

Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do câncer oral e da orofaringe

Papilloma virus human factor as co-carcinogenic and carcinogenic oral cancer and oropharynx

Luíza A. S. MONTENEGRO¹, Heloísa H. P. VELOSO², Paula Â. S. M. A. CUNHA³

1 - Graduanda do Curso de Odontologia da Universidade Federal da Paraíba.

2 - Professora Doutora do Departamento de Odontologia Restauradora da Universidade Federal da Paraíba, Coordenadora do Projeto ERO- Reconstrução de Projeto de Vida do Paciente Com Neoplasia de Cabeça e Pescoço.

3 - Professora Doutora do Departamento de Odontologia Social da Universidade Federal da Paraíba.

RESUMO

A infecção pelo Papiloma vírus humano (HPV) tem sido reconhecida como fator carcinogênico e co-carcinogênico para o desenvolvimento de neoplasias maligna oral e da orofaringe, sendo relacionada ao desenvolvimento de lesões em indivíduos que não apresentam fatores clássicos de risco, como tabagismo e etilismo. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho foi avaliar através de uma revista da literatura, a ação carcinogênica do vírus HPV na cavidade oral e orofaringe. Foram utilizados como instrumentos de busca, fontes de catalogação bibliográfica identificados eletronicamente pela MEDLINE. Estratégia de busca dos artigos na base de dados MEDLINE foi realizada pelo portal PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), Bireme

(<http://www.bireme.br/php/index.php>) e através da busca manual, durante o período de 1993 a 2013, valendo-se dos seguintes descritores: Papilloma vírus (Papilloma virus infections); Neoplasias bucais Mouth neoplasms); Neoplasias orofaríngeas (Oropharyngeal Neoplasms). Observou-se a partir da literatura consultada, que o HPV é um fator carcinogênico e co-carcinogênico para o desenvolvimento do câncer oral e orofaringe, com taxas de incidências mais elevadas em homens do que em mulheres, atingindo com maior frequência a região das tonsilas palatinas e base de língua, sendo a vacinação, orientação e educação da população, a melhor alternativa na prevenção.

PALAVRAS-CHAVE: Papilloma vírus, Neoplasias bucais, Neoplasias orofaringe.

INTRODUÇÃO

O câncer bucal e da orofaringe são neoplasias malignas que exibem no Brasil, uma alta prevalência e alta incidência, correspondendo o terceiro país com maior número de casos no mundo, com mais de 14 mil notificações por ano e uma taxa de mortalidade nos últimos 30 anos, correspondendo a 5% no país¹.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer¹ (2010), o carcinoma de células escamosas é o tipo histológico neoplásico mais comum nas regiões de cabeça e pescoço, perfazendo 90% dos tumores malignos que acometem os tecidos bucais e da orofaringe. Encontrando-se entre as 10 neoplasias mais frequentes em homens e mulheres no mundo e, entre as 20 maiores causas de morte na população brasileira.

Em uma década, triplicaram no país o câncer oral e da orofaringe relacionado à infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), mostrando a partir desse contexto, uma mudança no perfil da doença. Antes, os diversos tipos de cânceres de cabeça e pescoço afetavam em uma maior prevalência, homens acima de 50 anos, tabagistas e/ou etilistas, fatores estes, bem estabelecidos para desenvolvimento de neoplasias malignas. Atualmente, considera-se haver forte associação entre o HPV e as lesões bucais malignas, principalmente as que acometem a orofaringe, por atingir homens jovens (30-45 anos) que não fumam e nem bebem em excesso, mas praticam sexo oral desprotegido. O HPV já está presente em 32% dos tumores de boca em pacientes

abaixo de 45 anos, sendo as tonsilas palatinas e base da língua, os sítios mais frequentes².

A mudança do perfil da população em relação aos hábitos sexuais favorece a contaminação pelo vírus HPV. Esta mudança está relacionada com o aumento do número de parceiros e, a prática do sexo orogenital e oroanal desprotegidos. Dados epidemiológicos mostram que homens que iniciaram a vida sexual precoce (≤ 18 anos), praticante de sexo oral desprotegido e com múltiplas parceiras sexuais (≥ 6 ao longo da vida), são mais acometidos a infecção pelo papillomavírus³.

O vírus do HPV pertence à família Papovairidae, possui tropismo pelo tecido epitelial e mucoso. Sua infecção oral é mais frequente através do contato sexual, apesar de possuir outros meios de contágio⁴.

A literatura sugere a ação carcinogênica do HPV, principalmente dos tipos de alto risco, por possuírem a capacidade de influenciar no processo de transformação maligna através da inibição dos genes supressores de tumores⁵⁻⁸. Além disso, possui um potencial para intensificar ou alterar a ação do álcool e tabaco no processo de desenvolvimento do câncer considerado um fator co-carcinogênico⁹⁻¹³.

O comportamento sexual implica em um fator de risco importante para a infecção pelo HPV e a subsequente carcinogênese oral, devendo existir maior investimento no setor de Saúde em ações educativas e preventivas. A ausência de políticas públicas

efetivas não inibe sua rápida transmissão na população jovem, representando um problema para o combate pleno ao câncer bucal¹⁴. A partir do acima exposto, o propósito desse estudo foi, através de uma revisão de literatura atual, analisar as evidências científicas a respeito do HPV como fator carcinogênico para o desenvolvimento de neoplasia maligna oral e da orofaringe.

REVISÃO DA LITERATURA

Câncer Oral e Orofaringe

Segundo o Ministério da Saúde¹⁵ (2004), através do sistema TNM, as estruturas pertencentes à cavidade oral são: a mucosa do lábio superior e inferior; mucosa jugal; áreas retromolares; vestibulo da boca; rebordo alveolar superior e inferior; palato duro; língua (dois terços dorsais anteriores e superfície ventral). As estruturas que correspondem à região da orofaringe são: base de língua, amígdala, palato mole, úvula. Com isso, de acordo com a estrutura na qual o tumor se localiza, vai ser classificado em câncer da cavidade oral ou da orofaringe.

O câncer bucal e de orofaringe é uma neoplasia maligna comum no Brasil, a qual possui uma estimativa de 14.170 novos casos, sendo 9.990 homens e 4.180 mulheres no ano de 2012, sendo considerado um problema de saúde pública devido aos altos índices de morbidade e mortalidade a despeito da facilidade para a obtenção de um diagnóstico precoce. Os fatores de riscos mais conhecidos para esse tipo de câncer são o tabaco, álcool, radiação solar e má higiene oral, associado a uma dieta pobre em vitaminas, minerais e, rica em gordura. Atualmente, observa-se com maior frequência a presença do HPV presente em 32% dos tumores de boca em pacientes abaixo de 45 anos, faixa onde antes o índice era de 5%¹.

O carcinoma de células escamosas bucal é o tipo histológico mais frequente, possuindo uma etiologia multifatorial, o qual sua causa envolve fatores intrínsecos, relacionados a alterações moleculares e celulares, e fatores extrínsecos tais como tabagismo, etilismo e, ultimamente associado à infecção pelo vírus do HPV¹⁶.

Nesse sentido, o HPV tem sido atribuído como fator de risco para desenvolvimento de carcinomas oral e da orofaringe devido ao aumento do número de lesões em pacientes que não possuem fatores predisponentes bem estabelecidos para o desenvolvimento de neoplasias, como tabagismo e etilismo¹⁷. Além disso, foi observado o envolvimento do vírus com o câncer bucal e de orofaringe, por observar alterações celulares malignas ou potencialmente malignas, com as mesmas características histopatológicas do câncer cervical uterino¹⁸.

Vírus Papiloma Humano

O papiloma vírus humano (HPV) pertence à família Papillomaviridae e seu ciclo de vida é diretamente ligado à diferenciação das células epiteliais do hospedeiro. Foram detectados mais de 100 tipos do vírus que podem levar ao desenvolvimento de diversos tipos de tumores epiteliais benignos e malignos^{5,12}. Este vírus possui a capacidade de infectar tanto as mucosas como os tecidos cutâneos podendo ser classificados segundo o seu tropismo como cutaneotrópicos e mucosotrópicos¹⁹. Os tipos de HPV são classificados como de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44) e alto risco (16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70)⁵⁻⁷.

Dentre essa classificação, o tipo 16 e 18 são os mais encontrados nas lesões cancerizáveis. Segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer, o HPV tipo 16 e 18 foram considerados cancerígenos humanos sendo assim de alto risco para a formação de neoplasias malignas. O tipo que possui maior fator carcinogênico é HPV 16, possuindo 32 vezes mais risco de desenvolver neoplasias na cavidade oral e orofaringe quando comparado com pacientes soronegativos²⁰.

De acordo com a função do genoma do HPV, o mesmo pode ser dividido em região precoce (E ou Early), região tardia (L ou Late) e região de controle (LCR ou Longcontrolregion). A região precoce (E) codifica os genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7 responsáveis pela síntese das proteínas de mesmo nome, e a região tardia (L) codificam os genes L1 e L2 associado à formação e maturação do capsídeo viral. Os genes precoces (E) são expressos logo após a infecção, apresentam a função de regular a replicação e a expressão do DNA viral¹⁷. Alguns destes genes precoces (E5, E6 e E7) estão relacionados com a transformação celular, naqueles casos de HPV com potencial oncogênico²¹.

Vias de Transmissão

O papiloma vírus humano penetra na mucosa da cavidade oral e orofaringe através de microfissuras existentes, tendo um período de incubação variável. Esse vírus possui o tropismo por células da camada basal do epitélio, células indiferenciadas e/ou em divisão, possuindo a capacidade de replicação exclusivamente no núcleo celular. As células infectadas se dividem e se espalham lateralmente. Algumas dessas células progenitoras diferenciam e migram para as camadas suprabasais, onde ativam os genes virais, replicando o DNA viral e expressando as proteínas do capsídeo. As partículas virais surgem da célula e são liberadas na superfície da mucosa onde podem infectar outros tecidos. Estes estágios replicativos e maturacionais dos vírus são responsáveis por alterações citopáticas que são características no epitélio infectado pelo HPV^{22,23}.

Parte das infecções é eliminada pelo sistema imune do hospedeiro, não acarretando em doença clínica. Quando o sistema imunológico não consegue conter a invasão viral, ocorre interação entre o capsídeo do vírus e a membrana citoplasmática da célula do hospedeiro ocasionando a penetração e desnudamento do ácido nucléico iniciando o ciclo viral²⁴.

De acordo com um estudo publicado no Cancer Prevention Research foi observado uma associação entre uma higiene bucal deficiente e o aumento da probabilidade de infecção pelo papilomavírus humano (HPV) oral. Constatou-se que os participantes do estudo que relataram má saúde bucal, 56% apresentaram uma maior prevalência de infecção por HPV. Aqueles que tiveram a doença periodontal e problemas dentários tiveram 51% e 28% de prevalência quanto à infecção por HPV oral, respectivamente. Com isso, devido o HPV penetrar na mucosa através de microlesões para infectar a cavidade oral, a saúde bucal deficiente por apresentar formação de úlceras, inflamação crônica, facilita a infecção pelo vírus devido à exposição do conjuntivo²⁵.

O HPV pode ser adquirido na região orofaringe através do comportamento sexual com parceiro HPV positivo genital, contato entre bocas e autoinoculação. Devido à mudança de hábitos sexuais na população, assim como o aumento de número de parceiros, a transmissão sexual tem sido considerada o principal

meio de transmissão do vírus na cavidade oral e orofaringe²⁶. Outro meio de contaminação pelo vírus, porém considerado raro, é através do periparto^{27,28}.

O contato entre bocas foi indicado como meio de contaminação do vírus por ser observada a presença do vírus na cavidade oral em indivíduos que não havia iniciado atividades sexuais²⁶. Todavia, ainda não está totalmente esclarecido se a infecção oral e orofaringe podem ser associadas a uma infecção genital por HPV ou considerado um evento independente²⁹.

Ação Carcinogênica e Co-Carcinogênica

Os agentes infecciosos, principalmente os vírus, são importantes fatores de risco para algumas neoplasias malignas. Contudo, o HPV é considerado um vírus oncogênico por ser capaz de contribuir na transformação maligna de uma célula. Existem pelo menos três hipóteses para explicar o mecanismo de ação desses vírus: (1) a integração com genoma hospedeiro e com proto-oncogene; (2) o gene viral codifica a proteína que induz a reprodução celular do hospedeiro e (3) a integração com genoma hospedeiro, interrompendo a sequência de genes supressores de tumor, causando inibição da apoptose, desregulação do ciclo celular, indução de instabilidade genética e indução da angiogênese⁸.

Segundo a literatura pesquisada, o HPV produz as oncoproteínas E6 e E7 que inibem a regulação do ciclo celular e assim, inativam os genes p53 e pRB supressores de tumores do organismo, além de dificultar o mecanismo de reparo do DNA após a ocorrência de lesões. O gene E5 também produzido pelo vírus, estimula o fator de crescimento epidérmico que aumenta a proliferação celular e pode influenciar o processo de transformação maligna^{5,7,8,29}.

Nessa perspectiva, alguns estudos demonstram que os carcinomas da cabeça e pescoço, contendo DNA de HPV 16, provocam nos cromossomos celulares, supressão transcricionalmente ativa, ao contrário dos carcinomas sem DNA viral, que são caracterizados por uma perda quase total de grandes regiões cromossômicas. Estes padrões distintos de alterações genéticas, que ocorre nas etapas iniciais do processo oncogênico, sugerem que a infecção pelo HPV é um evento precoce no desenvolvimento de câncer da cabeça e do pescoço²¹.

Entretanto, foi sugerido que no epitélio das lesões infectadas, este vírus exerce um efeito imunossupressor devido à redução do número de células de Langerhans³¹⁻³⁴. Sem um ataque imunológico efetivo, acredita-se que as células malignas inicialmente geradas, não possam ser reconhecidas e destruídas em um estágio inicial³⁵.

Pereira e colaboradores³⁶ (2011) analisaram 27 casos de carcinomas de células escamosas orais. Nove casos das amostras (33,3%) eram de pacientes HPV-positivos e 18 (66,7%) eram HPV-negativos. Dos HPV-positivos, todos possuíam o tipo 18. Quando analisado o número de células imunomarcadas, os pacientes que possuíam o vírus apresentou-se uma menor proporção em relação aos que não possuíam, porém não foi estatisticamente significativa ($p=0,382$). Observou-se que a infecção pelo HPV pode provocar alterações no sistema imunitário, por interferir nas células Langerhans, impedindo o mecanismo de defesa. No entanto, os resultados da pesquisa não mostraram interferência do HPV com células de Langerhans nos casos analisados.

Além de ser um fator de risco, a infecção da mucosa pelo HPV pode aumentar a susceptibilidade do epitélio, sendo o fator co-carcinogênico, para uma ação posterior de outros fatores de risco predisponente para desenvolvimento de neoplasias.³⁷ Com isso, o vírus é capaz de intensificar ou alterar a ação carcinogênica do álcool e do tabaco passando a potencializar o desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço, principalmente o de boca e orofaringe³⁸⁻⁴².

Além disso, a infecção pelo HPV pode agir sinergicamente com os agentes carcinogênicos, como álcool e tabaco devido imunossupressão local causado por esses fatores, tornando o tecido mais suscetível à infecção pelo HPV ou potenciando as ações de oncogenes do HPV⁴³.

Sítios mais Acometidos

Em um estudo realizado por Syrjânem e colaboradores¹³ (2004) demonstrou que a neoplasia maligna tonsilar é a forma mais comum de câncer de orofaringe, a qual sua associação com HPV foi sugerida em virtude de o HPV ser identificado em cerca de 50% dos carcinomas de tonsila, cujo tipo 16 é a forma predominantemente. A base da língua é outra região bastante acometida por carcinomas associada ao HPV tipo 16.

Hobbs et al.⁴⁴ (2006), em um estudo de meta-análise, concluíram que o principal sítio de infecção pelo vírus HPV foram as tonsilas palatinas. As amígdalas são consideradas o principal local para a infecção pelo HPV, por possuir íntimo contato do epitélio das criptas com o tecido linfóide facilitando a penetração e disseminação do vírus^{30,45}.

Incidência da infecção conforme o Gênero

Com relação à incidência conforme o gênero, Jayaprakash et al.⁴⁷ (2011), em um estudo de meta-análise, 1985-2010, analisaram 22 estudos sobre a prevalência do HPV-16 e HPV-18 em lesões orais e de orofaringe. Em oito estudos foi constatado que as chances de detecção de HPV-16/18, nas lesões de carcinoma de células escamosas da cavidade bucal e orofaringe, no sexo masculino tinham o dobro que do sexo feminino o que determina a predominância da infecção pelo HPV em homens do que em mulheres.

Há pelo menos duas hipóteses sobre a causa do HPV ser mais transmissível em homens ao realizar sexo oral em mulheres. Uma das hipóteses é que a região genital feminina pode possuir uma maior carga viral do HPV do que os genitais masculinos⁴⁷⁻⁵⁰, e esta carga viral mais elevada nos órgãos genitais femininos poderia aumentar a probabilidade de aquisição de HPV oral. Em contraste, uma segunda hipótese sugere que o epitélio queratinizado de órgãos genitais masculinos pode oferecer menor probabilidade de induzir uma resposta imunitária do que as superfícies das mucosas, tais como do colo do útero ou o anogenital. Assim, o nível elevado de anticorpos naturais desenvolvidos depois de uma infecção pelo HPV genital ou anal em mulheres poderá protegê-los contra a aquisição subsequente do HPV oral^{51,52}.

Diagnóstico

O diagnóstico da infecção por HPV na mucosa bucal é feito através do exame clínico, citologia esfoliativa, anatomopatológico, técnicas de hibridização (captura híbrida, *Southern blot*, etc.),

Reação de Polimerase em Cadeia (PCR), *Enzyme- Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), dentre outros exames^{5,6,44}.

Outro método que está sendo analisado para a realização do diagnóstico do HPV oral e orofaringe é a observação da presença de coilocitos nas lesões. A coilocitose é um efeito citopático viral, considerado um critério na infecção pelo HPV do ponto de vista histopatológico⁵³. Koss et al.⁵⁴ (1956), descreveu inicialmente os colócitos como células com núcleos picnóticos, contornados por extensos halos claros com volume geralmente superior ao citoplasma, visto em lâminas sob microscopia óptica.

Em uma análise realizada por Xavier et al.⁵⁵ (2005), na qual foram realizados exames anatomopatológicos do carcinoma de células escamosas na cavidade oral e de orofaringe, observou-se alta prevalência de coilocitose evidenciado em 15 das 20 lâminas estudadas (75%), o que sugere possivelmente alta prevalência de HPV nesses tumores. Esses achados podem sugerir a presença de HPV, sendo um método de *screening* de lesões associadas ao HPV. É um método de grande utilidade para detectar a presença do vírus em lesões nos centros que não dispõem de métodos de diagnóstico sofisticados de biologia molecular.

Khangura e colaboradores⁵⁶ (2013) observaram que a presença de coilocitos e disqueratose a nível microscópico de luz pode ser utilizada como um marcador indireto para indicar a presença do HPV (16,18) em CEB. Portanto, a determinação utilizando coilocitose e disqueratose como indicadores, pode eliminar a necessidade de testes de HPV mais caros usando PCR, como os pacientes HPV-positivos são relatados para ter melhor prognóstico do que os casos HPV-negativos.

Os sítios de maior prevalência que o HPV causa câncer na orofaringe são as amígdalas, base da língua, e em outras partes da faringe. Contudo, são áreas menos acessíveis através de medidas convencionais de diagnóstico, prejudicando, assim, a detecção precoce da infecção⁵⁷.

Prognóstico das lesões de carcinoma de células escamosas infectadas pelo HPV

Em pesquisas sobre o tema, observou-se que a infecção por HPV neste tipo de câncer, tem um bom prognóstico, em pacientes que não consomem álcool ou tabaco quando comparados àqueles que desenvolveram a doença devido ao tabagismo e etilismo, com uma redução de 60-80% no risco de morte, devido a uma maior sensibilidade à radioterapia^{58,21}.

Segundo Mannarine et al.²⁴ (2009), nos tumores HPV positivos, são observada a presença de morfologia celular pouco diferenciada de aspecto basalóide. Devido a estas características moleculares e morfológicas singulares dos carcinomas de células escamosas HPV-positivos, confere a estes tumores um comportamento menos agressivo em comparação aos tumores HPV- negativos.

Além disso, foi considerado que a presença de mutação no gene p53 é relevante, uma vez que tumores com esse tipo de mutação têm prognóstico relativamente ruim. Entretanto, tumores HPV positivos possuem tipicamente o p53 do tipo selvagem, o que sugere um melhor prognóstico⁵⁹.

Em um artigo publicado no Journal of the National realizado no Instituto do Câncer, Gillison e colaboradores⁶⁰ (2000) examinaram tumores de células escamosas em 253 pacientes com idade entre 17-91 anos recém - diagnosticados ou recorrentes

de câncer de cabeça e pescoço. Encontrou-se associação de HPV em 25% dos tumores dos quais, mais de 90% do HPV positivos, continham o tipo 16. Entretanto, observou-se que os pacientes com HPV-positivos eram 59% menos propensos a morrer em comparação com pacientes com HPV-negativos tumores.

Prevenção

Atualmente, são conhecidos dois tipos de vacinas contra o HPV, que são o HPV16 bivalente e a quadrivalente contra o vírus cervical vaginal/vulvar e anais, que são administradas em mulheres que não iniciaram a vida sexual⁶¹⁻⁶⁴.

A eficácia da vacina quadrivalente para prevenção do HPV foi comprovada em homens. Estudos demonstram que a incidência de contaminação pelo vírus, no gênero masculino é superior ao gênero feminino, e que teoricamente, se os homens fossem vacinados contra o HPV, as mulheres estariam protegidas através de uma imunidade indireta, já que o vírus é transmitido com maior proporção através de práticas sexuais. Entretanto, estudos avaliaram o custo-efetividade das vacinas e mostraram que um programa de vacinação de homens e mulheres não é custo-efetivo quando comparado com a vacinação exclusiva em mulheres¹.

No entanto no Brasil, a imunização ainda não é aprovada para homens e é indicada para mulheres entre 9 a 26 anos, que não iniciaram a vida sexual, para quatro tipos de HPV, entre eles o 16, o tipo que mais causa câncer de boca e de orofaringe⁶⁵.

O Sistema Único de Saúde (SUS) passou a oferecer através de uma campanha a vacina contra o Papiloma Vírus Humana (HPV), usada na prevenção do câncer de colo do útero. Previsto para o ano de 2014, serão vacinadas meninas de 11 a 13 anos. Em 2015, a vacina passa a ser oferecida para as adolescentes de 9 a 11 anos e em 2016 às meninas de 9 anos. Na Paraíba, o objetivo para o ano de 2014 será de 104,7 mil adolescentes imunizadas. A estratégia de vacinação será realizada nas unidades da rede pública do país e nas escolas. Porém, o comitê de acompanhamento da vacina decidiu pela não incorporação da vacina contra o HPV no SUS, sendo uma campanha a fim de realizar estudos sobre o impacto da incorporação da vacina, para avaliar a redução da prevalência de HPV em adolescentes. Nesse contexto, a vacina não substitui a realização do exame preventivo e nem o uso do preservativo nas relações sexuais¹.

Segundo Kreimer⁵⁷ (2013), o fato da vacina ser administrada por via parentérica e ter o potencial de impedir a infecção do vírus HPV no órgão genital feminino, é provável que a mesma possua efeito direto contra a infecção oral/orofaríngea. Com isso, surgiu a hipótese de que a eficácia da vacina contra HPV oral pode ser igualmente eficaz contra a infecção do HPV na região anogenital.

Em estudo duplo-cego, realizado por Herrero et al.⁶⁶ (2012), investigou-se a eficácia da vacina do HPV bivalente 16/18 utilizada em combate as infecções do HPV no colo do útero, contra infecções orais, prevalentes 4 anos após a vacinação em mulheres da Costa Rica. Um total de 7.466 mulheres entre 18-25 anos de idade receberam a vacina HPV16/18 ou vacina contra hepatite A, como grupo controle. Ao estudo final de 4 anos, 5.840 participantes forneceram amostras orais (91,9% das mulheres elegíveis) para avaliar contra infecções orais. Cerca de quatro anos após a vacinação, observou que houve 15 infecções prevalentes HPV16/18 no grupo de controle e 01 no grupo da vacina.

Observou-se como parte de um ensaio clínico randomizado da vacina bivalente entre as mulheres jovens na Costa Rica, uma redução de 93,3% de prevalência da infecção oral por HPV 16/18 no grupo da população que foram vacinadas em comparação com o grupo controle de cerca de quatro anos após a vacinação. Os resultados sugerem que a administração da vacina poderá proteger contra a infecção oral, pelos tipos de HPV responsáveis pela grande maioria dos cânceres da orofaringe, possibilitando uma possível prevenção primária destas malignidades.

Em uma década, triplicaram no Brasil o número de casos de câncer oral e orofaringe relacionados à infecção por HPV, mostrando uma mudança no perfil da doença. Países em desenvolvimento, como no Brasil, não possuem grandes conhecimentos sobre a contaminação oral e a predisposição que o vírus oferece para a formação de lesões, entre elas cancerígenas, tanto pelos pacientes bem como os profissionais. Esta informação pode ajudar a obter redução do número de casos e evitar a contaminação pelos vírus na região oral e da orofaringe⁶⁷.

Um estudo realizado por Castro-Silva e colaboradores⁶ (2012), analisou o comportamento sexual da população adulta jovem, residente ou em trânsito no município de Niterói, RJ. De acordo com esse estudo, o início da vida sexual em ambos os sexos foi entre 15-17 anos (48,00%), embora tenha se percebido uma tendência de *debut* precoce (< 15 anos) em homens (18,67%). A modalidade sexual mais prevalente em homens foi o sexo oral (50,89%) e em mulheres, o sexo vaginal (41,11%). Notou-se que houve expressiva porcentagem de indivíduos do sexo masculino que nunca ouviram falar do tema (17,78%), quase o dobro do feminino (10,44%). Justificando a maior prevalência do câncer oral e da orofaringe causado pela infecção do vírus HPV no sexo masculino, por ter a prática do sexo oral mais corriqueira, assim como, a falta de conhecimento a cerca do assunto em relação ao sexo feminino.

Diante desse contexto, exalta-se a necessidade da educação continuada para os profissionais de Odontologia, uma vez que esses profissionais terão a oportunidade de realizar a prevenção e o diagnóstico precoce do câncer oral e da orofaringe, nos exames de rotina. O dentista pode ser um relevante elemento de difusão de informações sobre a patologia e as causas que desencadeiam, facilitando assim, o acesso ao conhecimento e as medidas preventivas, reduzindo o número de casos e promovendo saúde. É necessário, portanto, sensibilizar os profissionais de saúde a participarem em projetos e programas direcionados para a prevenção do câncer oral e da orofaringe⁶⁸.

DISCUSSÃO

Segundo estudo realizado para esta revisão, nos últimos 10 anos têm ocorrido um aumento do número de casos que envolvem o vírus do HPV como fator carcinogênico para o desenvolvimento de neoplasias maligna oral e da orofaringe e consequentemente, o aumento do número de pesquisas realizadas que confirmam esta associação. Em contrapartida, pesquisas antigas afirmam a não associação do vírus com o desenvolvimento do câncer oral e orofaringe, por ser um problema de saúde recente, principalmente no Brasil.

Tinoco et al.⁶⁹ (2004) observaram 66 lâminas de tecido biopsiado no Laboratório de citopatologia de Itaperuna (CIPA), Rio de Janeiro, colhidas no ano de 2002, com diagnóstico de três ti-

pos distintos de lesões de boca e orofaringe. Estas estavam divididas em 38 casos de carcinoma de células escamosas, 20 casos de hiperplasia epitelial papilomatosa e oito casos de papiloma. Dentre os casos, houve a predominância do gênero masculino em 66,7% e a idade mediana foi de 60 anos. Em relação ao tipo histológico, houve maior prevalência do carcinoma de células escamosas, no sexo masculino, e a língua foi a localização mais frequente, não havendo significância estatística. A imunohistoquímica revelou a presença do DNA viral em 66,7% dos casos (44/66). No carcinoma de células escamosas, a presença foi detectada em 44,7% (17/38), em 95% dos casos de hiperplasia epitelial papilomatosa (19/20) e em todos os casos de papiloma (8/8). O HPV não apresentou correlação estatística significativa com o carcinoma de células escamosas de cavidade bucal e orofaringe.

Reis⁷⁰ (2009), em um estudo do tipo caso-controle, observou 50 casos de CEB diagnosticados e tratados na Universidade Federal de Uberlândia, e um grupo controle de 150 pacientes sem câncer. A frequência do HPV nos casos foi de 22% (11 amostras) e de 9,3% nos controles (14 amostras). A análise univariada mostrou associação somente entre HPV, exposição ao fumo e ao álcool e o câncer bucal. Com isso, conclui-se que o desenvolvimento do câncer bucal não parece estar associado à presença do HPV sendo um fator potencializador dos fatores clássicos que predisõem o surgimento dessas neoplasias.

Em contrapartida, em estudo realizado no Hospital AC Camargo, São Paulo por Kaminagura et al.⁷¹ (2012), detectou-se associação entre o HPV de alto risco com neoplasia do tipo histológico carcinoma de células escamosas. Foram analisados pacientes com idade de quarenta e cinco anos diagnosticados através da técnica PCR. Dos pacientes avaliados, 68,2% apresentaram presença do HPV-16 considerado de alto risco sugerindo ser um fator que contribui para a carcinogênese oral.

Segundo a análise realizada por Kreimer e colaboradores⁵⁷ (2013), com o objetivo de investigar se a possibilidade do HPV possuir uma associação com o desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço, quando medido em soros pré-diagnóstico. Pôde-se notar a presença do vírus HPV16 em 34,8 das amostras de plasma pré-diagnosticada da orofaringe, 10 anos antes do diagnóstico de câncer, considerando assim, como fator carcinogênico com um período de latência considerado.

Babiker et al.⁷² (2013) em estudo retrospectivo, no Sudão, objetivou-se avaliar 200 pacientes com lesões orais pelo método molecular (PCR) a fim de detectar presença viral nas lesões. Dos 200 pacientes, 100/200 eram pacientes com câncer bucal (grupo caso) e 100/200 eram pacientes com lesões orais não neoplásicas (grupo controle). Dos 200 pacientes, 12/200 (6%) foram encontrados infecção pelo HPV. Dos 12 pacientes positivos, 8/12 (66,7%) estavam entre os casos e os restantes 4/12 (33,3%) estavam entre grupo controle. A distribuição dos diferentes genótipos foi: Tipo de HPV 16 6/12 (50%), HPV18 4/12 (34%), o HPV 31 1/12 (8%) e HPV 33 1/12 (8%). No grupo de estudo, a incidência das lesões foi elevada no gênero masculino em comparação ao gênero feminino. Tendo em vista estes resultados, conclui-se que o HPV tipos 16 e 18 desempenham um papel na etiologia de câncer oral no Sudão.

Quintero et al.⁷³ (2013), em um estudo transversal retrospectivo envolvendo quatro laboratórios de patologia de Medellín, Colômbia, analisaram 175 casos de lesões na orofaringe. Dos

tumores, foi observado em 38,3% dos casos da cavidade oral; tumores laríngeos contabilizaram 36% dos casos; e 25,7% dos casos eram de lesão na orofaringe. Neste estudo a proporção de casos HPV-positivos de cavidade oral foi mais elevada que a de casos de laringe e orofaringe. O HPV foi encontrado em 23,9%, 17,5% e 13,3% dos casos de acometimento de cavidade oral, laringe e orofaringe, respectivamente. Dentre os casos HPV-positivos, 82% eram HPV 16 e 18% HPV 18. Com isso, pôde-se afirmar que a infecção pelo vírus é um fator carcinogênico na cavidade oral e orofaringe, na qual, na maioria dos casos, foi de pessoas do sexo masculino com idade de diagnóstico menor do que nas mulheres, principalmente naqueles de acometimento na cavidade oral.

Em estudo realizado por Tristão e colaboradores⁷⁴ (2012), observou presença do vírus na cavidade oral e orofaringe, através do método PCR em 29 dos 125 pacientes analisados. Quanto ao comportamento social dos pacientes, concluiu-se que a prática de sexo oral está correlacionada de forma estatisticamente significativa com a presença viral, além de o HPV ter sido estatisticamente mais prevalente em pacientes do sexo feminino.

Segundo o Conselho Federal de Odontologia², O Hospital A.C. Camargo, em São Paulo, 80% dos tumores de orofaringe tem associação com o papilomavírus. Há dez anos, essa associação existia em 25% dos casos. No Icesp (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira), 60% dos 96 casos de câncer de orofaringe atendidos em 2010 tinham relação com o HPV. As mulheres respondem por 20% dos casos, o que já observa um aumento das neoplasias orais e da orofaringe causado pela infecção do vírus no sexo feminino.

Os cânceres HPV positivos orais e da orofaringe são observados em sua maioria, em pacientes jovens, não etilista e não tabagista. González-Ramírez e colaboradores⁷⁵ (2013), num Estudo de Caso-Controle pareado, incluíram 80 casos carcinoma de células escamosas e 320 controles. Presença do HPV / DNA foi avaliada por meio de amplificação por PCR usando três conjuntos de primers de consenso para o gene L1. A prevalência de HPV foi de 5% em casos CEC de boca e 2,5% nos controles os quais os tipos detectados 16, 18 e 56. O estudo encontrou uma associação entre HR-HPV e CEC. Todos os casos de HR-HPV-positivos CEC de boca corresponderam a pacientes jovens (<45 anos), não fumantes e não etilistas sugerindo ser um fator que contribui para a carcinogênese oral, especialmente em indivíduos mais jovens sem fatores de risco conhecidos, como o tabaco e o álcool.

Em relação às regiões mais acometidas, estudos demonstram que as tonsilas palatinas e base da língua são os sítios mais predisponentes para a infecção do HPV e desenvolvimento de neoplasias malignas. Attner et al.⁷⁶ (2010) analisaram noventa e cinco biópsias, das quais, 65 eram do sexo masculino e 30 pacientes do sexo feminino na área de Estocolmo, entre 1998 e 2007. Das lesões apresentadas 71(75%) eram de base de língua. Dos tumores, 61 (86%) eram HPV positivos tipo 16, 7 dos tumores eram de HPV-positivo tipo 33, 2 (47%) eram HPV-positivo tipo 35 e em 1 (1,4%) apresentou HPV-positivo, tipo 58. Nenhuma amostra foi duplo infectada. Mais especificamente, verificou-se um aumento significativo na proporção de câncer de HPV-positivo de 58% durante 1998-2001 em comparação com 84% 2004-2007. O fato de HPV-16 de E6 e E7 de RNA foi expresso na maioria dos

tumores analisados. Com isso, o estudo determina o HPV-16 como um fator etiológico para o câncer de base de língua.

Uma pesquisa retrospectiva realizada por Nichols e colaboradores⁷⁷ (2013), no sudeste de Ontário, Canadá, analisaram noventa e cinco pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas. Em geral, 50 tumores foram positivos para HPV, incluindo 45 positivos para HPV - 16 (90), 2 positivo para HPV-18, 2 positivos para o HPV-67 e 1 positivo para HPV-33. Neste estudo observaram que a infecção pelo HPV -16 é responsável por uma proporção significativa de OPSCC. Outros tipos de alto risco são responsáveis por um subconjunto menor de OPSCC que apresentam menos frequentemente com metástases cervicais e pode ter um prognóstico diferente. Além disso, notou-se que os pacientes OPSCC HPV-positivos apresentavam idade inferior 60 anos e que amígdalas ou base da língua principais sítios acometidos.

Estudos sugerem que as vias de transmissão através da prática sexual com um parceiro HPV-positivo e a autoinoculação são os meios mais predisponentes à infecção pelo HPV na cavidade oral e orofaringe. Contudo, estudos apresentam controversas se existe uma associação entre HPV oral e orofaringe e o HPV anogenital, do mesmo paciente.

Em uma pesquisa realizada por Marques e colaboradores⁷⁸ (2012), realizado no Hospital Universitário de Brasília, com o intuito de investigar a capacidade que o HPV possui de infectar as mucosas oral e genital no mesmo indivíduo e o potencial de transmissão do vírus, verificou-se uma tendência de maior presença do HPV na orofaringe dos parceiros do que autoinoculação.

Zonta et al.⁷⁹ (2012), observaram 409 amostras cérvico-vaginais e de cavidade oral de mulheres na faixa etária entre 18 a 60 anos, com vida sexual ativa, detidas no Presídio Feminino da cidade de São Paulo. Das amostras coletadas, 27 (6,67%) evidenciaram lesões no colo uterino pelo exame citopatológico, as quais foram avaliadas quanto à presença do HPV na cavidade oral através dos métodos PCR/ RFLP e Sequenciamento. Dentre as 27 mulheres que apresentaram lesões no colo uterino, três (11,11%) evidenciaram alterações celulares compatíveis com displasia leve na cavidade oral, exibindo discariose leve em células escamosas maduras e 24 (88,89) exibiram alterações reativas compatíveis com inflamação, eventualmente associadas a agentes infecciosos. Com isso sugere uma relação entre o desenvolvimento de lesões da cavidade oral e a infecção pelo HPV, independentemente do tipo viral presente no colo do útero.

O estudo realizado por Vidotti⁸⁰ (2012), ao analisar 105 mulheres no Hospital Universitário do Maranhão, foi observado que as mulheres HPV-positivo genital, apresentavam HPV positivo oral sendo notória uma associação significativa entre o HPV oral com o HPV genital.

Conforme os meios de prevenção, a difusão do conhecimento pelos profissionais representa, um papel importante para a prevenção da contaminação pelo Papiloma vírus humano e, consequentemente, o desenvolvimento das neoplasias malignas orais e orofaringe, uma vez que não existem estudos que comprovem, até o exato momento, sobre a eficácia da vacinação contra o HPV cervical, na contaminação oral.

Segundo a publicação no *Jornal of the American Dental Association* Friedlander e Chang⁸¹ (2011), enfatiza a importân-

cia que os cirurgiões-dentistas têm de informar aos pacientes sobre fatores de risco em relação à contaminação do HPV na cavidade oral e orofaringe, através das atividades sexuais e as consequências que podem acarretar. O estudo ressaltou que, a grade curricular da maioria das faculdades não ensina aos alunos a respeito da responsabilidade da orientação sexual como forma de prevenção contra a infecção e, conseqüentemente, as possíveis doenças que o mesmo pode contrair, no momento do atendimento. De acordo com o mesmo artigo, constatou-se pouco material publicado relacionado com o desenvolvimento curricular nas faculdades de odontologia que abordasse sobre a orientação sexual no atendimento. Observou-se que, devido à falta de formação, as diferenças culturais e um medo de intrusão pessoal, inibem os profissionais a comunicar-se de forma inequívoca com o paciente e fornecer o aconselhamento preventivo acerca do assunto, no momento da consulta.

Com isso, o aumento da vulnerabilidade a doenças infectocontagiosas sexualmente transmissíveis, requer o desenvolvimento de ações de promoção à saúde, promovendo planejamentos de políticas públicas que garantam a saúde integral dos cidadãos¹.

CONCLUSÃO

De acordo com a literatura consultada, pode-se concluir que:

O HPV apresenta-se como fator carcinogênico e co-carcinogênico para o desenvolvimento de neoplasia maligna oral e orofaringe, sendo o carcinoma de células escamosa, o tipo histológico mais frequente;

O câncer oral e orofaringe HPV-positivo acomete, com uma maior frequência, indivíduos jovens, sexo masculino que praticam sexo oral desprotegido;

Dentre as vias de contaminação, observa-se serem as práticas sexuais desprotegidas, como a via de maior contaminação;

A vacinação, orientação e educação da população, sobre o HPV como fator carcinogênico e co-carcinogênico para o desenvolvimento do câncer oral e da orofaringe, é a melhor alternativa de prevenção e combate a doença.

REFERÊNCIAS

01. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Dados sobre o câncer bucal. [Internet]. [Citado em 2014 jan. 5]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/cancer/boca>.
02. Conselho Federal de Odontologia. [Internet]. [Citado em 2014 jan. 5]. Disponível em: <http://cfo.org.br/>.
03. Heck JE. et al. Sexual behaviour and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the international Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol*. 2010; 39(1): 166-181.
04. Castro Silva I. et al. Percepção da vulnerabilidade do HPV e Câncer de cabeça e pescoço: Comportamento sexuais e de risco em jovens de Niterói, RJ. *J Bras. Doença Sex. Transmissível*. 2012; 24(2). 85-92-155N.
05. LETO MGP. et al. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol*. 2011; 86 (2): 306-17.
06. Castro TP, Bussoloti IF. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006; 72(2): 272-82.
07. Ha PK, Califano JA. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004; 15(4): 188-96.
08. Hoppe-seyler F, Hoppe-seyler K. Emerging topics in human tumor virology. *Int J Cancer*. 2011; 129(6): 1289-99.
09. Syrjänen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann Oncol*. 2010; 21(suppl. 7): 243-5.
10. Simonato LE, Miyahara CI. O papel do papilomavírus humano na carcinogênese bucal. *Rev. bras. cancerol*; 2007; 53(4): 471-476.
11. Souza TRB, Gonçalves AJ. Papilomavírus humano e a detecção do DNA viral no carcinoma espinocelular da cavidade oral. *Rev. bras. cir. cabeça pescoço*; 2009; 38(1): 62-66.
12. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001; 91(6): 622-35.
13. Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol*. 2004; 57(5): 449-55.
14. Leão A, Franco A, Rocha F, Rodrigues M, Farias T, Castro-Silva I. Associação entre infecção por hpv e câncer de cabeça e pescoço. [Internet]. *Revista de Trabalhos Acadêmicos*. 2012; 3(5): 54. [Citado em 2014 jan. 14]. Disponível em: <http://revista.universo.edu.br/index.php?journal=1reta2&page=article&op=view&path%5B%5D=648&path%5B%5D=472>.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: Classificação de Tumores Malignos. Instituto Nacional de Câncer. 6. ed. Rio de Janeiro; 2004. 254 p.
16. Chen JS. et al. EGFR regulates the side population in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2006; 116(3): 401- 6.
17. Howley PM. Role of human papillomavirus in human cancer. *Cancer Rev*. 1991; 51(suppl.): 5019s-5022s.
18. Syrjanen K, Gissman L, Koss K. Papillomaviruses and human disease. Berlin; Heidelberg; New York: Springer; 1987. 104 p.
19. Souto RCAD. O papilomavírus humano: fator relacionado com a formação de neoplasias. *Ver. Brasileira de Cancerologia*. 2005; 51(2): 155-60.
20. D'souza G. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007; 356(10): 1944-56.
21. Chaudhary AK. et al. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. *Head Neck Oncol*. 2009; 25: 1-22 p.
22. Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer: review. *J Clin Virol*. 2005; Mar. 32: 59-66.
23. Zur Hausen H. Papillomaviruses and câncer: from basic studies to clinical application. *Natural reviews, câncer*. 2002; 2(5): 342-50.
24. Mannarine L. et al. Human Papilloma Virus (HPV) in head and neck region: review of literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009; 29(3): 119-26.
25. Bui TC et al. Analisar a associação entre saúde bucal e infecção oral por HPV. *Câncer Anterior Res (Phila)*. 2013; 6: 917-924
26. D'Souza et al. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2009; 199(9): 1263-69.
27. Smith EM. et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission. *Sex Transm Dis*. 2004; 31(1): 57-62.
28. Watts DH. et al. Low risk of perinatal transmission of human

- papillomavirus: results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178(2): 365–73.
29. Termine N, Giovannelli L, Matranga D. et al. Oral humana papillomavirus infection in women with cervical HPV infection: new data from an Italian cohort and a metanalysis of the literature. *Oral Oncol.* 2011; 47(4): 244-50.
 30. Herrero R. Human papillomavirus and câncer of the upper aerodigestive tract. *J. Nat Cancer Inst.* 2003; 7(31): 47-51.
 31. Connor JP. et al. Avaliação das células de Langerhans no epitélio do colo do útero de mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical. *Gynecol Oncol.* 1999; 75: 130-5.
 32. Hubert P. et al. E-dependente-caderina adesão de dendríticas e as células de Langerhans aos queratinócitos é defeituoso em lesões cervicais humanas associada ao papilomavírus (pré) neoplásicas. *J Pathol.* 2005; 206: 346-55.
 33. Jimenez-Flores R. et al. Infecção pelo vírus do papiloma humano de alto risco diminui a frequência das células de Langerhans dendrítica no trato genital feminino humano. *Immunology.* 2006; 117: 220-8.
 34. Mota F. et al. Corrente ambiente de apresentação de antígenos em papilomavírus normais e humanos (HPV). *Clin Exp Immunol.* 1999; 116: 33-40.
 35. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral e Maxilofacial.* Trad.3a Ed., Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. 411 p.
 36. Pereira KMA. et al. Coloração imuno-histoquímica das células de Langerhans em casos HPV-positivos e HPV-negativos de carcinoma de células escamosas oral. *J. Appl. Oral Sci.* 2011; 19(4): 378-83.
 37. Akhter M. et al. Association of Human Papilloma Virus Infection and Oral Squamous Cell Carcinoma in Bangladesh. *Journal of Health, Population and Nutrition (JHPN).* 2013; 31(1): 65-69.
 38. Kreimer AR. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(2): 467-75.
 39. El-Naggar AK, Reichart PA. *Proliferative verrucous leukoplakia and precancerous conditions. Pathology and genetics head and neck tumour.* Lyon: World Health Classification of Tumors; 2005. 180-181.
 40. Ahmed HG, Eltoom FM. Detection of human papilloma virus Types 16 and 18 among Sudanese patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Journal.* 2010; 3: 130-134.
 41. Nisreen SA. et al. PTEN-mediated AKT activation contributes to the reduced apoptosis among Indian oral squamous cell carcinoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012; 138(1): 103-109.
 42. Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol.* 2005; 41(3): 244-260.
 43. Syrjänen K, Syrjänen S. *Papillomavirus – Infections in Human Pathology.* London: Wiley; 1999. 615 p.
 44. Hobbs CGL. et al. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2006. 31(4): 259- 266.
 45. Terai M, Hashimoto K, Yoda K, Sata T. A alta prevalência de papillomavirus humano na cavidade oral normal de adultos. *Oral Microbiol Immunol.* 1999; 14: 201-5.
 46. Jayaprakash V et al. Os tipos 16 e 18 na displasia epithelial da cavidade oral e orofaringe do papillomavirus humano: Uma meta-análise, 1985-2010. *Oral Oncol.* 2011; 47(11): 1048-1054.
 47. Bleeker MC et al. Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 612–620.
 48. Flores R. et al. Correlates of human papillomavirus viral load with infection site in asymptomatic men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 3573–3576.
 49. Flores R. et al. Cross-sectional analysis of oncogenic HPV viral load and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2006; 118: 1187–1193.
 50. Tamalet, C. et al. Testing for human papillomavirus and measurement of viral load of HPV 16 and 18 in self-collected vaginal swabs of women who do not undergo cervical cytological screening in Southern France. *J Med Virol.* 2010; 82: 1431–1437.
 51. Safaeian M. et al. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer.* 2010; 102: 1653–1662
 52. Lu B. et al. Seroprevalence of human papillomavirus (HPV) type 6 and 16 vary by anatomic site of HPV infection in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;* 2012. 21:1542–1546.
 53. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ. *Patologia Estrutural e Funcional.* 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara- Koogan; 1996. 937 p.
 54. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytic atypia. *Ann N Y Acad Sci.* 1956. 63(6): 1245-61.
 55. Xavier SD. Prevalência de Achados sugestivos de papilomavírus Humano (HPV) EM biópsias de carcinoma espinocelular de Cavidade oral, orofaringe: Estudo preliminar. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2005; 71(4): 510-519.
 56. Khangura RK, Sengupta S, Sircar K, Sharma B, Singh S. HPV em CEB: Correlação de PCR resulta com características microscópicas de luz. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2013; 17: 195-200.
 57. Kreimer AR. Prospects for prevention of HPV-driven oropharynx cancer. *Oral oncology.* 2013; 50(6): 555-9.
 58. Campisi G, Gionannelli L. Controversies surrounding human papilloma virus infection, head & neck vs buccal cancer, implications for prophylaxis and treatment. *Head Neck Oncology.* 2009; 1: 1-8.
 59. Leemans CR, Braakhuis BJM.; Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11(1): 9-22.
 60. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol.* 2004; 31(6): 744-54.
 61. Lehtinen M. et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 89–99.
 62. Munoz N. et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 325-39.
 63. Kreimer AR. et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 862–70.
 64. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. 2012.
 65. Giraldo PC. et al. Prevenção da infecção por HPV e lesões associadas com o uso de vacinas. *J bras Doenças Sex Transm.* 2008; 20(2): 132-140.
 66. Herrero R. et al. Redução na prevalência do papilomavírus humano (HPV) orais 4 anos após vacinação contra o HPV bivalente em um ensaio clínico randomizado, em Costa Rica. *PLoS One;* 2013.
 67. Serena-Gómez E. et al. Prevalencia del VPH en el Proceso de Malignización de Lesiones de Vías Aérodigestivas Superiores. *Int. J. Odontostomat.* 2011; 5(1): 5-12.

68. Reis CRL. Prevenção e diagnóstico precoce de cancro oral: Análise pré eliminar de estudo no grande porto. Universidade Fernando Pessoa. Porto; 2011.
69. Tinoco JA. et al. Correlação da Infecção viral Pelo Papilomavírus Humano com como Lesões papilomatosas EO carcinoma epidermóide na boca e orofaringe. Rev. Assoc. Med. Bras. 2005; 50(3): 252-56.
70. Reis TA. Detecção de HPV (Papiloma Vírus Humano) em Carcinoma Epidermóide Bucal: Estudo Caso-Controle. [dissertação]. Uberlândia: Faculdade de Odontologia; Universidade Federal de Uberlândia; 2009.
71. Kaminagakura E. et al. High-risk HPV in oral squamous cell carcinoma of young patients. International Journal of Cancer (Print). 2012; 130(8): 1726-1632.
72. Babiker AY. et al. Screening for high risk human papilloma virus (HR-HPV) subtypes, among Sudanese patients with oral lesions. International journal of clinical and experimental medicine. 2013; 6(4): 275.
73. Quintero K. et al. Genótipos de vírus de papiloma humano em carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço na Colômbia. Braz. j. Otorhinolaryngol. 2013; 79(3): 375-381.
74. Tristão W. et al. Estudos epidemiológico do HPV na mucosa oral por meio de PCR. Braz. J. Otorhinolaryngol. 2012; 78(4): 66-70.
75. González-Ramírez. et al. Association between age and high-risk human papilloma virus in Mexican oral cancer patients. Oral Diseases. 2013; 19: 796-804.
76. Attner P. et al. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. Int jounal cancer. 2010; 126(12): 2879-84.
77. Nichols AC. et al. Does HPV type affect outcome in oropharyngeal cancer? Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2013; 42(1): 9.
78. Marques A. et al. Avaliação da presença do papilomavírus humano em orofaringe de pacientes com neoplasia intra-epitelial escamosa de alto grau e carcinoma invasivo do colo do útero, e de seus companheiros no Hospital Universitário de Brasília. Braz. j. otorhinolaryngol. São Paulo 2013; 79 (5).
79. Zonta MA. et al. HPV Pelo Infecção via oral los Mulheres com Lesão escamosa de colo uterino não Sistema prisional da Cidade de São Paulo, Brasil. j. Otorhinolaryngol. 2012; 78 (2): 66-72.
80. Vidotti LR. Detecção de DNA-HPV na mucosa oral e sua associação com DNA-HPV genital. [dissertação]. Maranhão: Universidade Federal do Maranhão; Faculdade de Odontologia; 2012.
81. Friedlander AH, Chang TI. HPV oral. Jada. 2011; 142(11): 1237-1238.

ABSTRACT

Infection with human papillomavirus (HPV) has been recognized as carcinogenic and carcinogenic for the development of oral and oropharyngeal malignant neoplasms, being related to the development of lesions in individuals that don't present classical risk factors such as smoking and drinking. In this sense, the objective of this study was to evaluate through a literature review, the carcinogenic action of HPV in the oral cavity and oropharynx. Were used as search tools, sources of bibliographic cataloging electronically identified by MEDLINE. search of articles in MEDLINE strategy was undertaken by the portal PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), BIREME (<http://www.bireme.br/php/index.php>) and through manual search during the period 1993 to 2013, drawing on the following keywords: Papilloma virus (Papilloma virus infections); Mouth neoplasms (Mouth neoplasms); Oropharyngeal neoplasms (Oropharyngeal Neoplasms). It was observed from the literature, that HPV is a carcinogenic and co-carcinogenic factor for the development of oral and oropharyngeal cancer, with incidence rates higher in men than in women, most frequently affecting the region of the tonsils palate and base of tongue, and vaccination, guidance and education of the population, the best alternative in.

bireme.br/php/index.php) and through manual search during the period 1993 to 2013, drawing on the following keywords: Papilloma virus (Papilloma virus infections); Mouth neoplasms (Mouth neoplasms); Oropharyngeal neoplasms (Oropharyngeal Neoplasms). It was observed from the literature, that HPV is a carcinogenic and co-carcinogenic factor for the development of oral and oropharyngeal cancer, with incidence rates higher in men than in women, most frequently affecting the region of the tonsils palate and base of tongue, and vaccination, guidance and education of the population, the best alternative in.

KEYWORDS: Papilloma virus infections, Mouth neoplasms, Oropharyngeal neoplasms.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Rua Francisco Diomedes Cantalice, nº20
Ed. Victory Tower, Aptº. 701
Cabo Branco, João Pessoa.
CEP: 58045210
Email: luiza_montenegro@hotmail.com