nesses tumores e nos pontos quentes de inserção do vírus (SASA et al., 2025; ZAMUNER et al., 2025).

A análise genômica conduzida por Sasa et al. (2025) revelou que a integração viral exibe uma expressiva heterogeneidade intratumoral, apresentando 44% de pontos de quebra subclonais, o que demonstra que a integração cromossômica é um evento dinâmico que pode ocorrer de forma contínua durante a progressão e expansão clonal do tumor, em vez de um evento exclusivamente monoclonal precoce.⁹ Os pesquisadores identificaram também que 67% desses tumores apresentam perda heterozigótica do gene de reparo de DNA ATM (*ataxia-telangiectasia mutated*),

confirmando que a haploinsuficiência de ATM atua como um elemento facilitador central para a instabilidade genômica e integração do HPV. Além disso, a dinâmica molecular revelou caminhos de ativação de vias intracelulares distintos: os tumores com integração clonal estável apresentam ativação proeminente da via JAK-STAT, ao passo que os tumores que progridem sem integração viral física exibem ativação coordenada da via NF-B, sendo a ativação da via PI3K a principal mutação condutora compartilhada em ambos os perfis (SASA et al., 2025).

Essas assinaturas biológicas refinadas também têm sido estendidas para o entendimento de sítios anatômicos menos frequentes, como o trato sinonasal (ZAMUNER et al., 2025). O estudo pioneiro de Zamuner et al. (2025) sobre o carcinoma espinocelular sinonasal (CECSN) revelou que a variante associada ao HPV compartilha os mesmos padrões moleculares observados nos cânceres de colo uterino e de orofaringe, incluindo a ausência completa de mutações no gene TP53, mutações quentes nos genes PI3K e FGFR3, e enriquecimento de mutagenese por APOBEC. O trabalho identificou mutações recorrentes específicas para o CECSN HPV-associado nos genes KMT2C, UBXN11, AP3S1, MT-ND4 e MT-ND5, evidenciando que as alterações nos genes KMT2D e FGFR3 correlacionam-se de forma direta com uma menor sobrevida global (ZAMUNER et al., 2025). Essa caracterização molecular consolida definitivamente o HPV como um condutor oncogênico ativo no trato sinonasal, afastando a hipótese de sua presença decorrer apenas de uma colonização comensal passiva (ZAMUNER et al., 2025).

Como biomarcador de uso rotineiro na prática clínica, a detecção da superexpressão da proteína p16, um inibidor de quinase dependente de ciclina, consolidou-se como um substituto altamente sensível para a atividade transcricional do HPV em tumores de orofaringe (MCGAREY JR. et al., 2024; ZAMUNER et al., 2025). Uma vez que a degradação da pRb mediada pela oncoproteína E7 anula o mecanismo de retroalimentação negativa que normalmente bloqueia a transcrição de p16, os tumores de cabeça e pescoço de etiologia viral exibem uma forte e difusa imunomarcagem para p16 no citoplasma e no núcleo celular (LAHDHIRI et al., 2025; ZAMUNER et al., 2025).

Manifestações clínicas e o impacto do carcinoma espinocelular

O comportamento clínico do carcinoma espinocelular de orofaringe HPV-positivo apresenta características únicas que contrastam radicalmente com a apresentação clássica dos tumores associados ao tabaco e álcool (MCGAREY JR. et al., 2024). Em virtude de sua origem anatômica profunda no interior das criptas epiteliais e do tecido linfoide associado à orofaringe, o tumor primário frequentemente permanece pequeno e clinicamente indetectável à inspeção visual de rotina e mesmo à laringoscopia flexível em até 19,0% dos pacientes (MCGAREY JR. et al., 2024). A manifestação clínica primária que habitualmente motiva o paciente a buscar assistência médica é o surgimento de uma massa cervical assintomática decorrente de metástase linfonodal linfática regional, observada em 85,1% dos casos (MCGAREY JR. et al., 2024).

Essa ausência de sintomas precoces exuberantes, como dor de garganta intensa, odinofagia persistente e perda ponderal acentuada, está diretamente associada a expressivos atrasos no diagnóstico da patologia (MCGAREY JR. et al., 2024). Essa dinâmica clínica desafiadora foi minuciosamente descrita em um amplo estudo retrospectivo de coorte conduzido por McGarey Jr. et al. (2024, p. e42):

Esse atraso profissional crônico no reconhecimento da patologia e a consequente indicação errônea de terapias repetidas com antibióticos e procedimentos invasivos inadequados retardam o início do tratamento oncológico definitivo (MCGAREY JR. et al., 2024). No contexto de saúde pública brasileiro, a consequência direta dessa ineficiência diagnóstica é alarmante (VIEIRA, 2025).

Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), divulgados na revista *The Lancet Regional Health Americas*, revelam que cerca de 80% de todos os casos de câncer de cabeça e pescoço identificados no Brasil são diagnosticados em estágios avançados (estágios III ou IV), o que compromete severamente as taxas de cura da doença (VIEIRA, 2025). Os dados epidemiológicos comprovam ainda uma severa disparidade social, demonstrando que quanto menor o nível de escolaridade do paciente, maior é a probabilidade de o diagnóstico ocorrer em um estágio grave e intratável da doença (VIEIRA, 2025).

Métodos diagnósticos e rastreamento precoce

*Artigo Científico apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso- TCC II,
ODONTOLOGIA CESUPI, maio, 2026.*

O estabelecimento do diagnóstico preciso do CECCP de orofaringe e cavidade oral necessita da integração coordenada de avaliações clínicas sistemáticas e métodos laboratoriais avançados de confirmação patológica (SILVA, M. G. O. et al., 2025). O rastreamento inicial fundamenta-se na inspeção visual minuciosa da mucosa oral e orofaríngea e na palpação tátil das cadeias linfonodais cervicais (SILVA, M. G. O. et al., 2025). Qualquer lesão ulcerada que apresente evolução clínica superior a catorze dias sem sinais de cicatrização, ou áreas de eritroplasia e leucoplasia, deve ser prontamente submetida à confirmação histopatológica por meio de biópsia incisional (VIEIRA, 2025; SILVA, M. G. O. et al., 2025).

Diante do diagnóstico confirmado de carcinoma espinocelular, a determinação do envolvimento etiológico do HPV é mandatória (ZAMUNER et al., 2025; SASA et al., 2025).⁹ Os métodos diagnósticos complementares de patologia molecular envolvem a realização de imuno-histoquímica para a detecção da superexpressão da proteína p16 (ZAMUNER et al., 2025). Embora a análise de p16 exiba alta sensibilidade clínica, a confirmação definitiva de infecção pelo HPV em amostras histológicas requer a realização de testes baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) ou ensaios de hibridização *in situ* para a identificação direta do DNA ou RNA viral de alto risco (SILVA, M. G. O. et al., 2025).

Os esforços diagnósticos e a evolução dos métodos moleculares foram delineados historicamente a partir de investigações citológicas clássicas (XAVIER et al., 2005). O valor dos achados citopatológicos iniciais como indicativos de infecção viral foi destacado por Xavier et al. (2005, p. 510) em seu estudo preliminar sobre as biópsias tumorais de cavidade oral:

A prática clínica moderna incorporou esses achados histopatológicos clássicos e os associou a ferramentas moleculares automatizadas, consolidando o diagnóstico preciso do status viral e garantindo a aplicação de condutas oncológicas individualizadas adequadas ao perfil molecular do paciente (ZAMUNER et al., 2025).

O papel estratégico do cirurgião-dentista no rastreamento

*Artigo Científico apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso- TCC II,
ODONTOLOGIA CESUPI, maio, 2026.*

Dentro da estrutura de Atenção Primária à Saúde (APS) e da Estratégia Saúde da Família (ESF) do SUS, o cirurgião-dentista desempenha um papel estratégico insubstituível na detecção precoce do câncer de boca e de orofaringe (SILVA, M. G. O. et al., 2025). Devido à sua posição de contato contínuo com os pacientes em avaliações de rotina, o profissional é capaz de realizar o rastreamento ativo de lesões potencialmente malignas muito antes de estas evoluírem para quadros metastáticos sintomáticos graves (SILVA, M. G. O. et al., 2025).

O protocolo clínico básico executado pelo cirurgião-dentista envolve a realização de um exame intraoral completo, sistemático e sequencial de todas as estruturas da boca, compreendendo inspeção e palpação bidigital coordenada de lábios, bochechas, língua, assoalho bucal, gengivas, palato e região das tonsilas palatinas (SILVA, M. G. O. et al., 2025). Esse exame deve ser imperativamente precedido de uma anamnese abrangente, voltada para a identificação de sintomas iniciais negligenciados pelo paciente, como sensação de desconforto faríngeo constante, rouquidão inexplicada ou nódulos cervicais endurecidos e indolores (VIEIRA, 2025; SILVA, M. G. O. et al., 2025).

Uma vez constatada a presença de uma lesão de caráter suspeito na mucosa bucal, o cirurgião-dentista é habilitado para proceder à realização de biópsia incisional ou encaminhar imediatamente o paciente aos Centros de Especialidades Odontológicas (CEOs) ou a serviços oncológicos especializados de cabeça e pescoço por meio do sistema de regulação de vagas (SILVA, M. G. O. et al., 2025; VIEIRA, 2025). Essa atuação direta e qualificada do cirurgião-dentista na coordenação do cuidado inicial e na referência rápida minimiza de forma significativa o tempo de diagnóstico profissional, revertendo o cenário nacional de tratamento tardio e elevando as chances de sobrevida global do paciente (SILVA, M. G. O. et al., 2025).

Etapa do Protocolo Clínico	Ações e Procedimentos Executados	Estruturas e Focos de Atenção	Objetivos Clínicos Principais	Fontes
Anamnese Direcionada	Investigação ativa de queixas e histórico do paciente	Sintomas como odinofagia leve, rouquidão, disfonia, otalgia reflexa, aumento nodal cervical	Identificar sinais sutis de lesões ocultas em base de língua e tonsilas	(SILVA, M. G. O. et al., 2025)
Exame Físico Intraoral	Inspeção visual e palpação bidigital sistemática e sequencial	Bordo lateral de língua, assoalho de boca, mucosa jugal, palato e área tonsilar	Detectar áreas de eritroplasia, leucoplasia, úlceras persistentes ou endurecimentos	(SILVA, M. G. O. et al., 2025)
Palpação Cervical	Palpação manual das cadeias linfonodais do pescoço	Nódulos linfáticos das regiões submandibulares, cervicais superficiais e profundas	Identificar linfonodos endurecidos, indolores e fixos (metástases subclínicas)	(MCGAREY JR. et al., 2024; SILVA, M. G. O. et al., 2025)
Conduta e Intervenção	Execução de biópsia incisional ou encaminhamento imediato regulado	Lesões suspeitas com persistência superior a 14 dias sem remissão clínica	Confirmar diagnóstico histopatológico precocemente e reduzir tempo de tratamento	(SILVA, M. G. O. et al., 2025)

Estratégias de prevenção, controle e vacinação

O enfrentamento de longo prazo do aumento na incidência de tumores induzidos pelo HPV fundamenta-se na implantação de políticas públicas integradas de prevenção primária e secundária (LAHDHIRI et al., 2025). A vacinação em larga escala constitui o principal pilar preventivo primário (LAHDHIRI et al., 2025). No Brasil, a distribuição gratuita da vacina quadrivalente recombinante contra o HPV (direcionada aos tipos 6, 11, 16 e 18) para a coorte de adolescentes de ambos os sexos visa mitigar de forma substancial e duradoura o desenvolvimento futuro de neoplasias anogenitais e carcinomas de cabeça e pescoço (LAHDHIRI et al., 2025; PETITO et al., 2017).

O impacto epidemiológico de estratégias combinadas de imunização e exames diagnósticos baseados no rastreamento de DNA viral é sustentado por robustos modelos matemáticos de custo-efetividade (LAHDHIRI et al., 2025). Lahdhiri et al. (2025) conduziram uma detalhada análise de custo-efetividade demonstrando que a implantação de testes de DNA-HPV como ferramenta de rastreamento molecular de rotina, quando associada a programas consolidados de vacinação escolar, promove uma redução acumulativa substancial de até 59% nos novos casos de câncer. A análise econômica evidenciou que a manutenção das estratégias atuais combinada à vacinação permanece como a opção de maior custo-efetividade na maior parte dos cenários, contudo, caso o preço dos testes rápidos de DNA-HPV atinja um patamar de redução próximo de 9 USD, o rastreamento molecular altamente frequente torna-se a estratégia ideal e plenamente viável do ponto de vista financeiro para os sistemas públicos de saúde (LAHDHIRI et al., 2025).

Adicionalmente, os programas de saúde pública devem focar na educação continuada e na promoção de medidas de redução de danos comportamentais (PETITO et al., 2017). O esclarecimento à população acerca das vias de transmissão sexual do vírus e da relevância do uso de preservativos em práticas sexuais orais é indispensável (PETITO et al., 2017). Esses esforços devem estar obrigatoriamente sintonizados com políticas públicas de combate e controle do tabagismo e do consumo abusivo de bebidas alcoólicas, dado que esses carcinógenos clássicos exercem uma influência oncogênica deletéria direta e independente no epitélio, agravando significativamente os índices de progressão maligna mesmo em pacientes que já apresentam infecção

crônica latente pelo HPV (THAKRAL et al., 2024).

Prognóstico e implicações terapêuticas

O estabelecimento do status de infecção pelo HPV em tumores de cabeça e pescoço acarreta profundas implicações no curso clínico, prognóstico e sobrevida desses pacientes (SASA et al., 2025). Os portadores de carcinomas espinocelulares de orofaringe HPV-positivos apresentam uma taxa de sobrevida global consideravelmente superior e menor recorrência tumoral quando comparados aos pacientes com tumores de etiologia associada exclusivamente ao tabaco (SASA et al., 2025; PETITO et al., 2017). Esse prognóstico amplamente favorável é condicionado pela integridade genética do gene TP53 nesses tumores (que permanece selvagem e passível de reativação uma vez suspensa a expressão das oncoproteínas virais), o que confere a essas células tumorais uma extrema sensibilidade à morte celular programada induzida por quimioterápicos de platina e radiação ionizante (SASA et al., 2025; ZAMUNER et al., 2025).

Essa marcada sensibilidade clínica às modalidades terapêuticas convencionais fundamenta as discussões internacionais contemporâneas sobre o descalonamento terapêutico (*therapeutic de-escalation*) (SASA et al., 2025). Estudos e ensaios clínicos buscam determinar se a redução controlada da dose de radioterapia ou a substituição de agentes quimioterápicos de alta toxicidade sistêmica por terapias biológicas direcionadas pode ser efetuada em pacientes estratificados como de baixo risco clínico (SASA et al., 2025). Essa abordagem visa diminuir drasticamente sequelas funcionais tardias do tratamento oncológico na região orofaríngea (como xerostomia severa, perda permanente de dentes, disfagia crônica e osteorradioneecrose dos maxilares) sem comprometer os elevados índices de cura e a sobrevida desse grupo de doentes (SASA et al., 2025).

Essa dinâmica prognóstica favorável, no entanto, exhibe importantes exceções dependendo do local de ocorrência tumoral e do padrão genético envolvido (ZAMUNER et al., 2025). No trato sinonasal, o carcinoma espinocelular HPV-positivo não compartilha desse mesmo prognóstico positivo, apresentando mutações associadas nos genes FGFR3 e KMT2D que acarretam piora acentuada na sobrevida global desses pacientes (ZAMUNER et al., 2025). O estudo genético de Zamuner et al. (2025) demonstrou que essa variante tumoral sinonasal responde de forma eficaz e sinérgica

ao bloqueio combinado de moléculas inibidoras da via YAP/TAZ associado ao bloqueio vertical da via PI3K, apontando para novas rotas farmacológicas personalizadas de tratamento que desafiam a generalização clínica do prognóstico viral e reiteram a importância de uma oncologia de precisão guiada pelo perfil genético individual de cada tumor.

A discussão converge para o fato de que, embora a biologia do HPV seja mais favorável, a infraestrutura diagnóstica no Brasil ainda falha em captar esses pacientes precocemente. Zamuner et al. (2025) destacam que o reconhecimento das assinaturas moleculares deve permitir a desintensificação do tratamento (redução das doses de radiação), o que evitaria sequelas severas como a osteorradionecrose e a xerostomia crônica. Para o cirurgião-dentista, o sinal de alerta é a linfonodomegalia cervical persistente em pacientes sem histórico de fumo.

A heterogeneidade intratumoral da integração viral também surge como um fator relevante. Dados recentes indicam que a integração do HPV não é um evento uniforme; em muitos casos (cerca de 49%), os tumores podem progredir sem a integração total do genoma viral, mantendo o vírus na forma episomal. Essa complexidade molecular, incluindo a perda heterozigótica do gene ATM em 67% dos tumores, contribui para a instabilidade genômica e a progressão da doença.

Por fim, a prevenção através da vacinação contra o HPV, prevista para implementação em larga escala em diversos países, é apontada como a estratégia mais eficaz para reduzir a carga de cânceres relacionados ao vírus a longo prazo. No entanto, a necessidade de estratégias de rastreio contínuas e o aprimoramento do diagnóstico precoce permanecem essenciais para mitigar o impacto do CEC de cabeça e pescoço na população.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço associado ao Papilomavírus Humano representa uma entidade molecular, clínica e epidemiológica totalmente distinta das variantes tumorais clássicas associadas exclusivamente ao tabaco e ao álcool. A superexpressão coordenada das oncoproteínas virais E6 e E7 atua de forma coordenada para neutralizar os supressores de tumor p53 e pRb, promovendo a proliferação celular mitótica contínua. Estudos genômicos recentes evidenciam que

*Artigo Científico apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso- TCC II,
ODONTOLOGIA CESUPI, maio, 2026.*

essa rota de carcinogênese pode ser mantida mesmo sem a integração do genoma viral ao DNA do hospedeiro, operando através de epissomas ativos dotados de acentuada instabilidade molecular e heterogeneidade genômica.

No panorama dos genótipos de alto risco, os tipos HPV-16 e HPV-18 consolidam-se como os de maior relevância clínico-patológica, sobressaendo-se o HPV-16 como o agente amplamente predominante na mucosa oral e orofaríngea, justificando a centralidade do seu rastreamento diagnóstico e a consolidação de políticas públicas de imunização vacinal como chaves para o controle de novas ocorrências.

Clinicamente, o caráter silencioso do tumor primário de orofaringe, frequentemente localizado em profundidade nas criptas linfoides, impõe graves dificuldades diagnósticas e atrasos importantes na identificação da patologia, fazendo com que a expressiva maioria dos casos no Brasil ainda seja detectada em estágios clínicos avançados. A reversão desse quadro epidemiológico desfavorável necessita do fortalecimento das estratégias de prevenção primária, com destaque para a imunização vacinal e para o rastreamento diagnóstico oportuno baseado em testes de DNA-HPV.

No âmbito da atenção primária à saúde, o cirurgião-dentista atua em uma posição estratégica decisiva, utilizando protocolos detalhados de exame físico intraoral e anamneses qualificadas para identificar lesões suspeitas e acelerar a referência rápida para confirmação diagnóstica e intervenção precoce, garantindo aos pacientes as excelentes taxas de cura e sobrevida que caracterizam os tumores associados ao HPV.

Para a Odontologia, as contribuições deste estudo são urgentes: o exame clínico deve obrigatoriamente incluir a palpação rigorosa da cadeia linfonodal cervical. Conclui-se que o dentista atua como agente sentinela, sendo frequentemente o primeiro profissional a ter contato com a metástase cervical oculta. Recomenda-se o fortalecimento das políticas de vacinação e a inclusão do teste de p16/HPV de forma sistemática no serviço público. Somente através da superação do diagnóstico tardio será possível transformar o potencial biológico de cura em realidade para os pacientes brasileiros.

REFERÊNCIAS

- BRUNI, L. et al. **Human papillomavirus and related diseases in the world**: summary report. [S. l.]: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, 2023. Disponível em: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>. Acesso em: 05 mai. 2026.
- COLPANI, V. et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 15, n. 2, e0229154, 2020. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229154>. Acesso em: 16 maio 2026.
- DAMACENO, V. L. et al. Papel do cirurgião dentista no diagnóstico precoce de câncer bucal: revisão de literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 11, n. 11, p. 8175-8195, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v11i11.22789>. Acesso em: 16 maio 2026.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Mudança de rumo. **Rede Câncer**, Rio de Janeiro, n. 31, p. 22-24, out. 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 14 maio 2026.
- LAHDHIRI, A. et al. HPV DNA screening and vaccination strategies in Tunisia. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, 27916, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40745454/>. Acesso em: 06 maio 2026.
- MATOS, L. L. et al. Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus infection in Brazilian population studies: a systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 5, p. 554-567, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.11.003>. Acesso em: 05 maio 2026.
- MCGAREY JR, P. O. et al. Diagnostic Delay in HPV-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 28, n. 1, p. e42-e49, 2024. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/377979198_Diagnostic_Delay_in_HPV-Related_Oropharyngeal_Squamous_Cell_Carcinoma. Acesso em: 02 maio 2026.
- PETITO, G. et al. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 83, n. 1, p. 38-44, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjorl/a/YQLRWZfPbwgXszNM4Lqr3Vf/?lang=pt>. Acesso em: 02 maio 2026.
- SASA, N. et al. Intratumor heterogeneity of HPV integration in HPV-associated head and neck cancer. **Nature Communications**, v. 16, 1052, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56150-z>. Acesso em: 04 abril 2026.
- SILVA, J. B. et al. Prevalence of tonsillar human papillomavirus infection in low-risk population in Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12212012/>. Acesso em: 04 abril 2026.

SILVA, M. G. O. et al. Diagnóstico precoce de câncer bucal na atenção primária: o papel do cirurgião-dentista da ESF e a indicação oportuna de biópsias. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 7, n. 7, p. 263-272, 2025. Disponível em: <https://bjhs.emnuvens.com.br/bjhs/article/view/6029>. Acesso em: 05 maio 2026.

TEIXEIRA, D. N. et al. Entre o ideal e a prática: a construção do SUS e os desafios da odontologia na realidade brasileira, uma revisão de literatura sobre a consolidação dos princípios do SUS e os desafios da odontologia na atenção integral à saúde. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 11, n. 11, p. 7253-7271, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v11i11.22769>. Acesso em: 12 maio 2026.

THAKRAL, A. et al. Smoking and alcohol by HPV status in head and neck cancer: a Mendelian randomization study. **Nature Communications**, v. 15, 7835, 2024. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/383851517_Smoking_and_alcohol_by_HPV_status_in_head_and_neck_cancer_a_Mendelian_randomization_study. Acesso em: 11 maio 2026.

VIEIRA, I. Câncer de cabeça e pescoço: maioria é identificada em estágio avançado. **Agência Brasil**, Rio de Janeiro, saúde, 2025. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/radioagencia-nacional/saude/audio/2025-01/cancer-de-cabeca-e-pescoco-maioria-e-identificada-em-estagio-avancado>. Acesso em: 02 de maio 2026.

XAVIER, S. D. et al. Prevalência de achados sugestivos de papilomavírus humano (HPV) em biópsias de carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe: estudo preliminar. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 71, n. 4, p. 510-519, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992005000400019>. Acesso em: 16 maio 2026.

ZAMUNER, F. T. et al. Molecular patterns and mechanisms of tumorigenesis in HPV-associated and HPV-independent sinonasal squamous cell carcinoma. **Nature Communications**, v. 16, 5285, 2025. Disponível em: https://ideas.repec.org/a/nat/natcom/v16y2025i1d10.1038_s41467-025-59409-7.html. Acesso em: 16 maio 2026.