



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
INSTITUTO DE SAÚDE DE NOVA FRIBURGO



NATHALE CRUZ BATISTA

**PAPILOMA VÍRUS HUMANO E O CÂNCER INTRAORAL:
REVISÃO DE LITERATURA**

NOVA FRIBURGO

2017

NATHALE CRUZ BATISTA

**PAPILOMA VÍRUS HUMANO E O CÂNCER INTRAORAL:
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao
Curso de Odontologia da
Universidade Federal
Fluminense/ Instituto de Saúde
de Nova Friburgo, como
Trabalho de Conclusão do
Curso.

Orientador: Prof^a Dr^a RENATA TUCCI

Nova Friburgo

2017

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca de Nova Friburgo

B333h Batista, Nathale Cruz

Papiloma vírus humano e o câncer intraoral: revisão de literatura. / Nathale Cruz Batista; Prof^a. Dr^a., Renatta Tucci, orientadora. -- Nova Friburgo, RJ: [s.n.], 2017.

43 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) –
Universidade Federal Fluminense, Instituto de Saúde de Nova Friburgo, 2017.

1. Câncer oral. 2. HPV. 3. Carcinoma. I. Tucci, Renatta, Orientadora. III. Título.

NATHALE CRUZ BATISTA

HPV E CÂNCER DE BOCA: REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Curso de Odontologia da Universidade Federal Fluminense/ Instituto de Saúde de Nova Friburgo, como Trabalho de Conclusão de Curso.

APROVADA EM: 04/07/2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Renata Tucci
Instituição: Universidade Federal Fluminense

Prof. Dra. Rafaela Elvira Rozza de Menezes
Instituição: Universidade Federal Fluminense

Prof. Dra. Rebeca de Souza Azevedo
Instituição: Universidade Federal Fluminense

Nova Friburgo

2017

Aos meus pais, Marco Aurélio Batista e Rosana da Costa Cruz Batista, por serem o maior exemplo que eu poderia sonhar em ter, obrigada por toda dedicação e pela maneira extraordinária de me inspirar a buscar o meu melhor.

Às minhas companheiras de apartamento e aos meus amigos que nunca me deixaram desistir. Sempre juntos nos melhores e piores momentos durante a graduação.

AGRADECIMENTOS

Ao Vinicius Chaves Pedrosa, por toda paciência, apoio e auxílio durante a elaboração deste trabalho.

RESUMO

O câncer de boca é a quinta neoplasia maligna mais frequente em homens, no Brasil. Pacientes que apresentam câncer de boca normalmente são do sexo masculino, acima de 40 anos, tabagistas e etilistas. Mulheres apresentam os mesmos fatores etiológicos para o desenvolvimento da neoplasia. Pode-se observar atualmente que alguns pacientes não se enquadram nesse perfil. Novos casos de carcinoma de células escamosas orais em pacientes jovens, que não bebem e não fumam, estão cada vez mais sendo relatados. É justamente neste contexto que a infecção pelo papiloma Vírus Humano (HPV) tem sido relatada como fator de risco individual para o desenvolvimento de carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço. O HPV é encontrado em diversas áreas corpóreas humanas e também em animais. Considerando que a literatura é ainda controversa sobre a real influência do HPV no desenvolvimento do câncer bucal, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura a respeito da relação existente entre o HPV e câncer de boca. A metodologia empregada para realização desta pesquisa foi a consulta de livros e artigos nos principais portais científicos de informação disponíveis online publicados principalmente nos últimos 10 anos. Observou-se que o HPV16, pertencente ao grupo de alto risco para carcinogênese, está associado à indivíduos do sexo masculino, jovens, que não relatam uso de álcool e tabaco e atualmente tem sido relacionado ao carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, devido a interação das oncoproteínas virais sobre fatores supressores de tumor do hospedeiro. Além disso, os pacientes HPV positivos parecem apresentar um prognóstico melhor e, por fim, o HPV parece atuar de forma sinérgica com outros agentes carcinógenos.

Palavras chave: HPV. Câncer. Câncer de boca. Carcinoma de células escamosas oral

ABSTRACT

Mouth cancer is the fifth most common malignant neoplasm in men in Brazil. Patients who present mouth cancer are usually male, over 40, smokers and alcoholics. Women have the same etiological factors for the development of neoplasia. It can now be observed that some patients do not fit this profile. New cases of oral squamous cell carcinoma in young patients, who do not drink and smoke, are increasingly being reported. It is precisely in this context that human papillomavirus (HPV) infection has been reported as an individual risk factor for the development of squamous cell carcinomas of the head and neck. HPV is found in many human body areas and also in animals. Considering that the literature is still controversial about the real influence of HPV on the development of oral cancer, the present work aims to perform a literature review regarding the relationship between HPV and oral cancer. The methodology used to carry out this research was the consultation of books and articles in the main scientific portals of information available online published mainly in the last 10 years. HPV16, belonging to the high-risk group for carcinogenesis, has been associated with young male subjects who do not report alcohol and tobacco use and is currently related to squamous cell carcinoma of the head and neck due to the interaction of viral oncoproteins on tumor suppressor factors of the host. In addition, HPV-positive patients appear to have a better prognosis and, finally, HPV appears to act synergistically with other carcinogens.

Key words: HPV. Cancer. Oral cancer. Oral squamous cell carcinoma

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2. REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 Vírus propriamente dito.....	11
2.2 Classificação.....	12
2.3 Epidemiologia do HPV.....	13
2.4 Patogenia.....	15
2.5 Métodos de detecção.....	18
2.6 Prevenção do HPV.....	18
2.7 Relação entre hpv e câncer de cabeça e pescoço, incluindo o câncer de boca	19
2.6 Relação entre HPV e o câncer oral.....	22
2.7 Prognóstico.....	26
3 METODOLOGIA	28
4 DISCUSSÃO	29
5 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

O câncer de boca é a quinta neoplasia maligna mais frequente em homens e a sétima mais frequente em mulheres no Brasil, com 15.490 casos estimados para o ano de 2016 de acordo com o Instituto Nacional de Câncer .(INCA, 2016a).

Os fatores etiológicos mais associados ao desenvolvimento dos carcinomas de células escamosas orais, são o tabaco e o álcool, sendo o fumo o principal deles. Os pacientes que apresentam câncer de boca normalmente são do sexo masculino, acima de 40 anos, tabagistas e etilistas. (INCA, 2016b; SOBRAL *et al.*, 2014, HENNESSEY *et al.*, 2009).

Pode-se observar atualmente que alguns pacientes não se enquadram nesse perfil. Novos casos de carcinoma de células escamosas orais (CCEO) em pacientes jovens, que não bebem e não fumam, estão cada vez mais sendo relatados. É justamente neste contexto que a infecção pelo papilomavírus (HPV) tem sido relatada como fator de risco individual para o desenvolvimento de carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço. Os sítios anatômicos que estão incluídos nesse grupo de neoplasias são: a cavidade oral, que compreende mucosa bucal, gengivas, palato duro, língua, soalho de língua; faringe, que inclui: orofaringe, nasofaringe, hipofaringe; cavidade nasal e seios paranasais; laringe glótica e supraglótica; e glândulas. A ocorrência aproximada é de 40% na cavidade oral, 15% na faringe e 25% na laringe, sendo o restante nos demais sítios remanescente (SOBRAL *et al.*, 2014; MILLER e JOHNSTONE, 2001; COLOMBO e RAHAL, 2009)

O HPV é um vírus que tem a pele e as mucosas como principais sítios de infecção. O ciclo de vida dos papilomavírus humanos está ligado ao processo de diferenciação celular do epitélio (HEBNER e LAIMINS, 2006).

Nakagawa e colaboradores (2010) relataram que o HPV pode provocar condilomas e verrugas genitais em humanos, assim, foram intensificados estudos à respeito da associação do HPV com diversos tipos de doenças sexualmente transmissíveis e também alguns tipos de câncer.

Observa-se na literatura a associação bem documentada do HPV com o desenvolvimento de câncer do colo de útero, anal, vulvar, pênis e câncer de cabeça e do pescoço (HENG *et al.*, 2009). A possível relação entre o HPV e o câncer oral, segundo RAUTAVA e STYJÄNEN no ano de 2012, foi inicialmente sugerido no início da década de 80.

Ultimamente, a associação do HPV com neoplasias da cavidade oral, principalmente o carcinoma de células escamosas, tem sido mais evidente. Porém, inferências mais precisas quanto ao seu papel na carcinogênese (se é agente etiológico principal, coadjuvante ou simples habitante do epitélio de revestimento da mucosa oral) ainda não foram estabelecidas (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

Tendo em vista o descrito acima, e considerando que a literatura ainda é bastante controversa, este trabalho tem como objetivo principal realizar uma revisão de literatura a respeito da relação existente entre HPV e câncer de boca.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HPV PROPRIAMENTE DITO

Há 30 anos atrás, os primeiros tipos de papiloma vírus foram isolados, mas a complexidade em encontrar uma cultura celular apropriada para o crescimento viral tem dificultado o progresso dos estudos a respeito desse vírus. (DE VILLIERS *et al.*, 2004; TERAJ e TAKAGI, 2001).

Este microorganismo aparentemente coexiste com o seu hospedeiro durante muito tempo. O amplo espectro de espécies animais portadoras do vírus sugere uma longa história coevolucionária do papilomavírus através dos anos. Existem evidências de que o genoma deste vírus é muito estático, sendo que as alterações por mutação ou recombinação são eventos muito raros. (ANTONSSON *et al.*, 2000; DE VILLIERS *et al.*, 2004).

Os genomas dos PV alteram-se por mutações pontuais, deleções e inserções como as de seus hospedeiros. As mutações ocorrem aleatoriamente, mas podem se estabelecer em uma população se houver algum mecanismo que selecione positivamente o mutante ou se forem funcionalmente neutras. Desta última maneira, a expansão da população hospedeira infectada aumenta junto com o mutante (BERNARD, CALLEJA-MACIAS e DUNN, 2006). Atualmente, sabe-se que existe uma grande variedade de HPV, um vírus que é sexualmente transmissível e suas infecções são associadas ao desenvolvimento de câncer do colo do útero. (FARIDI, ZAHRA e IDRESS, 2011; WOODHAM *et al.*, 2012).

A maioria das infecções por HPV corresponde ao produto de uma auto-inoculação de um sítio genital ou oral próprio para o outro (LYNCH, 2000).

Ele pode ser detectado normalmente em áreas genitais, demais partes do corpo e também detectados na cavidade oral. Uma pesquisa verificou que a concordância sobre o tipo de HPV era de 27% entre os locais orais e genitais. Assim, a detecção em outros locais do corpo é importante para o estudo da transmissão viral para áreas genitais. Entretanto, um estudo entre mulheres norte-americanas relatou baixa concordância tipo-específica (6,6%) entre locais orais e genitais, demonstrando origens diferentes na infecção dos dois locais (FU *et al.*, 2015; STEINAU *et al.*, 2014; TERMINE *et al.*, 2011).

CLASSIFICAÇÃO

É possível observar que a classificação do HPV pode variar de acordo com o objetivo do estudo, sendo possível classifica-lo de acordo com a taxonomia, tropismo e risco de malignidade.

Quanto a taxonomia, o HPV foi agrupados com o poliovírus em uma família, o Papovaviridae. Mais tarde revelou-se que os dois grupos de vírus têm diferentes tamanhos de genoma, tendo nenhuma semelhança de nucleótido ou aminoácido. Em 2004, o papiloma vírus foi nomeado como uma família distinta de vírus, o *Papillomaviridae*, não relacionada ao *Poliomaviruses*. (DE VILLIERS *et al.*, 2004). Trabalhos científicos relatam a existência de cerca de 200 genótipos diferentes verificados de HPV. (HAEDICKE e IFTNER, 2013; ZHAO *et al.*, 2017; DE VILLIERS *et al.*, 2004). Para a classificação taxonômica do vírus são considerados o gênero, espécie, genótipos, subtipos e variantes. Cada agrupamento de vírus tem suas próprias características, como por exemplo o gênero alfa que possui tropismo por mucosa e beta, gama, nu e mu subtipos que infectam pele. Essa organização do HPV baseia-se nos critérios da sequência gênica. Um tipo, representa um genoma de HPV de comprimento total clonado, cuja sequência de nucleótidos é definido pelo L1, sendo pelo menos 10% dissimilar à de qualquer outro tipo de HPV (RAUTAVA e SYRJÄNEN, 2012; DE VILLIERS *et al.*, 2004; HAEDICKE e IFTNER, 2013)

Em relação ao tropismo os tipos de HPV também são fragmentados, sendo divididos em tipo mucoso ou cutâneo (Rautava e Syrjänen, 2012). O principal determinante do tropismo para a maioria dos vírus é a ligação às membranas celulares através de uma interação com proteínas de superfície celular (EVANDER *et al.*, 1997). Os tipos de HPV mucosos, encontrados em

lesões não malignas, são denominados de baixo risco e os vistos preferencialmente em lesões pré-cancerosas e cancerosas foram definidos como tipos de alto risco e englobam os tipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, e 70 (RAUTAVA e SYRJÄNEN, 2012). É sugerido que os tipos 16, 18 e 45 são mais intensamente associados com progresso de lesões malignas (CLIFFORD *et al.*, 2003).

Pesquisadores descrevem que o grupo de baixo risco é composto pelos subtipos 6, 7, 11, 13, 30, 32, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 67, 69, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 97, 102, 106 e 114. Sendo que os subtipos 6, 11, 42, 43 e 44 são os mais populares. (LUPATO *et al.*, 2017; DE VILLIERS *et al.*, 2004; MUNOZ *et al.*, 2003; ANTONSSON *et al.*, 2014).

EPIDEMIOLOGIA DO HPV

O HPV mostra-se presente em diversos lugares e distribuído globalmente. Ele é encontrado em outros seres vivos, além do ser humano, como animais mamíferos e aves (CHAN *et al.*, 1992; DE VILLIERS *et al.*, 2004; WITTEKINDT *et al.*, 2012). Curiosamente, sugere-se que muitos PVs ocorrem em um ciclo latente, porque uma grande variedade deles pode ser detectada em áreas múltiplas e aleatórias. Sua associação com seu hospedeiro tem uma relação de natureza comensal, e a infecção transoral é uma questão de amplo debate ainda (ANTONSSON *et al.*, 2000; ANTONSSON e HANSSON, 2002; DE VILLIERS *et al.*, 2004).

A prevalência da infecção e a distribuição do tipo específico do HPV varia muito de acordo com a região e etnia. As variantes dos ramos específicos da árvore filogenética do HPV são muitas vezes exclusivas para grupos étnicos específicos. As populações possuem misturas dessas variantes, dependendo de suas origens étnicas (BERNARD, CALLEJA-MARCIAS E DUNN, 2006; ZHAO *et al.*, 2017).

Em relação à idade, existe uma prevalência crescente com o aumento da faixa etária. Em um estudo com a participação de homens e mulheres, entre 18 e 24 anos, foi encontrada uma prevalência oral de HPV de 1,6% na população australiana (ANTONSSON *et al.*, 2014).

Em relação ao sexo, de acordo com diversas pesquisas, não houve diferença entre a prevalência de HPV em representantes femininos e masculinos. Entretanto, em diversos outros estudos foi relatado que a infecção oral por HPV é associada ao sexo masculino. Outra pesquisa, realizada na população Italiana, reforça a predileção pelo sexo masculino, revelando a presença do DNA viral em 60,3% das amostras de câncer de cabeça e pescoço (CCP) (ANTONSSON *et al.*, 2014; HAEDICKE e IFTNER, 2013; HAMMARSTEDT *et al.*, 2006; MONTALDO *et al.*, 2010; WITTEKINDT *et al.*, 2012).

Dados recentes não encontram associação entre a infecção oral e as co-variáveis do estudo (sexo, idade, escolaridade, gênero, uso de tabaco, consumo de álcool e uso de drogas ilegais, número de parceiros sexuais homossexuais e heterossexuais, estado de vacinação contra HPV, história de HPV e infecções sexuais transmissíveis, esfregaço de papanicolau anormal, amigdalite recorrente e tonsilectomia). Inclusive o histórico de infecções sexualmente transmissíveis anteriores não foi significativamente associado com infecção oral por HPV (LUPATO *et al.*, 2017). Homens de idade jovem pertencem a um grupo de risco devido mudanças no comportamento como aumento da prática sexual e seu início precoce, associado a maiores números de parceiros, quando comparado aos indivíduos HPV negativo (ANTONSSON *et al.*, 2014; CHATURVEDI *et al.*, 2008; HAEDICKE e IFTNER, 2013; HAMMARSTEDT *et al.*, 2006; HECK *et al.*, 2010; SMITH *et al.*, 2004).

Gillison e outros autores (2012) realizaram um estudo para definir a prevalência do HPV oral na população americana. Foram estudadas 5.579 pessoas, com idade entre 14 a 69 anos, e a prevalência encontrada foi de 6,9%, sem predileção por sexo.

O tipo de alto risco mais comumente identificado em amostras orais da população em geral é o HPV 16 (ANTONSSON *et al.*, 2014; WITTEKINDT *et al.*, 2012). Entretanto, um estudo realizado por Antonsson e colaboradores (2014) identificou 43% dos indivíduos australianos positivos para HPV oral, com a maior presença do HPV 18. Os outros tipos encontrados nesta pesquisa foram os tipos 16, 67, 69 e 90. As prevalências variam continentalmente. Na Europa e América o HPV 16 é ligeiramente mais prevalente. Porém, HPV 31 é mais predominante na América do Sul e América Central. E na África são

prevalentes os tipos HPV 33 e 45, assim como o HPV 52 e 58 são mais prevalentes na Ásia (ZHAO *et al.*, 2017). Em uma ampla revisão da literatura os HPVs 6, 11, 16 e 18 foram os mais prevalentes em mucosa oral normal. (GILLISON *et al.*, 2000; OLIVEIRA *et al.*, 2003). Contudo, segundo Antonsson e demais autores (2014) pouco se sabe ainda sobre a epidemiologia das infecções orais por HPV.

PATOGENIA

Através do contato de pele com pele ou de mucosa com mucosa, o HPV entra no organismo infectando as células epiteliais da camada basal, através da adesão à proteína da membrana. Assim, ele invade o espaço celular. Dentro da célula, transfere seu DNA para replicação viral no núcleo de células hospedeiras do epitélio basal (RICHARDS *et al.*, 2006; SANTOS *et al.*, 2008). Partículas virais maduras, com capsídeos completos, estão ausentes nas células basais, e a replicação produtiva do HPV está restrita às células nas camadas espinhosas e granulosas (CHANG *et al.*, 1991).

As anormalidades que acontecem nas células induzidas pelo HPV refletem interações complexas entre proteínas virais e celulares (RAUTAVA e SYRJÄNEN, 2012). O primeiro passo na infecção é geralmente a ligação do vírus a um receptor específico na superfície de uma célula hospedeira susceptível. A molécula receptora na superfície celular pode ser uma proteína ou uma estrutura de hidrato de carbono, localizada em glicoproteínas ou glicolípideos. O modelo de entrada celular é complexo, e envolve macropinocitose dependente de actina, clatrina, cavelina, colesterol e dinamina (FAUSCH, DA SILVA e KAST, 2003; SCHELHAAS *et al.*, 2012; WOODHAM *et al.*, 2012; HAEDICKE e IFTNER, 2013).

Todas as sequências de codificação de proteínas estão restritas às cadeias denominadas estruturas de leitura aberta. Essa estrutura de leitura é um segmento de DNA que é grande o suficiente para codificar uma proteína. O genoma do papilomavírus pode ser dividido em três regiões: uma região longa de controle (LCR), compreendendo cerca de 10% do genoma, e as regiões precoces (*Early*), contendo os genes iniciais E1, E2, E4, E5, E6 e E7 e tardias (*late*) contendo os genes que codificam as proteínas do cápsido maior (L1) e menor (L2) (RAUTAVA e SYRJÄNEN, 2012; BERNARD, CALLEJA-MACIAS e

DUNN, 2006). O alinhamento das sequências de DNA do HPV revela uma organização genética de regiões que codificam proteínas virais. Em geral, as regiões E aparecem para ser expressas logo após a infecção e codificam as proteínas envolvidas na indução e regulação da síntese de DNA. Em contraste, as regiões L são expressas em estágios posteriores da infecção. As regiões E são designadas E1 a E7, e a região L é dividida em regiões L1 e L2. Do ponto de vista da transformação celular, as regiões E5, E6 e E7 possuem maior importância. Segundo Rautava e Syrjänen (2012) os genes E3 e E8 têm sido recentemente descritos em apenas alguns tipos de HPV e sua função é ainda desconhecida. A sequência entre o fim de L1 e o começo de E6 é chamada de região longa de controle (LCR) e é conhecida também como região não codante (NCR). Essa região contém diversas sequências regulatórias que controlam a transcrição e a replicação (ZUR HAUSEN, 2000). Após internalização celular, o vírus é transportado para endossomas tardios, ou endolisossomas, e ativado através da exposição a baixo pH (SCHELHAAS *et al.*, 2012).

Rautava e Syrjänen *et al.* (2012) que para o controle da transcrição de RNA, tanto os promotores como os intensificadores são importantes. Os promotores no HPV, são sequências onde os RNAs polimerases ligam-se ao DNA, e são sequências conhecidas por serem utilizadas para os mesmos fins em muitas espécies diferentes. Estas sequências são tipicamente TATAAA, localizadas perto do ponto de partida da transcrição do RNA. Dois promotores principais residem nos genomas de HPV de alto risco: um promotor precoce (p97 no HPV 16) localizado dentro da região de controle longo (LCR) e um promotor tardio (p670 no HPV 16) dentro de E7. Os transcritos iniciados em p97, no promotor precoce, são policistrônicos, ou seja, tem potencial para codificar várias cadeias polipeptídicas, logo codificam as oncoproteínas E6 e E7, assim como as proteínas de replicação E1 e E2. As RNA polimerases demandam a presença de proteínas específicas, os chamados fatores de transcrição, para reconhecer o local do promotor e iniciar a transcrição do RNAm. A eficácia da expressão de proteínas do HPV, depende destas proteínas específicas de transcrição (RAUTAVA e SYRJÄNEN, 2012; THIERRY, 2009).

A produção viral em seu ciclo vital está estreitamente ligada à diferenciação de queratinócitos onde o genoma sofre replicação episomal gerando partículas infecciosas. Infecções persistentes envolvendo tipos de alto risco, no entanto, pode levar à integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira, que é acompanhada por uma deleção dos genes que codificam os reguladores de replicação E1 e E2. O momento e a expressão dos genes virais do HPV 16 ocorrem simultaneamente com a produção de viriões infecciosos que dependem da diferenciação epitelial basal destes queratinócitos maduros (HAEDICKE e IFTNER, 2013; WOODHAM *et al.*, 2012).

As proteínas oncogênicas E6 e E7, dos tipos virais 16 e 18, interagem com um grande número de proteínas das células hospedeiras para realizar a proliferação celular, senescência e apoptose. A partir da interação com o supressor tumoral p53, ocorre indução da degradação proteolítica. Logo, a desregulação de p53 por interação com E6 e inativação de pRB através da ligação a E7 conduz a uma progressão do ciclo celular não controlado (ocorre uma desregulação maciça da síntese do DNA do hospedeiro, findando na perda do controle do ciclo celular), promovendo a carcinogênese. As consequências são desestabilizadoras gerando número anormal de centríolos e outras aberrações cromossômicas (DUENSING *et al.*, 2000; DUENSING e MUNGER, 2003).

Quando iniciado o processo de carcinogênese as células tumorais dependem principalmente da conversão de lactato, em substituição da oxidação mitocondrial para produção de energia (HAEDICKE e IFTNER, 2013; WITTEKINDT *et al.*, 2012; SHIN *et al.*, 2001).

A invasão local é um primeiro passo na transição epitelial-mesenquimal de células tumorais. A expressão de um receptor, o fator de crescimento epidérmico, é aumentada para CCP. Além de seus efeitos estimulantes da proliferação celular, este estimula e auxilia a invasão das células tumorais e o resultado é a geração de metástases regionais ou distantes (WITTEKINDT *et al.*, 2012). Um estudo sugere que o vírus utiliza vias semelhantes de transformação celular, estabelecidas para o câncer genital (ANGIERO *et al.*, 2010).

Woodham e demais autores afirmam que apesar dos esforços em compreender os primeiros passos da infecção, por HPV, o mecanismo pelo

qual o patógeno penetra, infecta e atua nas células, ainda estão sendo definidos

MÉTODOS DE DETECÇÃO

Segundo a literatura, existem diferentes métodos de detecção do HPV. A detecção do vírus pode ser realizada por imuno-histoquímica, técnica de hibridização *in situ*, ou reação em cadeia da polimerase (PCR). Haedicke e Iftner (2013) relatam que a proteína p16 acumula em cânceres HPV positivos e serve como um potencial marcador e avaliador de prognóstico para respostas de terapia de intervenção.

Porém, todos estes métodos possuem níveis variáveis de sensibilidade e especificidade (ANTONSSON *et al.*, 2014; MEHANNA *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2012). Os diferentes meios de identificação e métodos de diagnóstico do vírus são apontados como causa da ampla variação de prevalência e diversidade de parâmetros epidemiológicos. A interferência causada pela ausência de um padrão de diagnóstico e conduta torna ainda mais complexo o estudo epidemiológico (ANTONSSON *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2012).

A avaliação da eficácia de diferentes técnicas para a detecção do HPV é importante, e fundamental para o estabelecimento do papel etiológico do HPV nas lesões orais (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

PREVENÇÃO DO HPV

A maior dificuldade encontrada em relação à prevenção é que o HPV não pode ser produzido *in vitro*, o que torna complexo o estudo de suas fases iniciais e o desenvolvimento da vacina com excelência (FAUSCH, DA SILVA e KAST, 2003; EVANDER *et al.*, 1997). Mas, segundo afirmado por Haedicke e Iftner (2013), a vacina profilática pode ser a chave na prevenção. No entanto, pode levar várias décadas de vacinação profilática a nível mundial para conseguir uma redução significativa da taxa de prevalência do HPV. O desenvolvimento de vacinas terapêuticas para o tratamento de lesões pré-malignas e carcinomas associados ao HPV seria muito útil e significativo, embora vacinações profiláticas sejam altamente eficazes, elas não têm efeitos

terapêuticos ou curativos sobre infecções já existentes com HPV (WITTEKINDT *et al.*, 2012). Pai e Westra (2009) comentam que a detecção de biomarcadores na saliva parece promissora para a prevenção secundária.

Estudos apontam que um programa global de imunização contra o HPV, independentemente do sexo e da geografia, deve ajudar a alcançar uma redução nas doenças malignas relacionadas ao HPV no futuro (MIAH *et al.*, 2009; PANNONE *et al.*, 2011). Lupato e outros autores, em 2017, afirmam que a estimativa da prevalência em populações específicas e a identificação dos fatores de risco pode complementar e auxiliar a delinear meios de prevenção adequados.

Contudo a prevenção é a medida mais eficaz a ser assumida contra doenças que são sexualmente transmissíveis, tanto pela população leiga como pela comunidade científica. A educação em saúde assume importância de realce, uma vez que se trata de instrumento básico para conscientizar e informar as pessoas (GIR *et al.*, 1999).

Sobre o efeito da vacinação contra o HPV em sua prevalência oral do HPV, usando a vacina bivalente HPV 16 e 18 (Cervarix H) em indivíduos porto-riquenhos, o estudo avaliou e descobriu que a prevalência oral de HPV era bem baixa na população vacinada, após 4 anos. Outro estudo investigando o efeito da vacinação contra HPV na infecção oral pelo HPV, em mulheres, também relatou menor prevalência de infecção por HPV oral no grupo vacinado (ANTONSSON *et al.*, 2014; LUPATO *et al.*, 2017). De forma geral, a vacina parece apresentar resultados positivos quanto a sua utilização.

RELAÇÃO ENTRE HPV E CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO, INCLUINDO O CÂNCER DE BOCA

Nos últimos anos, além do tabaco e do álcool, o HPV tem sido associado ao desenvolvimento do Câncer de cabeça e pescoço (BRAAKHUIS *et al.*, 2009). Wang *et al.* 2012 comentam sobre a existência do aumento da prevalência do HPV associado ao câncer de cabeça e pescoço.

O Câncer de cabeça e pescoço atinge aproximadamente 750.000 novos pacientes em todo o mundo, sendo o tipo mais frequente o carcinoma de

células escamosas, que se desenvolve nos revestimentos epiteliais da cavidade oral, faringe e laringe e que tem sua origem associada ao uso crônico de tabaco, bem como uso excessivo de álcool (LUPATO *et al.*, 2017).

Os fatores de risco clássicos para o desenvolvimento do carcinoma de cabeça e pescoço, incluindo o câncer de boca são o tabaco e o álcool. O álcool e a nicotina têm um efeito sinérgico induzindo carcinogênese. A ação indutora de tumores a partir do tabaco deve-se principalmente aos efeitos genotóxicos de carcinógenos (nitrosamina, hidrocarbonetos policíclicos) na fumaça do tabaco. Os metabólitos do álcool, como o acetaldeído, interferem na síntese e no reparo do DNA. A eficácia carcinogênica do álcool parece estar na sua capacidade de atuar como solvente para os constituintes do fumo e potencializando assim os seus efeitos carcinogênicos (PAI e WESTRA, 2009; WITTEKINDT *et al.*, 2012). Além disso, a exposição a esses fatores parece atuar sinergicamente, sendo o risco de câncer, associado com a exposição combinada de álcool e fumo, mais pronunciado na parte superior da laringe quando comparada à parte inferior. (COLOMBO e RAHAL, 2009)

Atualmente observa-se a diminuição do consumo de tabaco, assim a porção de HPV associada ao carcinoma oral de células escamosas parece aumentar. Ainda assim, fumar configura o aumento da probabilidade de desenvolver um carcinoma oral de células escamosas, HPV positivo. Essa mudança indica uma alteração de comportamento da população (ANTONSSON *et al.*, 2014; SHARMA *et al.*, 2012; WITTEKINDT *et al.*, 2012).

Diferentes dados foram publicados na literatura que dizem respeito à interação da infecção por HPV oncogênico, associado ao tabagismo para o desenvolvimento de Carcinoma de células escamosas orais. Alguns autores relatam uma falta de associação, enquanto outros encontraram evidências de um efeito aditivo ou sinérgico (APPLEBAUM *et al.*, 2007; SINHA, LOGAN e MENDENHALL, 2012; SMITH *et al.*, 2004; MARUR *et al.*, 2010; MONTALDO *et al.*, 2010). Entretanto, um relatório sobre a interação da nicotina com um dos fatores de transcrição, revela uma interação entre fumar e indução de HPV em nível molecular (NDISANG *et al.*, 2010).

A ação da infecção pelo HPV na etiologia do câncer bucal foi inicialmente indicada por Syrjänen e demais autores, em 1983. A partir de então, vários estudos na literatura relatam a prevalência do HPV em tecidos

orais, variando de 0 a 100% em lesões potencialmente malignas, refletindo as inerentes variações nas diferentes populações e métodos de detecção utilizados (SIMONATO e MIYAHARA, 2007)

A infecção oral pelo HPV tem sido apontada como fator causal pelo aumento de carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço entre jovens não fumantes (ANTONSSON *et al.*, 2014).

Uma conexão entre HPV e carcinoma, foi fortemente estabelecida por meio de várias investigações epidemiológicas e biológicas moleculares, sendo associados ou não aos fatores clássicos, como tabaco e álcool (DE SOUZA *et al.*, 2007). O desenvolvimento do Câncer de cabeça e pescoço é consideravelmente reforçado por uma acumulação seriada de alterações genéticas. Diferentes danos ao DNA geram instabilidade genética, algumas dessas alterações levam a uma inativação de genes supressores de tumores ou à ativação de protooncogenes. (WITTEKINDT *et al.*, 2012).

Relacionando ao HPV sua carcinogênese deve-se à expressão de proteínas virais (E6 e E7), uma vez que conduzem a inativação das proteínas supressoras de tumor celular p53 e pRb (WITTEKINDT *et al.*, 2012). Em um estudo no Japão houve uma significativa relação entre a presença do HPV 16 e a mutação de p53, sugerindo um efeito modificador, em carcinomas de células escamosas orais (SHIMA *et al.*, 2000). Esses padrões de alterações genéticas que a infecção do HPV 16 promove são ditas como evento inicial no desenvolvimento do câncer, porém existem diferentes assinaturas de genes, dependendo do tipo de HPV (BRAAKHUIS *et al.*, 2004). A importância da infecção pelo HPV na carcinogênese oral é apoiada pela capacidade dos HPVs de alto risco de imortalizar queratinócitos orais, *in vitro* (a imortalização pode envolver a inibição de proteínas supressoras de tumores, o bloqueio da transcrição de genes supressores de tumores ou a estimulação da transcrição das oncoproteínas pela inserção de sequências ativadoras de transcrição na célula)

Segundo Elango e demais colaboradores (2011) foi observado que em região intraoral, 48% dos cânceres de língua eram positivos para HPV 16. Este estudo concluiu uma correlação positiva de HPV 16 com câncer de língua. A presença do HPV 16 é frequentemente encontrada em amostras de carcinomas de cabeça e pescoço, mas também sugerem a possibilidade de

envolvimento de HPVs de baixo risco como cofator nesse processo maligno, além da possibilidade de infecção por múltiplos tipos de HPV (MARUR *et al.*, 2010; MONTALDO *et al.*, 2010). Uma associação entre infecções múltiplas (HPV 6, HPV 11 e HPV 16) são sugeridas como necessárias para o desenvolvimento de lesões malignas (BOUDA *et al.*, 2000; MONTALDO *et al.*, 2010).

São sugeridas semelhanças celulares entre o tecido epitelial e tecido linfático das amígdalas que podem ser encontradas no tecido do colo do útero, sugerindo atração do HPV para essa região (KREIMER *et al.*, 2005). Outra região preferencial para infecção por HPV é a base da língua, por ser rica em tecido linfoepitelial (LUPATO *et al.*, 2017).

Os artigos mostram que a prevalência do HPV em carcinomas de células escamosas orais também é variável de acordo com os sítios anatômicos específicos de acometimento da lesão. Miller e Johnstone (2001) mostraram uma maior taxa de detecção do vírus em lesões de língua (29.1%), seguida pelas lesões de assoalho bucal (19.7%). Entretanto, Nemes *et al.* (2006) e Cruz e colaboradores (1996) relataram respectivamente, 60.6% e 85.7% de tumores HPV-positivos em assoalho bucal.

A infecção viral leva a transformações celulares. Sugerindo que a presença do HPV é importante para carcinogênese. A expressão de proteínas como p16 e p53 foram investigadas por seu papel na transformação da displasia em carcinoma de células Escamoso oral em um grupo não fumante e não consumidores de álcool, a presença de HPV nos casos de displasia e carcinoma de células escamosas sugere que o vírus pode desempenhar um papel etiológico na carcinogênese na cavidade oral. A presença de HPV de alto risco é considerada como um fator de risco independente por alguns autores (ANGIERO *et al.*, 2010; STROME *et al.*, 2002).

RELAÇÃO ENTRE HPV E O CÂNCER ORAL

Quando nos referimos à cavidade oral mais especificamente, o câncer de boca é a quinta neoplasia maligna mais frequente em homens e o sétimo mais frequente em mulheres no Brasil, com 15.490 novos casos estimados

para o ano de 2016 de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2016a). Considerando mais especificamente a relação entre HPV e câncer oral, serão listados a seguir trabalhos importantes e os mais recentes sobre essa associação:

Termine e autores, em 2008 realizaram um estudo por meio das bases de dados MEDLINE / PubMed / Ovid, selecionando estudos que examinaram biópsias já parafinadas, de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e de cavidade oral. De acordo com os critérios de inclusão, 62 estudos foram analisados. Os seguintes dados foram utilizados: tamanho da amostra, prevalência de DNA do HPV, métodos de detecção [reação de cadeia de polimerase (PCR) e hibridização in situ (ISH)] e genótipos de HPV. Os autores obtiveram os seguintes resultados: A prevalência combinada de DNA de HPV nas amostras globais foi de 34,5%, no Carcinoma de células escamosas orais foi de 38,1% e no Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço foi de 24,1%. No que diz respeito ao método de detecção, os estudos baseados em PCR relataram uma taxa de prevalência maior do que as taxas baseadas em ISH (34,8 versus 32,9%), especialmente no subgrupo Carcinoma de Células escamosas orais. Os autores concluíram que essas descobertas sustentam a hipótese de que uma distinção correta de Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço por local, juntamente com o uso de métodos de detecção de DNA de HPV mais sensíveis, deve ser considerada como prerrogativas essenciais para projetar o futuro das investigações sobre a prevalência viral nos tumores de cabeça e pescoço.

Sobral *et al.* (2014) verificaram através de revisão sistemática da literatura a correlação entre o HPV e o Carcinoma de células escamosas. Método: Busca ativa nas bases de dados LILACS, MEDLINE, PubMed e SciELO através dos descritores: “Carcinoma Epidermóide Bucal” (Oral carcinomas e carcinoma oral de células escamosas) e “Papilomavírus Humano” (Human Papillomavirus e Virus del Papiloma Humano) entre janeiro de 2000 até fevereiro de 2014 nas línguas Portuguesa, Inglesa e Espanhola. Resultados: Nos estudos analisados, o tipo de HPV mais prevalente é o de baixo risco (6 e 54) e o de alto risco (16), sendo encontrado em lesões localizadas na língua e assoalho de boca em pacientes do sexo masculino, faixa etária acima de 60 anos e não-tabagistas. Os autores concluíram que são

necessários estudos que permitam considerar o HPV como agente causal do carcinoma epidermoide bucal, pois, na literatura, a presença de diversos carcinógenos, atuando concomitantemente, impede conclusões precisas e apontam para uma ação sinérgica do HPV com outros carcinógenos que, de fato, potencializariam o desenvolvimento de uma neoplasia maligna.

Reyes e demais pesquisadores (2015) utilizando a técnica de reação em cadeia da polimerase convencional (PCR) e genotipagem por PCR específica e sequenciamento de DNA, analisaram a presença de HPV em 80 carcinomas de células escamosas orais de indivíduos chilenos. Além disso, determinaram a expressão de p16, p53, pRb e Ki-67 utilizando imunohistoquímica. Sequências de HPV foram encontradas em 9 (11%) de 80 casos de OSCCs. Associação não estatisticamente significativa com níveis de p53, pRb, Ki-67 e p16 foram encontrados ($p = 0,77; 0,29; 0,83; 0,21$, respectivamente). HPV-16 e 18 foram os genótipos de HPV mais prevalentes, aparecendo em 8 (89%) dos 9 casos de carcinoma de células escamosas orais. Os autores concluíram que mais estudos são necessários para determinar o papel do HPV em carcinomas de células escamosas orais.

Inglehart e outros autores, em 2016 encontraram, em um estudo prospectivo realizado na universidade de Ohio com 372 casos de carcinomas de células escamosas orais, que 188 eram HPV-positivos e 184 eram HPV-negativo. Já Jiang e Dong, em 2017, realizaram uma revisão de literatura sobre a relação HPV e CB. Estudos foram identificados usando bases de dados eletrônicas, incluindo MEDLINE, PubMed, EMBASE. A inclusão e os critérios de exclusão foram baseados na consulta de um painel de especialistas nesta área e cuidadosamente projetados. Os autores concluíram que através da revisão sistemática da literatura que fizeram a infecção por HPV é uma possível causa de carcinomas de células escamosas orais.

Ribeiro e demais autores (2017) realizaram um estudo molecular com 21 pacientes (15 mulheres) com idade de 2 a 83 anos que apresentavam lesões orais clinicamente detectáveis. Amostras foram coletadas através da esfoliação da mucosa e o HPV foi detectado através de PCR multiplex. O HPV foi detectado em 17 amostras. Destes, o HPV-6 foi detectado em 10 amostras, HPV-18 em quatro e HPV-16 em uma amostra. Quando as amostras foram categorizadas por lesão, o HPV foi detectado em dois casos de papilomas

(2/3), cinco carcinomas (5/6), uma hiperplasia (1/1) e nove displasias (9/11). Estes autores, ao contrário dos outros estudos na literatura, relataram alta ocorrência de HPV em lesões orais, e concluem que são necessários mais estudos para melhorar a compreensão da história natural do HPV em lesões orais.

Wang *et al.*, (2017) relatam que o HPV, o fator causal do câncer de colo de útero, está intimamente ligado à etiologia e ao prognóstico do carcinoma de células escamosas da orofaringe, mas que seu papel no carcinoma epidermóide oral não está claro. Tendo em vista essa afirmação, os autores buscaram investigar a relação da proteína P16 do HPV com os parâmetros clinicopatológicos e a sobrevida dos pacientes com carcinoma de células escamosas da orofaringe e carcinoma epidermóide oral para avaliar a influência da diferença étnica e regional na susceptibilidade ao HPV. Foram utilizadas 93 amostras de pacientes com carcinoma de células escamosas da orofaringe e 95 pacientes com carcinoma epidermóide oral, e a imunohistoquímica de P16 foi realizada. Além disso, a análise de sobrevida foi analisada para confirmar os fatores independentes que influenciaram o prognóstico. Os resultados da P16 foram positivos em 25,8% e 9,5% dos pacientes com carcinoma de células escamosas da orofaringe e carcinoma epidermóide oral, respectivamente. A sobrevida global dos pacientes com carcinoma de células escamosas da orofaringe HPV positivo foi significativamente maior do que a dos pacientes carcinoma de células escamosas da orofaringe negativos para HPV ($P = 0,004$). Por outro lado, a significância estatística não foi observada na sobrevida global dos pacientes com carcinoma epidermóide oral ($P = 0,343$).

Albano e colaboradores (2017) avaliaram duzentas e uma (201) amostras de biópsia (179 fixadas em formol e incluídas em bloco de parafina e 22 amostras frescas congeladas) de 163 casos diagnosticados de carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço em filipinos (cavidade oral = 88; laringe = 60; orofaringe = 15). Dos 163, 82 (50,3%) casos tinham pelo menos uma amostra de tecido que era válida para análise molecular. Apenas dois dos casos de DNA válidos (2,4%) foram positivos para o HPV (HPV11 e HPV33). Todos os ensaios de RNAm de HPV renderam resultados negativos, exceto para transcrições de HPV11. Os resultados deste estudo podem indicar que

provavelmente existe uma prevalência muito baixa de HPV associada aos carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço entre os adultos filipinos que moram na zona rural.

Qatouseh e autores (2017) durante o período de maio de 2015 a março de 2016 avaliaram um total de 108 amostras de tecido incluído em parafina, confirmadas histologicamente como carcinoma de células escamosas, de boca e laringe para a presença de DNA de HPV. Os genótipos de HPV foram detectados por PCR com primers específicos para HPV-16 e HPV-18. Os genótipos foram confirmados por métodos de sequenciamento de DNA. Os resultados encontrados foram dezesseis amostras foram positivas para o DNA do HPV (14,8%) com taxas mais elevadas em tumores bucais em comparação com as suas homólogas laríngeas (20% e 6%, respectivamente). O genótipo HPV-16 predominou, sendo detectado em 81,3% dos casos como uma única infecção e em 18,7% em combinação com HPV-18. Observou-se associação significativa entre a localização anatômica e o genótipo HPV-16 ($p < 0,05$). Em contraste, não foram estabelecidas associações significativas com grau de tumor, sexo ou idade. Os autores concluíram que uma taxa relativamente alta de genótipos de HPV de alto risco, especialmente o HPV 16, é evidente nos carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço na Jordânia.

Estudos adicionais sobre populações maiores serão necessárias para esclarecer o papel que o HPV pode desempenhar na carcinogênese na cavidade oral (ANGIERO *et al.*, 2010; ELANGO *et al.*, 2011). Autores sugerem também uma discussão sobre uma epidemia viral, devido aumento da relação do HPV com o câncer oral (GILLISON *et al.*, 2000; MARUR *et al.*, 2010; WITTEKINDT *et al.*, 2012).

PROGNÓSTICO

Autores afirmaram que o câncer associado ao HPV, quando comparado ao câncer relacionado aos fatores clássicos, apresentam prognóstico mais favorável em termos de mortalidade e recorrência, devido à maior sensibilidade à quimioterapia. A taxa de sobrevivência é de 5 anos, varia entre 20% e mais de 90%, dependendo do estado tumoral e localização do tumor (HAEDICKE e IFTNER, 2013; MARUR *et al.*, 2010; CHUANG *et al.*,

2008; GILLISON *et al.*, 2000; WANG *et al.*, 2012; RAUTAVA e SYRJÄNEN, 2012; WITTEKINDT *et al.*, 2012; ANG *et al.*, 2010).

Embora os pacientes com tumores associados ao HPV de alto risco tenham demonstrado maior resposta ao tratamento, é interessante que as características clínicas desses tumores sejam observadas, pois podem exigir a intensificação da terapia. Desta maneira, são necessários mais trabalhos explorando a interação do HPV, qualidade de vida e sobrevivência, em relação à terapias menos mórbidas (SHARMA *et al.*, 2012).

Futuros conceitos de terapia podem variar para os dois subgrupos de pacientes, particularmente os pacientes com HPV-associado, seja ao câncer oral ou o CCP, podem tirar proveito de tratamentos menos agressivos (WITTEKINDT *et al.*, 2012). A infecção por HPV pode atuar como um preditor independente para a sobrevivência e prognóstico do CCEO (ZHAO *et al.*, 2017). De acordo com estes autores, o período de acompanhamento variou de 4 a 88 meses (média de 50,7 meses). Entre os 52 pacientes, 48 pacientes (92,3%) viveram pelo menos 5 anos. Vinte e cinco pacientes (48,1%) morreram, 1 paciente (1,9%) morreu por outros motivos, 24 pacientes (46,2%) estavam vivos e 2 pacientes (3,8%) foram perdidos no final do período de acompanhamento. Os pacientes positivos para o HPV apresentaram melhores resultados de sobrevivência geral do que os pacientes com HPV negativos.

3 METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas: LILACS, MEDLINE, PubMed e SciELO, através da consulta pelos descritores: “Carcinoma Epidermóide Bucal” “Carcinoma Espinocelular” e “Carcinoma de Células Escamosas” (Oral squamous cell carcinoma; oral cancer) e “Papilomavírus Humano”; “HPV” (Human Papillomavirus; HPV). Livros foram incluídos, como fonte de dados para complementação do trabalho. O período de pesquisa incluiu principalmente os estudos publicados entre janeiro de 2000 até junho de 2017, nas línguas Portuguesa e Inglesa.

4 DISCUSSÃO

A possível ação do HPV como fator etiológico do câncer de boca vem sendo bastante abordada na literatura (TARMINE *et al.*, 2008; SOBRAL *et al.*, 2014; REYES *et al.*, 2015; INGLEHART *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2017; ALBANO *et al.*, 2017; QATOUSEH *et al.*, 2017). Apesar dos inúmeros artigos encontrados na revisão realizada neste trabalho, os dados ainda são conflitantes, não sendo possível afirmar categoricamente que o HPV seja um fator etiológico do carcinoma de células escamosas oral.

Apesar das incertezas, alguns consensos já existem. Por exemplo, já foi estabelecido que os subtipos 16 e 18 são os mais intensamente associados com a carcinogênese, além de pertencerem ao grupo de alto risco. Acredita-se que devido a ação das proteínas E6 e E7, que interagem com o p53 e pRB, respectivamente, ocorra a desregulação do ciclo celular, estabelecendo um processo descontrolado, resultando na carcinogênese (LUPATO *et al.*, 2017; KREIMER *et al.*, 2005). Mas, apesar do progresso das pesquisas no campo da desregulação molecular e alterações genéticas e celulares, um modelo para carcinogênese não pode ser demonstrado de maneira generalizada para o CCEO associado ao HPV. Assim, cada fator causal ou tipo de HPV que possivelmente tiver correlação com o câncer oral, deve ser considerado individualmente e, por sua vez, estimular estudos separados.

Pesquisas afirmam que o câncer oral associado ao HPV, quando comparado ao câncer relacionado aos fatores clássicos, apresenta um prognóstico mais favorável em termos de mortalidade e recorrência, devido à maior sensibilidade à quimioterapia. A taxa de sobrevivência é de 5 anos, varia

entre 20% e mais de 90%, dependendo do estado tumoral e localização do tumor (HAEDICKE e IFTNER, 2013; MARUR *et al.*, 2010; CHUANG *et al.*, 2008; GILLISON *et al.*, 2000; WANG *et al.*, 2012; RAUTAVA e SYRJÄNEN, 2012; WITTEKINDT *et al.*, 2012; ANG *et al.*, 2010).

Confirmando essa posição, Sharma e colaboradores (2012) relatam que os tumores associados ao HPV de alto risco têm demonstrado maior resposta ao tratamento, conseqüentemente gerando um prognóstico melhor ao paciente.

Atualmente é possível perceber um aumento do relato do número de casos de carcinomas orais que apresentam positividade para o HPV. WITTEKINDT e demais autores (2012) relatam que isto aconteceu, pois foram observadas mudanças no comportamento da população correlacionadas à diminuição do uso de tabaco e álcool, assim como outros fatores carcinogênicos (como o HPV) apresentaram um aumento em sua detecção. Os autores citam que 25% das novas doenças encontradas foram em pacientes que não se utilizavam dos fatores clássicos, como o tabagismo crônico e o etilismo. Já Patel e colaboradores (2011) corroboram as observações anteriores nas quais se notou uma incidência crescente de carcinoma de células escamosas oral, especificamente na língua, em indivíduos jovens, de ambos os sexos, e brancos, que nunca fumaram e nunca beberam.

Isso pode ser explicado pois a literatura vincula homens brancos jovens, que não fazem uso de tabaco e álcool, com a maior incidência de tumores HPV positivos, devido a sua maior associação aos fatores de risco (maior número de parceiros, aumento da prática sexual e seu início precoce). Outro fator importante a ser comentado é que o fumo normalmente induz uma maior queratinização do epitélio, o que torna as mucosas da cavidade bucal e orofaringe mais resistentes a traumas secundários, proporcionando um efeito protetor à infecção pelo HPV (SMITH *et al.*, 2004; SOBRAL *et al.*, 2014).

Nos artigos que confirmaram uma relação positiva entre o HPV e o câncer oral, o HPV 16 foi o mais citado como agente causador das alterações celulares. Porém há um consenso entre a maioria dos autores que a falta de ensaios padronizados nos estudos e os diferentes métodos de detecção utilizados, atuam como um obstáculo no alcance de um resultado fidedigno das pesquisas, promovendo dados divergentes. Além disso, fica evidente a

dificuldade em se realizar estudos individualizados de acordo com os diversos sítios anatômicos na região de cabeça e pescoço, o que faz com que tumores de orofaringe muitas vezes sejam incluídos em estudos junto com tumores de boca.

Além disso, a presença do HPV se torna mais evidente e/ou sensível à identificação em tecido fresco (51.6%) do que incluído em parafina (21.7%), uma vez que os processos de formolização, parafinização e desparafinização podem ser capazes de degradar o DNA, dificultando a identificação viral (SOBRAL *et al.*, 2014, MILLER e JOHNSTONE, 2001; SIMONATO e MIYAHARA, 2007).

Os estudos desenvolvidos até a atualidade não nos permitem definir, com precisão, o papel do HPV na carcinogênese bucal; no entanto, na cérvix uterina, o mesmo já se encontra bem estabelecido. A enorme discrepância na incidência desse vírus em lesões malignas, encontrada nos mais variados trabalhos da literatura, contribui para a dúvida (SIMONATO e MIYAHARA, 2007; RIBEIRO *et al.*, 2017; ALBANO *et al.*, 2017; QATOUSEH *et al.*, 2017).

Para finalizar, concordamos com Sobral e colaboradores (2014), quando dizem que são necessários novos estudos que permitam considerar o HPV como agente causal do carcinoma de células escamosas oral, pois, de acordo com o que já foi relatado na literatura, a presença de diversos carcinógenos - atuando concomitantemente - impede conclusões precisas e apontam para uma ação sinérgica do HPV com outros carcinógenos que, de fato, potencializaria o desenvolvimento de uma neoplasia maligna.

5 CONCLUSÃO

Após a revisão de literatura foi possível constatar que:

- O HPV, principalmente o subtipo 16, tem sido relacionado ao carcinoma de células escamosas da região de cabeça e pescoço, principalmente orofaringe.

- Os pacientes HPV positivos parecem apresentar um prognóstico melhor, com melhores respostas ao tratamento antineoplásico.

- Apesar do progresso das pesquisas, um modelo para carcinogênese ainda não foi estabelecido para o carcinoma de células escamosas associado ao HPV.

REFERÊNCIAS

ANG, KIAN K.; HARRIS, JONATHAN; WHEELER, RICHARD; WEBER, RANDAL; ROSENTHAL, DAVID I.; NGUYEN-TÂN, PHUC FELIX; WESTRA, WILLIAN H.; CHUNG, CHRISTINE H.; JORDAN, RICHARD C.; LU, CHARLES; KIM, HAROLD; AXELROD, RITA; SILVERMAN, CRAIG; REDMOND, KEVIN P.; GILLISON, MAURA L. Human papillomavirus and Survival of patients with Oropharyngeal Cancer. **New England Journal of medicine**, v. 365, n. 1, p. 24-35, Jul. 2010.

ANGIERO, FRANCESCA; GATTA, LUISA BENERINI; SERAMONDI, ROSSELLA; BERENZI, ANGIOLA; BENETTI, ANNA; MAGISTRO, SARAH; ORDESI, PAOLO; GRIGOLATO, PIERGIOVANNI; DESSY, ENRICO. Frequency and role of hpv in the progression of epithelial dysplasia to oral cancer. **Anticancer research**, v. 30, p. 3435-3440, jun. 2010.

ANTONSSON, ANNIKA; FORSLUND, OLA; EKBERG, HENRIK; STERNER, GUNNAR; HANSSON, BENGT GÖRAN. The Ubiquity and impressive Genomic Diversity of Human Skin Papillomaviruses Suggest a Commensalic Nature of These viruses. **Journal of Virology**, v. 74, n. 24, p. 11636-11641, Dec. 2000.

ANTONSSON, ANNIKA; HANSSON GÖRAN BENGT. Healthy Skin of many Animal Species Harbors Papillomaviruses Which Are Closely Related to Their Human Counterparts. **Journal of virology**, v. 76, n. 24, p. 12537-12542, Sep. 2002.

ANTONSSON, ANIKKA; CONFORD, MICHELLE; PERRYH, SUSAN; DAVIS, MARCIA; DUNNE, MICHAEL P.; WHITEMAN. Prevalence and Risk Factors for Oral HPV Infection in Young Australians. **Plosone**, v. 9, n. 3, p. 1-7, Mar. 2014.

APPLEBAUM, KATIE M.; FURNISS, C. SLOANE; POSNER, MARSHALL R.; SMITH, JUDITH F.; BRYAN, JANINE; EISEN, ALLEN A.; PETERS, EDWARD S; MCCLEAN, MICHAEL S; KELSEY, KARL. Lack of Association of Alcohol and Tobacco with HPV16-Associated Head and Neck Cancer. **Journal National of Cancer Institute**, v. 99, n. 23, p. 1801-1820, Dec. 2007.

ALBANO, PIA MARIE; HOLZINGER, DANA; SALVADOR, CHRISTIANNE; OROSA, JOSE; RACELIS, SHERYL; LEAÑO, MODESTY; SANCHEZ, DANILO; ANGELES, LARA MAE; HALEC, GORDANA; SCHMITT, MARKUS; RAMOS, JOHN DONNIE; PAWLITA, MICHAEL. Low prevalence of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in the northwest region of the Philippines. **Plosone**, v.12, n. 2, p. 1-9, Fev. 2017.

BERNARD, HANS-ULRICH; CALLEJA-MACIAS, ITZEL, R.; DUNN, S. TERENCE. Genome variant of human papillomavirus types: Phylogenetic and medical implications. **International Journal Cancer**, v. 118, p. 1071-1076, Aug./Sep. 2006.

BOUDA, MARTHA; GORGOULIS, VASSILIS G.; KASTRINAKIS, NIKOS G.; GIANNOUDIS, ATHINA; TSOLI, EFTHYMIA; DANASSI-AFENTAKI, DESPINA; FOUKAS, PERIKLIS; KYROUDI, ASPASIA; LASKARIS, GEORGE; HERRINGTON, SIMON; KITTAS, CHRISTOS. "High Risk" HPV Types Are Frequently Detected in Potentially Malignant and Malignant Oral Lesions, But Not in Normal Oral Mucosa. **Modern Patholog**, v. 13, n. 6, p. 644-653, Dec. 2000.

BRAAKHUIS, B. J.; SNIIDERS, P. J.; KEUNE, W. J.; MEIJER, C. J.; RUIITER-SHIPPER H. J.; LEEMANS, C. R.; BRAKENHOFF R. H. Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. **Journal of National of the Cancer Institute**, v. 96, n. 13, p. 998-1006, Jul. 2004.

BRAAKHUIS, BOUDEWJIN J.M.; BRAKENHOFF, RUUD H; MEIJER, CHRIS J.; SNIJDERS, PETER J.; LEEMANS, C. RENÉ. Human papilloma virus in head and neck câncer: the need for a standardised assay to assess the full clinical importance. **European journal of Cancer**, v. 45, n. 17, p. 2935-2939, Nov. 2009.

CHAN, SHIH-YEN; BERNARD, HANS-ULRICH; ONG, CHI-KEONG; CHAN, SHIH-PING; HOFMAN BIRGIT; DELIUS, HAJO. Phylogenetic Analysis of 48 Papillomavirus Types and 28 subtypes and variants: a Showcase for the Molecular Evolution of DNA Viruses. **Journal of virology**, v. 66, n. 10, p. 5714-5725, Oct. 1992.

CHANG, FUJU; SYRJÄNEN, STINA; KELLOKOSKI, JARI; SYRJÄNEN, KARI. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 20, n. 7, p. 305-317, Aug. 1991.

CHATURVEDI, ANIL K.; ENGELS, ERIC A.; ANDERSON, WILLIAM F.; GILLISON, MAURA L. Incidence Trends for Human Papillomavirus- Related and- Unrelated Oral Squamous Cell Carcinomas in the United States. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 4, p. 612-619, Feb. 2008.

CHUANG, ALICE Y.; CHUANG, TONY C.; CHANG, STEVE; ZHOU, SHAOYU; BEGUM, SHAHNAZ; WESTRA, WILLIAN H.; HÁ, PATRICK K.; KOCH, WAYNE M.; CALIFANO, JOSEPH A. Presence of HPV DNA in convalescent salivary rinses is an adverse prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, v. 44, n. 10, p. 915–919, Oct. 2008.

CLIFFORD, GM; SMITH, JS; AGUADO, T; FRANCESCHI. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical câncer: a meta analysis. **British Journal of Cancer**, v. 89, n. 1, p. 101-105, Jul. 2003.

CRUZ, I.B.; SNIJDERS, P.J; STEENBERGEN, R.D.; MEIJER, C.J.L.; SNOW, G.B.; WALBOOMERS, .J.M.; VAN DER WAAL, I. Age-dependence of human

papillomavirus DNA presence in oral squamous cell carcinomas. **European Journal of Cancer**, v. 32B, n. 1, p. 55-62. Jan. 1996.

DE SOUZA, GYPSYAMBER; KREIMER, AIMEE R.; VISCIDI, RAPHAEL; PAWLITA, MICHAEL; FAKHRY, CAROLE; KOCK, WAYNE M.; WESTRA, WILLIAN H.; GILLISON, MAURA L. Case – Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. **The New England journal of medicine**, v. 356, p. 1944-1956, may. 2007.

DE VILLIERS, ETHEL-MICHELE; FAUQUET, CLAUDE; BROKER, THOMAS. R.; BERNARD, HANS-ULRICH; HAUSEN, HARALD ZUR. Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, p. 17-27, Mar. 2004.

DUENSING, STEFAN; LEE, LILY Y.; DUENSING, ANETTE; BASILE, JOHN; PIBOONNIYOM, SIRIBANG-ON; GONZALEZ, SONIA; CRUM, CHRISTOPHER P.; MÜNGER, KARL. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle. **Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 18, p. 10002-10007, Aug. 2000.

DUENSING, STEFAN; MÜNGE, KARL. Human Papillomavirus Type 16 E7 Oncoprotein Can Induce Abnormal Centrosome Duplication through a Mechanism Independent of Inactivation of Retinoblastoma Protein Family Members. **Journal of virology**, v. 77, n. 22, p. 12331–12335, Nov. 2003.

ELANGO, KALAVATHY JAYAPAL; SURESH, AMRITHA; ERODE, ELANGO MURUGAIAN; SUBHADRADEVI, LAKSHMI; RAVINDRAN, HIRAN KATTILAPARAMBIL; IYE, SUBRAMANIA; KULATHU; IYER, SUNDARAM KARIMASSERY RAMA; KURIAKOSE, MONI ABRAHAM. Role of Human Papilloma Virus in Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 12, p. 889-896. 2011.

EVANDER, MAGNUS; FRAZER, IAN H.; PAYNE, ELIZABETH; MEI QI, YING; HENGST, KYLIE; MCMILLAN, NIGEL A. J. Identification of the $\alpha 6$ Integrin as a Candidate Receptor for Papillomaviruses. **Journal of virology**, v. 71, n. 3, p. 2449-2456, Mar. 1997.

FARIDI, RABIA; ZAHRA, AMREEN; KHAN, KHALIDA; IDREES, MUHAMMAD. Oncogenic Potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. **Virology Journal**, v. 289, n. 8, p. 1-8, Jun. 2011.

FAUSCH, STEVEN C.; DA SILVA, DIANE M.; KAST, W. MARTIN. Differential uptake and cross-presentation of Human Papillomavirus Virus-like particles by Dendritic Cells and Langerhans Cells. **Cancer Research**, v. 63, p. 3478-3482, Jul. 2003.

FU, TSUNG-CHIEH; HUGHES, JAMES P.; FENG, QINGHUA; HULBERT, AYAKA; HAWES, STEPHEN E.; XI, LONG FU; SCHWARTZ, STEPHEN M.; STERN, JOSHUA E.; KOUTSKY, LAURA A.; WINER, RACHEL L.

Epidemiology of Human Papillomavirus (HPV) Detected in the Oral Cavity and Fingernails of Mid-Adult Women. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 42, n. 12, p. 677-685, Dec. 2015.

GILLISON, M. L., KOCH, W. M., CAPONE, R. B., SPAFFORD M., WESTRA, W. H., WU L., ZAHURAK, M.L., DANIEL, R.W., VIGLIONE, M., SYMER, D.E., SHAH, K.V., SIDRANSKY D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 9, p. 709-720, May. 2000.

GILLISON, MAURA L.; BROUTIAN, TATEVIK; PICKARD, ROBERT K. L.; TONG, ZHEN-YUE; XIAO, WEIHONG; KAHLE, LISA; GRAUBARD, BARRY I.; CHATURVEDI, ANIL K. Prevalence of Oral HPV infection in the United States, 2009-2010. **American Medical Association**, v. 307, n. 7, p. 693-703, Feb. 2012.

GIR, E.; MORIYA, T.M.; HAYASHIDA, M.; DUARTE, G.; MACHADO, A.A. Medidas preventivas contra a AIDS e outras doenças sexualmente transmissíveis conhecidas por universitários da área de saúde. **Rev. Latin americana de enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 7, n. 1, p. 11-17, jan. 1999.

HAEDICKE, JULIANE; IFTNER, THOMAS. Human Papillomaviruses and cancer. **Radiotherapy and Oncology**, v. 108, p. 397-402, Jun. 2013.

HAMMARSTEDT, LALLE; LINDQUIST, DAVID; DAHLSTRAND; ROMANITAN, MIRCEA; ONELÖV, JONEBERG, JEANNA; CRESON, NOMI; LINDHOLM, JOHAN; YE, WEIMIN; DALIANIS, TINA; MUNK-WIKLAND, EVA. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. **International Journal of Cancer**, v. 119, n. 11, p. 2620-2623, Dec. 2006.

HEBNER, CHRISTY; LAIMINS, LAIMONIS. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. **Reviews in Medical Virology**, v. 16, n. 2, p. 83-97, Mar/Apr. 2005.

HECK, JULIA E.; BERTHILLER, JULIEN; VACCARELLA, SALVATORE; WINN, DEBORAH M.; SMITH, ELAINE M.; SHAN'GINA, OXANA; SCHWARTZ, STEPHEN M.; PURDUE, MARK P.; PILARSKA, AGNIESZKA; ELUF-NETO, JOSÉ; MENEZES, ANA; MCCLEAN, MICHAEL; MATOS, ELENA; KOIFMAN, SERGIO; KELSEY, KARL T.; HERRERO, ROLANDO; HAYES, RICHARD B.; FRANCESCHI, SILVIA; WÜNSCH-FILHO, VICTOR; FERNÁNDEZ, LETICIA; DAUDT, ALEXANDER W.; CURADO, MARIA PAULA; CHEN, CHU; CASTELLSAGUÉ, XAVIER; FERRO, GILLES; BRENNAN, PAUL; BOFFETTA, PAOLO; HASHIBE, MIA. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. **International Journal of Epidemiology**, v. 39, n. 1, p. 166-181, Dec. 2010.

HENG, B.; GLEEN, WK.; TRAN, B.; DELPRADO, W; LUTZE-MANN, L; WHITAKER, NJ; LAWSON, JS. Human papilloma virus is associated with breast cancer. **British journal of Cancer**, v. 10, n. 8, p. 1345-1350, sep. 2009.

HENNESSEY, P. T.; WESTRA, W.H; CALIFANO, J.A. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. **Journal of Dental Research**, v. 88, n. 4, p. 300-306, Apr. 2009.

Instituto Nacional de Câncer. Estimativa de novos casos. Rio de Janeiro: INCA; 2016a. Disponível em:<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/boca>>. Acesso realizado em 26 de Junho de 2017.

Instituto Nacional de Câncer. Prevenção. Rio de Janeiro: INCA; 2016b. Disponível em:<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/boca/prevencao>>. Acesso realizado em 26 de Junho de 2017.

INGLEHART, R. C.; TABERNA, M; PICKARD, R. K. L.; HOFF, M.; FAKHRY, C.; OZER, E.; KATZ, M.; GILLISON, M. L. HPV knowledge gaps and information seeking by oral cancer patients. **Oral Oncology**, v. 63, p. 23-29, Dec. 2016.

JIANG, SHAN; DONG, YONG. Human papillomavirus and oral squamous cell carcinoma: A review of HPV-positive oral squamous cell carcinoma and possible strategies for future. **Current Problems in Cancer**. 2017

KREIMER, AIMEE R.; CLIFFORD GARY M.; BOYLE, PETER; FRANCESCHI, SILVIA. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 14, n. 2, p. 467-465, Feb. 2005.

LUPATO, VALENTINA; HOLZINGER, DANA; HÖFLER, DANIELA; MENEGALDO, ANNA; ROSSI, PAOLO GIORGI; DEL MISTRO, ANNAROSA; DA MOSTO, MARIA CRISTINA; PAWLITA, MICHAEL. Prevalence and Determinants of Oral Human Papillomavirus Infection in 500 Young Adults from Italy. **Plosone**, v. 12, n. 1, p. 1-13, Jan. 2017.

LYNCH, DENIS P. Oral viral infections. **Clinics in dermatology**, v. 18, n. 5, p. 619-28, Oct. 2000.

MARUR, SHANTHI; D'SOUZA, GYPSYAMBER; WESTRA, WILLIAN H.; FORASTIERE, ARLENE A. HPV-associated Head and Neck Cancer: A Virus-related Cancer Epidemic – A Review of Epidemiology, Biology, Virus Detection and Issues in Management. **The Lancet Oncology**, v. 11, n. 8, p. 781-789, May. 2010.

MEHANNA, HISHAM; NICHOLSON, TOM; EL-HARIRY, IMAN; MCCONKEY, CHRISTOPHER; PALERI, VINIDH; ROBERTS, SALLY. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region.**The sciences and specialties of the head and neck**, v. 35, n. 5, p. 747-755, May. 2013.

MIAH, M.S.; CROSBIE, R.A.; MOUNTAIN, R.E.; MAHENDRAN, S. The aetiopathogenesis of HPV in malignant disease: evidence for a global immunization programme. **Oral Oncology Supplement**, v. 3, n. 1, p. 121-122, Jul. 2009.

MILLER, CRAIG S; JOHNSTONE, BRYAN M. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, v. 91, n. 6, p. 622-635, Jun. 2001.

MONTALDO, CATERINA; MASTINU, ANDREA; ZORCO, STEFANIA; SANTINI, NOEMI; PISANO, ELISABETTA; PIRAS, VINCENZO; DENOTTI, GLORIA; PELUFFO, CARLA; ERRIU, MATTEO; GARAU, VALENTINO; ORRÙ, GERMANO. Distribution of Human Papillomavirus Genotypes in Sardinian Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. **The Open Virology Journal**, v. 4, n. 13, p. 163-168, May. 2010.

MUNOZ, NUBIA; BOSCH, XAVIER; DE SANJOSÉ, SILVIA; HERRERO, ROLANDO; CASTELLSAGUÉ, XAVIER; SHAH, KEERTI V.; SNIJDERS, PETER J.F.; MEIJER, CHRIS J. L. M. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, p. 528-527, Feb. 2003.

NAKAGAWA, JANETE TAMANI TAMIYOSHI; SCHIMER JANINE; BARBIERI MÁRCIA. Vírus HPV e Câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**. Brasília, v. 64, n. 2, p. 307-311, Marc./Abr. 2010.

NEMES, J.A.; DELI, L.; NEMES, Z.; MARTON, I. J. Expression of p16INK4A, p53, and Rb proteins are independent from the presence of human papillomavirus genes in oral squamous cell carcinoma. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics**, v. 102, n. 3, p. 344-352, Sep. 2006.

NDISANG, D.; KHAN, A.; LORENZATO, F.; SINDOS, M.; SINGER, A.; LATCHMAN, DS. The cellular transcription factor Brn-3a and the smoking-related substance nicotine interact to regulate the activity of the HPV URR in the cervix. **Oncogene**, v. 29, p. 2701-2711, Mar. 2010.

OLIVEIRA, MÁRCIO C.; SOARES, ROSILENE C.; PINTO, LEÃO P.; COSTA, ANTÔNIA DE L. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, v. 69, n. 4, p. 553-559, Jul./Ago. 2003.

PAI, SARA I.; WESTRA, WILLIAN H. Molecular Pathology of Head and Neck Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Treatment. **Annual Review Pathology**, v. 4, p. 49-70, Jul. 2009.

PANNONE, GIUSEPPE; SANTORO, ANGELA; PAPAGERAKIS, SILVANA; LO MUZIO, LORENZO; DE ROSA, GAETANO; BUFO, PANTALEO. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell

carcinoma: an overview. **Infectious Agents and Cancer**, v. 6, n. 4, p. 1-11, Mar. 2011.

PATEL, SAGAR C. CARPENER, WILLIAN R.; TYREE, SETH; COUCH, MARION EVERETT; WEISSLER, MARK; HACKMAN, TREVOR; HAYES, D. NEIL; SHORES, CAROL; CHERA, BHISHAMJIT. Increasing Incidence of Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma in Young White Women, Age 18 to 44 Years. **Journal of clinical oncology**, v. 29, n. 11, p. 1488-1494, Apr. 2011.

QATOUSEH, LUAY ABU; SABRI, ISRAR; ALKHATIB, IMAD; ATWA, EIAD; ARAFAT, TAWFIQ. Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes 16 and 18 in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas in Jordan. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v.18, n. 5, p. 1337-1341, May. 2017.

RAHAL, PAULA; COLOMBA, JUCIMARA. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n.2, p.165-174, 2009.

RAUTAVA, JAANA; SRYJÄNEN, STINA. Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. **Head and Neck Pathol**, New York, v. 6, p. s3-s15, Feb./May. 2012.

REYES, MONTSERRAT; ROJAS-ALCAYAGA, GONZALO; PENNACCHIOTTI, GINA; CARRILLO, DIEGO; MUÑOZ, JUAN P; PEÑA, NELSON; MONTES, RODRIGO; LOBOS, NELSON; AGUAYO, FRANCISCO. Human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinomas from Chilean patients. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 99, n. 1, p. 95-99, Aug. 2015.

RIBEIRO, MARIANA GOVEIA MELO; MARCOLINO, LARISSA DODDI; RAMOS, BRUNA RIBEIRO DE ANDRADE; MIRANDA, ELAINE ALVES; TRENTO, CLEVERSON LUCIANO; JAIN, SONA; GURGEL, RICARDO QUEIROZ; DA SILVA, MÁRCIA GUIMARÃES; DOLABELLA, SILVIO SANTANA. High prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral mucosal lesions of patients at the Ambulatory of Oral Diagnosis of the Federal University of Sergipe, Northeastern Brazil. **Journal of Applied Oral Science**, v. 25, n. 1, p. 69-74, Jan./Feb. 2017.

RICHARDS, REBECCA M.; LOWY, DOUGLAS R.; SCHILLER, JOHN T.; DAY, PATRICIA M. Cleavage of the papillomavirus minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection. **Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 5, p. 1522-1527, Jan. 2006.

SANTOS, N. S.O., ROMANOS, M. T. V.; WIGG. M. D. Introdução à virologia Humana, 2ª edição, Rio de Janeiro, **Editores Guanabara Koogan**. 2008.

SHARMA, ARUN; MÉNDEZ, EDUARDO; YUEH, BEVAN; LOHAVANICHBUTR, PAWADEE; HOUCK, JOHN; DOODY, DAVID R.; FUTRAN, NEAL D.; UPTON, MELISSA P.; SCHWARTZ, STEPHEN M.; CHEN, CHU. HPV-positive oral cavity and oropharyngeal cancer patients do not have better QOL trajectories. **Otolaryngol Head Neck Surgery**, v. 146, n. 5, p. 739–745, May. 2012.

SHIMA, K.; KOBAYASHI, I.; SAITO, I.; KIYOSHIMA, T.; MATSUO, K.; OZEKI, S.; OHISHI, M.; SAKAI, H. Incidence of human papillomavirus 16 and 18 infection and p53 mutation in patients with oral squamous cell carcinoma in Japan. **British Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, v. 38, n. 5, p. 445-450, Oct. 2000.

SHIN, DONG M.; CHARURUKS, NAVAPUN; LIPPMAN, SCOTT M.; LEE, J. JACK; RO, JAE Y.; HONG, WAUN K.; HITTELMAN, WALTER N. p53 Protein Accumulation and Genomic Instability in Head and Neck Multistep Tumorigenesis. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 1, p. 603-609, Jun. 2001.

SIMONATO, LUCIANA ESTEVAM; MIYAHARA, GLAUCO ISSAMU. O Papel do Papilomavírus Humano na Carcinogênese Bucal. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 4, p. 471-476, Jun. 2007.

SINHA, PARUL. LOGAN, HENRIETTA L.; MENDENHALL, WILLIAM M. Human Papillomavirus, Smoking, and Head and Neck Cancer. **American Journal Otolaryngology**, v. 33, n. 1, p. 130–136, Jan. 2012.

SMITH, ELAINE M.; RITCHI, JUSTINE M.; SUMMERSGRILL, KURT F.; KLUSMANN, JENS P.; LEE, JOHN H.; WANG, DONGHONG; HAUGEN, THOMAS H.; TUREK, LUBOMIR P. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. **International Journal of Cancer**, v. 108, p. 766–772, Sep. 2004.

SOBRAL, ANA PAULA VERAS; DE ALMEIDA, HÍTTALO CARLOS RODRIGUES; FONTES, JÉSSICA PEREIRA DE SÁ. Correlação do Papilomavírus Humano com o Carcinoma Epidermoide Bucal: Revisão Sistemática. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, v. 14, n. 2, p. 95-102, Abril./Jun. 2014.

STEINAU, MARTIN; HARIRI, SUSAN; GILLISON, MAURA L.; BROUTIAN, TATEVIC R.; DUNNE, EILEEN F.; TONG, ZHEN-YUE; MARKOWITZ, LAURI E.; UNGER, ELIZABETH R. Prevalence of Cervical and Oral Human Papillomavirus Infections Among US Women. **The journal of Infectious Diseases**, v. 209, p. 1739-1743, Jun. 2014.

STROME, SCOTT E.; SAVVA, ATHANASIA; BRISSET, ANTHONY E.; GOSTOUT, BOBBIE S.; LEWIS, JEAN; CLAYTON, AMY C.; MCGOVERN, RENEE; WEAVER, AMY L.; PERSING, DAVID; KASPERBAUER, JAN L.

Squamous Cell Carcinoma of the Tonsils: A Molecular Analysis of HPV Associations. **Clinical Cancer Research**, v. 8, n. 4, p. 1093–1100, April. 2002.

SYRJÄNEN, K.; SYRJÄNEN, S.; LAMBERG, M.; PYRHONEN, S.; NUUTINEN, J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. **International Journal of Oral Surgery**, v. 12, n. 6, p. 418-24, 1983.

TERAI, MASANORI; TAKAGI, MINORU. Human papillomavirus in the oral cavity. **Oral Medicine Pathology**, v. 6, p. 1-12, Apr. 2001.

TERMINE, N.; PANZARELLA, V.; FALASCHINI, S.; RUSSO, A.; MATRANGA, D.; LO MUZIO, L.; CAMPISI, G. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007). **Annals of Oncology**, v. 19, n. 10, p. 1681–1690, jun. 2008.

TERMINE, NICOLETTA; GIOVANNELLI, LUCIA; MATRANGA, DOMENICA; CALECA, MARIA PIA; BELLAVIA, CARMELINA; PERINO, ANTONIO.; CAMPISI, GIUSEPPINA. Oral human papillomavirus infection in women with cervical HPV infection: new data from an Italian cohort and metanalysis of the literature. **Oral Oncology**, v. 47, n. 4, p. 244-250, Apr. 2011.

THIERRY, FRANÇOISE. Transcriptional of the papillomavirus oncogenes by cellular and viral transcription factors in cervical carcinoma. **Virology**, v. 384, p. 375-379, Nov. 2009.

VAN RANST, MARC; KAPLAN, JEFFREY B.; BURK, ROBERT D. Phylogenetic Classification of Human papillomaviruses: Correlation with clinical manifestations. **Journal of General virology**. Great Britain, v. 73, p. 2653-2660, Jun.1992.

WANG, XIAOHONG IRIS; THOMAS, JAIYEOLA, THOMAS; ZHANG, SONGLIN. Changing trends in human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. **Annals of diagnostic pathology**, v. 16, n. 1, p. 7-12, Jan. 2012.

WANG, FENGZE; ZHANG, HUI; XUE, YANG; WEN, JIAO; ZHOU, JUN; YANG, XINJIE; WEI, JIANHUA. A systematic investigation of the association between HPV and the clinicopathological parameters and prognosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. **Cancer Medicine**, v. 6, n. 5, p. 910–917, Jan. 2017.

WITTEKINDT, CLAUS; WAGNER, STEFFEN; MAYER, CHRISTINA SABINE; KLUSSMANN, JENS PETER. Basic of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. **GMS Current Topics in Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery**, v.11, p. 1-29, Dec. 2012.

WOODHAM, ANDREW W.; DA SILVA, DIANE M.; SKEATE, JOSEPH G.; RAFF, ADAM B.; AMBROSO, MARK R.; BRAND, HEIKE E.; ISAS, J.

MARIO; LANGEN, RALF; KAST, W. MARTIN. The S100A10 Subunit of the Annexin A2 Heterotetramer Facilitates L2-Mediated Human Papillomavirus infection. **Plosone**, v. 7, n. 8, p. 1-14, Aug. 2012.

ZHAO, JIN; GUO, ZHONG; WANG, QIANG; SI, TIANBIN; PEI, SHUYAN; WANG, CHENJING; QU, HONGMEI; ZHONG JIANBIN; MA, YING; NIE, CANG; ZHANG, DAN. Human papillomavirus genotypes associated with cervical precancerous lesions and câncer in highest área of cervical câncer mortality, Longnan, China. **Infectious Agents and Cancer**, v.12, n.8, p. 1-7, Jan. 2017.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses causing câncer: evasion from hostcell control in early eventy in carcinogenesis. **Journal National of câncer Institute**, v. 92, n. 9, p. 690-698, May. 2000.