



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

JAQUELINE DE LIMA CORREIA

**INFECÇÕES ORAIS CAUSADAS PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO,
SEU PAPEL COMO AGENTE ETIOLÓGICO PARA CARCINOMA
ESPINOCELULAR DE OROFARINGE E ESTRATÉGIAS DE
PREVENÇÃO: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

Piracicaba
2022

JAUQUELINE DE LIMA CORREIA

**INFEÇÕES ORAIS CAUSADAS PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO,
SEU PAPEL COMO AGENTE ETIOLÓGICO PARA CARCINOMA
ESPINOCELULAR DE OROFARINGE E ESTRATÉGIAS DE
PREVENÇÃO: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Especialista em Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA MONOGRAFIA APRESENTADA PELA ALUNA JAUQUELINE DE LIMA CORREIA E ORIENTADA PELO PROF. DR. PABLO AGUSTIN VARGAS.

Piracicaba
2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

C817i Correia, Jaqueline de Lima, 1993-
Infecções orais causadas pelo papilomavírus humano, seu papel como agente etiológico para carcinoma espinocelular de orofaringe e estratégias de prevenção : uma revisão narrativa da literatura / Jaqueline de Lima Correia. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Pablo Agustin Vargas.
Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Papillomaviridae. 2. Boca - Infecções. 3. Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. 4. Prevenção primária. 5. Vacinação. I. Vargas, Pablo Agustin, 1973-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações adicionais, complementares

Palavras-chave em inglês:

Papillomaviridae

Mouth - Infections

Carcinoma, squamous cell of head and neck

Primary prevention

Vaccination

Área de concentração: Estomatologia

Titulação: Especialista

Data de entrega do trabalho definitivo: 14-12-2022

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe, Sandra Márcia de Lima Correia, e ao meu pai, Marcos Roberto Correia, exemplos e fontes de apoio e amor inesgotáveis em minha vida. Muito obrigada por serem sempre meu abrigo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor Dr. Pablo Agustin Vargas, aos professores Dr. Alan Roger dos Santos Silva, Dr. Marcio Ajudarte Lopes, que foram essenciais em todo processo de desenvolvimento deste trabalho e são inspirações profissionais. Obrigada por todo apoio, dedicação e generosidade em transmitir seus conhecimentos teóricos, práticos e humanos durante o transcorrer de nosso curso de especialização.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (FOP UNICAMP), à Escola de Extensão da Unicamp (EXTECAMP), ao Departamento de Diagnóstico Oral e a todos os alunos e servidores do Programa de Pós Graduação em Estomatopatologia e do Laboratório de Patologia dessa prestigiosa instituição. Obrigada por fornecerem a estrutura, os meios e recursos para o desenvolvimento de nosso curso.

Aos pacientes do Orocentro (FOP-UNICAMP), aos quais devo minha eterna gratidão por todo aprendizado que obtive na prática clínica.

À toda equipe do Orocentro, Danielle Morelli, Dr. Rogério Elias, Dra. Isabel Schausltz, Dra. Mariana Paglioni. Obrigada pela orientação, paciência, atenção e cuidado durante os atendimentos clínicos.

Aos amigos da turma de especialização em Estomatologia. Obrigada por dividirem seus conhecimentos e experiências, por compartilharmos momentos de alegria, e me auxiliarem nesse eterno processo de aprendizado que é o diagnóstico oral.

Aos meus pais, que apoiam incansavelmente minha trajetória, sem eles nada seria possível. Muito obrigada por abrirem os caminhos, pela presença terna, constante e amorosa em minha vida.

Às minhas amigas queridas, que conheci há 8 anos nessa mesma instituição durante a graduação, e seguimos lado a lado nos apoiando sempre.

Ao Vitor, meu amigo, meu exemplo, meu parceiro e incentivador. Obrigada por ser abraço, combustível e afeto; por agraciar minha caminhada com seu olhar gentil; pela cumplicidade motriz.

RESUMO

Estamos diante de uma ascensão de casos de tumores de cabeça e pescoço, de acordo com os resultados das últimas estimativas divulgadas pelas agências internacionais de pesquisa. No cenário nacional a previsão está de acordo com a expectativa mundial. Entre esses tumores, uma variante específica de carcinoma espinocelular (CEC) de orofaringe associado ao papilomavírus humano (HPV) está ganhando projeção com aumento do número de casos, principalmente em países com maior desenvolvimento econômico. Portanto, estamos diante de um novo fator de risco para CEC de orofaringe, a infecção pelo HPV, mais especificamente pelos subtipos HPV 16 e 33, considerados de alto risco pelo potencial oncogênico. Esse vírus, em seus mais de 220 genótipos classificados até o momento causa desde infecções benignas e indolentes até neoplasias malignas, e cabe ao estomatologista diagnosticar as lesões orais, compreender a biologia viral do HPV, as características clínicas de cada infecção, os mecanismos e vias de transmissão, os tratamentos, os prognósticos, e principalmente, incentivar a principal estratégia de prevenção primária contra esse câncer, a vacinação. Assim, este trabalho se propôs a desenvolver uma revisão narrativa da literatura sobre as infecções orais provocadas pelo HPV, seu papel como fator etiológico para CEC de orofaringe e estratégias de prevenção primária, afim de expor informações que auxiliem no conhecimento e conscientização de nosso papel enquanto profissionais da saúde na promoção da vacinação.

Palavras-chave: Papilomavírus humano. Infecções orais. Carcinoma espinocelular de orofaringe. Prevenção primária. Vacinação. Revisão narrativa.

ABSTRACT

We are facing a rise in cases of head and neck tumors, according to the results of the latest estimates released by international research agencies. In the national scenario, the forecast is in line with the world predictions. Among these tumors, a specific variant of squamous cell carcinoma (SCC) of the oropharynx associated with the human papillomavirus (HPV) is gaining projection with an increase in the number of cases, especially in countries with more economic development. Therefore, we are facing a new risk factor for SCC of the oropharynx, the infection by HPV, more specifically by subtypes HPV 16 and 33, considered as high risk for their oncogenic potential. This virus, in its more than 220 genotypes classified so far, causes from benign and indolent infections to malignant neoplasms, and it is up to the stomatologist to diagnose oral lesions, understand the viral biology of HPV, the clinical features of each infection, the mechanisms and routes of transmission, treatments, prognoses, and especially to encourage the main strategy of primary prevention against this cancer, vaccination. Thus, this paper proposed to develop a narrative review of the literature on oral infections caused by HPV, its role as an etiological factor for SCC of the oropharynx and primary prevention strategies, in order to provide information that help in knowledge and awareness of our role as health professionals in promoting vaccination.

Keywords: Human papillomavirus. Oral infections. Oropharynx squamous cell carcinoma. Primary prevention. Vaccination. Narrative review.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 PROPOSIÇÃO	11
3 REVISÃO DA LITERATURA	12
3.1 PAPILOMAVÍRUS (PV)	12
3.2 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)	14
3.2.1 CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA E GENOTÍPICA	15
3.2.2 ALTO RISCO E BAIXO RISCO	16
3.2.3 TROPISMO VIRAL EPITELIAL	18
3.2.4 BIOLOGIA DA INFECÇÃO	19
3.2.5 VIAS DE TRANSMISSÃO	20
3.3 INFECÇÕES CAUSADAS PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO	22
3.3.1 INFECÇÕES MUCOSAS	23
3.3.2 INFECÇÕES CUTÂNEAS	24
3.3.3 INFECÇÕES DE MUCOSA ORAL	26
3.4 CARCINOMA ESPINOCELULAR DE OROFARINGE ASSOCIADO AO HPV	30
3.4.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, DEMOGRÁFICO E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS	31
3.4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PRINCIPAIS SÍTIOS ACOMETIDOS	33
3.4.3 DIAGNÓSTICO	34
3.4.4 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO	34
3.4.5 ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA	36
4 DISCUSSÃO	39
5 CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48
ANEXO 1 – Relatório de originalidade e prevenção de plágio	69

1 INTRODUÇÃO

A plataforma *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) é uma das principais plataformas públicas mantida pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), da Organização Mundial da Saúde (OMS), com objetivo de contribuir com a atualização periódica dos dados epidemiológicos referentes ao câncer no aspecto mundial. De acordo com os últimos resultados divulgados pela plataforma, a cavidade oral e a orofaringe são os principais locais afetados pelo carcinoma espinocelular na região de cabeça e pescoço, com uma estimativa global de 476.125 casos e 225.900 mortes no ano de 2020 (Sung et al., 2021).

No cenário nacional, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), prevê de acordo com os dados publicados para o triênio de 2023-2025, uma estimativa de 704.000 novos casos de câncer para o Brasil nesse período, sendo 15.100 novos casos de câncer de cavidade oral, distribuídos regionalmente em 2.150 novos casos no Sul, 7.870 no Sudeste, 630 na região Norte, 3.500 no Nordeste e 950 no Centro-Oeste (INCA, 2023-2025).

Dentro desse escopo há pacientes de diversos perfis demográficos, socioeconômicos, etários e com hábitos característicos, sendo o mais conhecido composto tradicionalmente por homens, na sexta década de vida, alcoolistas e tabagistas (Warnakulasuriya e Greenspan, 2020; Louredo et al., 2022)

No entanto, observamos nas últimas três décadas a ascensão de um perfil distinto de pacientes acometidos por tumores associados à infecção pelo papilomavirus humano (HPV) (Chaturvedi et al., 2008; Braakhuis et al., 2009; Chaturvedi et al., 2013; Haegglblom et al., 2019; Warnakulasuriya e Greenspan, 2020; Louredo et al., 2022). Esse grupo é constituído por pacientes mais jovens, não tabagistas e não alcoolistas, que desenvolvem uma variante não queratinizante de carcinoma espinocelular na região de orofaringe, marcados positivamente para infecção pelo HPV, em especial pelos subtipos 16 e 33, considerados de alto risco pelo potencial oncogênico (Kreimer et al., 2020).

Portanto, estamos diante de um novo fator de risco para carcinoma espinocelular de orofaringe, a infecção pelo HPV, já reconhecida como o principal fator etiológico para o desenvolvimento de câncer de cérvix uterino e de outros tumores anogenitais (Berman e Schiller et al., 2017).

O crescente número de casos de carcinomas espinocelulares de orofaringe HPV positivos, nos alerta para a necessidade de compreendermos a etiopatogenicidade das infecções causadas por esse grupo de vírus em seus mais de 220 genótipos classificados até o momento (*PaVE: The papillomavirus episteme. National Institutes of Health.2022*).

Das infecções benignas e indolentes ao desenvolvimento de neoplasias malignas provocadas pelo papilomavírus humano, cabe ao estomatologista diagnosticar as lesões orais, compreender a biologia viral do HPV, as características clínicas de cada infecção, os mecanismos e vias de transmissão, os tratamentos, o prognóstico, e principalmente, agir em campanhas e adotar práticas que visem a principal estratégia de prevenção primária para esse tipo de carcinoma: vacinação de meninos e meninas antes do primeiro contato sexual.

As bases de dados utilizadas para busca e seleção dos trabalhos que compõem esta revisão narrativa foram o portal Pubmed, plataforma de busca da *National Library of Medicine* (NLM), *Scopus*, *Google Scholar* e sites oficiais do governo brasileiro (Ministério da Saúde) e do governo estadunidense (*National Institutes of Health*).

2 PROPOSIÇÃO

O presente trabalho tem por objetivo desenvolver uma revisão narrativa da literatura científica sobre as infecções orais provocadas pelo papilomavirus humano, seu papel como fator etiológico para carcinoma espinocelular de orofaringe e estratégias de prevenção primária, com a finalidade de refletirmos sobre a nossa responsabilidade enquanto profissionais da saúde e quais barreiras devemos superar para ampliar o diálogo, fomentar discussões e adotarmos práticas centradas no conhecimento científico, promovendo informação e atuando no combate ao câncer através da prevenção.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 PAPILOMAVÍRUS (PV)

Os papilomavírus, pertencem à família *Papillomaviridae*, composta por vírus de Ácido desoxirribonucleico (DNA) circular de fita dupla de aproximadamente 7.9 quilobases (qb), ou seja, possuem em média 7900 pares de bases de DNA (Van Doorslaer et al., 2017). Os papilomavírus (PV) possuem cerca de 8 genes, entre eles, o gene L1, que é o responsável por codificar a principal proteína do capsídeo viral, sendo também o principal gene utilizado na fabricação das vacinas atuais (Bernard et al., 2010). São 49 gêneros que fazem parte da família, sendo cada um deles divididos em várias espécies (Van Doorslaer et al., 2017).

A literatura recente nos mostra que entre os vírus de vertebrados, provavelmente os papilomavírus sejam o exemplo de maior sucesso evolutivo, sugerindo inclusive que eles coevoluem com seus hospedeiros (Van Doorslaer, 2013). De acordo com Doorbar et al. na revisão publicada no periódico *Reviews in Medical Virology* em 2015, os autores apontam com base no trabalho de Bravo et al. (2010), que a origem dos papilomavírus parece estar relacionada às mudanças no epitélio de um hospedeiro ancestral comum, assim que os primeiros répteis surgiram, há aproximadamente 350 milhões de anos, conforme ilustrado na figura 1, uma representação esquemática da árvore filogenética que aponta essa ancestralidade.

Observando abaixo a figura 1, podemos identificar a proposição da existência de um papilomavírus ancestral entre o ponto de ramificação que leva aos anfíbios e répteis. Acredita-se que esta coevolução vírus/hospedeiro durante o período de especiação, possibilitou a distribuição difundida dos papilomavírus entre organismos tão distintos como as cobras, os pássaros e mamíferos (Doorbar et al., 2015).

Esse achado corrobora com a interpretação de que os papilomavírus coevoluem continuamente com seus hospedeiros específicos, com baixo índice de transferência cruzada entre as espécies (Doorbar et al., 2015), demonstrando expressivo sucesso evolutivo.

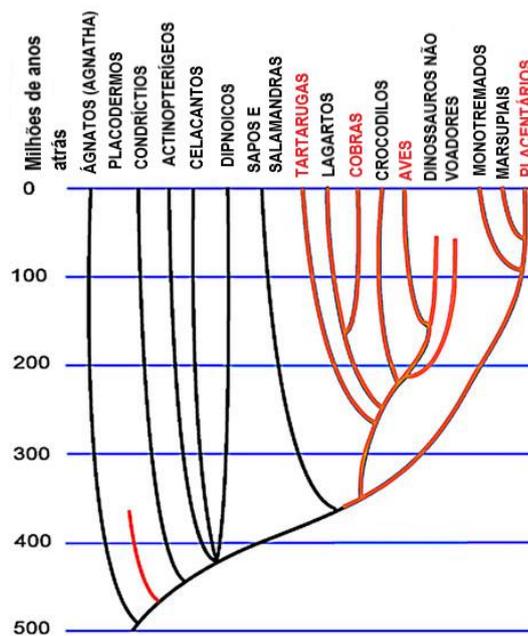


Figura 1 - Árvore filogenética apontando ancestral comum dos papilomavírus

Fonte: Adaptação de Doorbar et al., 2015

A classificação filogenética dos papilomavírus é complexa e está em constante revisão ao longo dos anos, sendo atualizada até os dias atuais. Apesar de não ser o foco deste trabalho, para que possamos seguir, vamos nos ater à classificação da nomenclatura por vezes adotada entre a comunidade científica de: “tipo”, “subtipo” e “variante”.

Para que possa ser classificado como um novo tipo específico, o papilomavírus (PV) não deve possuir mais de 90% de semelhança com outro tipo já conhecido (Van Doorslaer et al., 2017). Mais especificamente, de acordo com Bernard et al. em 2010, para ser considerado um “tipo” específico, o PV em questão deve ser um clone completo do genoma de outro tipo de PV já existente, contanto que suas sequências de nucleotídeos L1 sejam no mínimo 10% distintas entre si. Conforme de Villiers et al. (2004), diferenças entre 2 a 10% definem “subtipos” específicos, e menos de 2%, definem uma “variante”.

Existe uma alta especificidade entre os tipos de papilomavírus e às espécies que parasitam, tal qual os tecidos que infectam. Em 2017, de acordo com levantamento dos dados disponíveis à época e a busca na literatura realizada por Van Doorslaer et al., já haviam sido descritos papilomavírus em peixes (López-Bueno et

al., 2016), em répteis (Herbst et al., 2009; Lange et al., 2011), em aves (Van Doorslaer et al., 2009) e em mamíferos (Rector e Van Ranst, 2013).

3.2 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

O papilomavírus humano, do inglês human papillomavirus (HPV), é um dos papilomavírus mais estudado pela comunidade científica, tendo em vista seu grande potencial de infecção e alta prevalência entre os humanos. São vírus icosaédricos, não encapsulados, de DNA circular de fita dupla, medindo cerca de 55 nanômetros (nm) de diâmetro, que infectam epitélio cutâneo e mucoso, podendo causar diversos tipos de patologias em seus hospedeiros (Van Doorslaer et al., 2017; Graham, 2017).

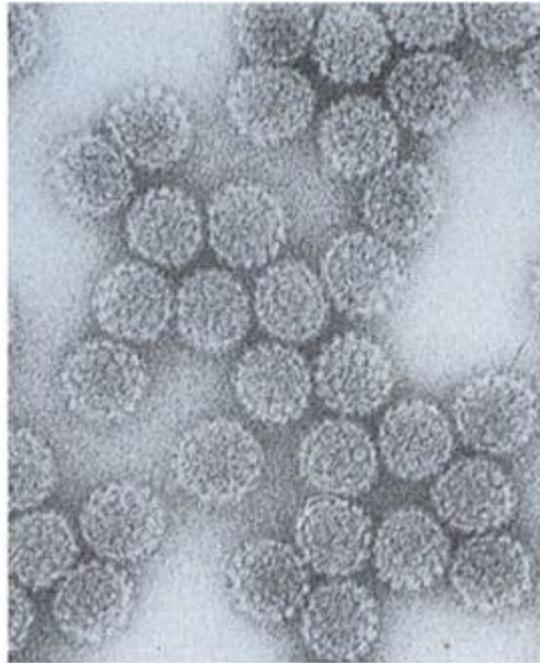


Figura 2 - Micrografia eletrônica de partículas de papilomavírus coradas negativamente

Fonte: Doorbar et al., 2015

Na imagem acima obtida através da micrografia eletrônica (Figura 2) observamos partículas de papilomavírus coradas negativamente. Podemos notar capsômeros – unidades proteicas formadoras do capsídeo – dentro da estrutura do capsídeo; este tem por função manter a estabilidade e integridade do material genético do vírus. Lembrando que as partículas dos papilomavírus medem aproximadamente 55 nm de diâmetro e não são envelopadas (Doorbar et al., 2015).

Atualmente existem mais de 220 genótipos diferentes de papilomavírus

humano (HPV) sequenciados e classificados (The papillomavirus episteme. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. National Institutes of Health, 2022), cada um altamente específico de acordo com os tecidos que infectam.

A referida classificação dos papilomavírus humanos (HPVs) em genótipos advém da comparação do genoma viral de um novo HPV com os genomas virais já conhecidos e sequenciados. Para isso, cada novo genótipo deve diferir do outro em pelo menos 10% de diferença na sequência correspondente à região altamente conservada do gene L1 (de Villiers et al., 2004; Bernard et al., 2010; de Villiers, 2013; Kocjan et al., 2015; Graham, 2017).

Apesar da existência dessa grande diversidade de genótipos específicos de papilomavírus humano, eles compartilham de uma estrutura genômica viral bastante semelhante. Todos os HPVs possuem um genoma de DNA episomal (círculos de fita dupla de DNA) de aproximadamente 8000 pares de bases, contendo entre 8 a 9 regiões codificadoras de proteínas (ou fases abertas de leitura - ORFs) (Doorbar et al., 2015).

O genoma pode ser dividido em três partes funcionais. A região precoce - “*early*” - (E), que codifica pelo menos sete proteínas virais com funções regulatórias na célula epitelial infectada (E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8); a região tardia - “*late*” - (L), que codifica as duas proteínas virais estruturais L1 e L2, formadoras do capsídeo viral; e a longa região de controle - “*long control region*”- (LCR) (Van Doorslaer et al., 2017; Graham, 2017), que contém a sequência reguladora de ação que controla a replicação viral e a transcrição, além do controle pós-transcricional por meio do elemento regulador tardio - “*late regulatory element*”- (LRE) (Graham, 2010).

3.2.1 CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA E GENOTÍPICA

Até o momento, os diferentes genótipos de HPVs estão categorizados em 5 subgrupos taxonômicos específicos (gêneros): *Alphapapillomavirus* (α -PV), *Betapapillomavirus* (β -PV), *Gammapapillomavirus* (γ -PV), *Mupapillomavirus* (μ -PV) e *Nupapillomavirus* (ν -PV). (Kocjan et al., 2015; Van Doorslaer et al., 2017; Graham, 2017)

Entre os grupos citados, o grupo α é o maior deles, contendo cerca de 64 genótipos de HPVs que infectam em especial o epitélio da mucosa, seguido pelo grupo β , que preferencialmente infecta o epitélio cutâneo, e conta com mais de 50 genótipos identificados e caracterizados. Vale ressaltar que provavelmente existam mais

genótipos dos que os classificados até o momento, visto que frequentemente fragmentos de HPV não sequenciados são encontrados em lesões cutâneas e isolados para serem objetos de constante estudo e análise da comunidade científica. (Bzhalava et al., 2014; Kocjan et al., 2015; Graham, 2017; Betz, 2019).

3.2.2 ALTO RISCO E BAIXO RISCO

Os diferentes tipos de HPVs são separados em dois grupos: alto risco, **HR** (“High risk”) HPVs e baixo risco, **LR** (“low risk”) HPVs, de acordo com os tipos de lesões que causam e seu potencial de malignidade. No caso, os genótipos pertencentes ao grupo de baixo risco (LR-HPVs) estão associados a lesões benignas de pele e mucosa, enquanto os subtipos de alto risco (HR-HPVs) associam-se a lesões malignas. Atribui-se tal diferenciação às principais distinções entre algumas proteínas virais, especialmente a E6 e E7 (Doorbar et al., 2015; Betz, 2019).

Na figura 3 podemos observar uma representação típica das estruturas genômicas dos Alpha, Mu e Beta papilomavírus humano de alto risco (HR-HPV), publicadas no trabalho de Doorbar et al., de 2015. É possível notar que embora todos compartilhem uma organização genética comum, com a presença das proteínas codificadoras da região precoce (E1, E2...), das proteínas da região tardia formadoras do capsídeo viral (L1 e L2), da longa região de controle (LCR), o tamanho e a posição das ORFs principais podem variar, como por exemplo no caso dos Beta HPVs, que não possuem uma ORF E5.

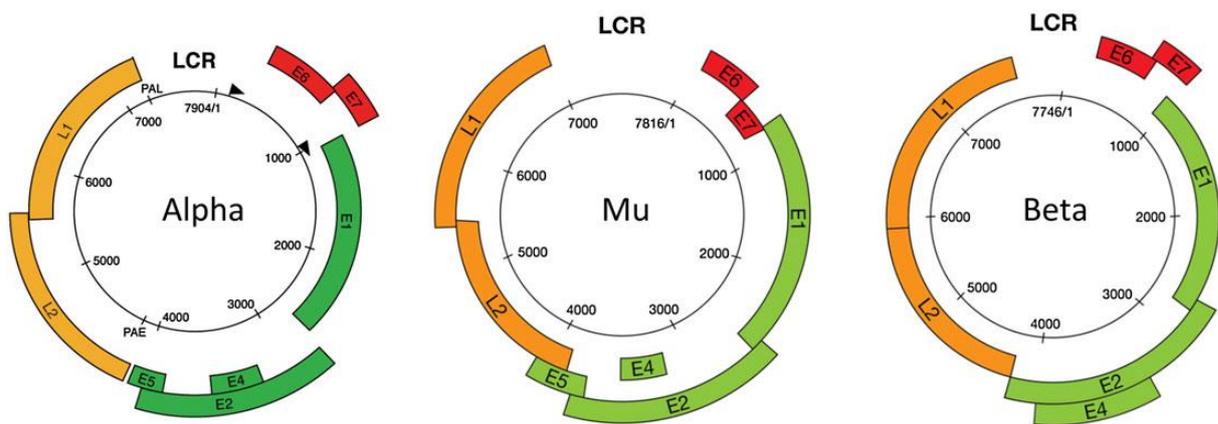


Figura 3 - Organização do genoma viral dos Alpha, Mu, e Beta HPVs de alto risco

Fonte: Doorbar et al., 2015

A árvore filogenética ilustrada na figura 4 representa a relação evolutiva entre os diferentes tipos de papilomavírus humano divididos nos 5 gêneros, além da

importante associação do gênero *alpha* aos subtipos de alto risco para câncer (HR-HPVs) destacados abaixo em vermelho, em especial o subtipo HPV16 e HPV18.

A árvore filogenética representada abaixo e extraída de Doorbar et al., 2015, é baseada no alinhamento dos genes E1, E2, L1, L2 dos subtipos de HPVs sequenciados à época da publicação (Doorbar et al., 2012). Ela esquematiza os 5 grupos (gêneros) de HPVs, cada um associado a infecções distintas e com particularidades em relação ao tropismo epitelial. Podemos resumir da seguinte forma: O grupo *alpha* é o gênero com mais representantes, seguido pelo grupo *beta* e *gamma*. Dentro do gênero *alpha*, observamos a presença de subtipos classificados como cutâneos de baixo risco (LR), representados na cor cinza; mucosos de baixo risco (LR), em laranja; e mucosos e cutâneos de alto risco (HR), em rosa. Aqueles destacados em vermelho são confirmados como carcinogênicos com base nos estudos da época, são eles: HPV35, HPV31, HPV16, HPV33, HPV58, HPV52, HPV56, HPV51, HPV39, HPV59, HPV18, HPV45. Já os demais subtipos de alto risco são considerados potencialmente carcinogênicos.

Enquanto os subtipos mucosos de baixo risco de alpha HPV (em laranja na figura 4), causam comumente verrugas genitais, os subtipos de alto risco (cor rosa) podem causar neoplasias cervicais e câncer.

Os subtipos cutâneos de HPV em verde (*beta*), cinza (*alpha*) e azul (*gamma*) geralmente não estão associados a neoplasias, no entanto, alguns subtipos do gênero beta podem estar associados ao desenvolvimento de câncer de pele (não-melanoma) em indivíduos imunossuprimidos e em pacientes com epidermodisplasia verruciforme. A discussão sobre seu potencial carcinogênico na população em geral ainda é hesitante e inconclusiva (Doorbar et al., 2012).

As diversas manifestações clínicas das infecções provocadas pelos subtipos de HPV, tais quais as associações com o desenvolvimento de neoplasias malignas serão apresentadas em tópico específico deste trabalho.

Para melhor compreensão da patogenicidade desse grupo de vírus, seguiremos com uma breve explicação sobre os complexos mecanismos de controle e regulação envolvidos no tropismo viral epitelial dos HPVs.

região de controle (LCR), determinantes fundamentais desse processo (Steinberg et al., 1989). A regulação relacionada à infecciosidade pode também influenciar no sítio alvo, com diferenças notórias nas distribuições de comando e marcadores, apontadas entre os virions (partícula viral completa, infecciosa) cutâneos e de mucosa (Mistry et al., 2008). O sucesso da infecção depende de alterações conformacionais no capsídeo viral, seguidas da clivagem através da furina (enzima proteolítica) da menor proteína L2 do capsídeo (Giroglou et al., 2001; Selinka et al., 2003; Kines et al., 2009), que também pode influenciar nos tropismos de alguns tipos individuais de HPVs (Joyce et al., 1999; Giroglou et al., 2001; Combita et al., 2001; Shafti-Keramat et al., 2003; Kines et al., 2009; Johnson et al., 2009; Schiller et al., 2010).

Embora eventualmente algumas doenças causadas por tipos específicos de HPV possam se manifestar em sítios não convencionais, são eventos incomuns, e consequentemente essas lesões exibem com frequência aspectos patológicos e morfológicos não usuais. (Egawa et al., 1993; Doorbar et al., 2015).

3.2.4 BIOLOGIA DA INFECÇÃO

A infecção pelo HPV é limitada ao epitélio, majoritariamente ao epitélio escamoso da pele e das mucosas (Doorbar et al., 2012). Contudo, o vírus não consegue penetrar a barreira física dos estratos superiores da pele, sendo necessária a presença de microtraumas para que o HPV consiga atingir as células alvo da infecção - as células da camada basal (Doorbar et al., 2012).

Após a infecção das células basais e um período de incubação variável, a replicação viral e formação dos virions ocorrem enquanto as células escamosas se diferenciam, com a propagação das partículas virais maduras através da descamação das células superficiais (Doorbar et al., 2012).

As infecções latentes são consideradas não infecciosas, uma vez que o número de cópias virais por células é muito baixo para que ocorra a transmissão da doença (Pringle, 2014). No caso das infecções subclínicas, não há manifestação clínica das lesões, no entanto, a replicação do DNA viral e a transcrição estão ativas e presentes no epitélio infeccioso (Bonnez, 2009). Já nas infecções clínicas, observamos apresentações características das lesões infecciosas, que contém partículas virais ativas (Pringle, 2014). As infecções latentes e subclínicas são provavelmente mais comuns (Bonnez e Reichman, 2010; Trottier e Franco, 2006).

As características clínicas das lesões epiteliais induzidas pela infecção do HPV podem variar de acordo com o sítio anatômico e o subtipo do vírus (Reichman, 2005). Assim, as lesões podem ser exofíticas ou planas, papilomatosas ou verruciformes, e até mesmo endofíticas e menos características. Tanto as lesões clínicas como as subclínicas podem histopatologicamente distintas entre benignas, displásicas (com diferentes graus de neoplasias intraepiteliais) e malignas (Pringle, 2014). Nas infecções clínicas, as células epiteliais infectadas pelos vírus podem ser visualizadas através da microscopia na camada espinhosa superior como coilocitos (células com um pequeno e condensado núcleo e um espaço perinuclear claro) (Pringle, 2014). Lesões epiteliais individuais podem abrigar mais de um genótipo de HPV (Pringle, 2014).

Infecções persistentes por subtipos de alto risco de HPV são necessárias para indução da carcinogênese, mas não são suficientes de forma isolada, uma vez que o câncer de cérvix uterino não se desenvolve em muitas mulheres infectadas (Pringle, 2014). Existem diversos fatores que potencializam o risco e o índice de carcinogênese induzida pelo HPV, como por exemplo tabagismo e demais infecções concomitantes que levam à imunossupressão do hospedeiro (Pringle, 2014).

3.2.5 VIAS DE TRANSMISSÃO

As verrugas cutâneas comuns, associadas principalmente aos HPV do grupo Beta são frequentes em crianças; nesses casos, a infecção é adquirida principalmente através da transmissão horizontal (Syrjänen, 2018). As infecções cutâneas podem persistir assintomáticas durante anos em crianças, e até mesmo em recém nascidos (Weissenborn et al., 2009).

Ao contrário das infecções cutâneas, as infecções mucosas por HPV são reconhecidas como infecções sexualmente transmissíveis, no entanto, exemplares de betapapilomavírus já foram isolados em mucosa oral e genital de bebês, crianças e em indivíduos que não iniciaram a vida sexual (Syrjänen, 2018). Esse fato implica uma via de transmissão não sexual (D'Souza et al., 2007; Rombaldi et al., 2009; Syrjänen, 2010; Merckx et al., 2013). A transmissão perinatal foi reconhecida como a principal explicação para a detecção de HPV em recém nascidos, com resultados de estudos que revelam que bebês de mães HPV positivas, possuem maiores chances de apresentarem positividade para o vírus também; esse potencial se tornava ainda maior quando apenas infecções por HPV de alto risco foram consideradas (Merckx et

al., 2013).

Na região de cabeça e pescoço, os subtipos de HPV associados ao desenvolvimento de carcinoma espinocelular de orofaringe, são transmitidos principalmente através do sexo oral, sendo este por definição o contato da região oral com a região anogenital (vagina, anus, pênis) (Tumban, 2019). Nesse sentido, alguns estudos (D'Souza et al., 2009; Chaturvedi et al., 2015; D'Souza et al., 2016; Schnelle et al., 2017) mostraram que o número de parceiros sexuais e atividades sexuais são diretamente proporcionais ao risco de infecção pelo HPV na região de cabeça e pescoço. Os mesmos estudos mostraram um maior número de infecções por HPV na região de cabeça e pescoço em homens, quando comparados às mulheres (D'Souza et al., 2009; Chaturvedi et al., 2015; D'Souza et al., 2016; Schnelle et al., 2017), provavelmente devido ao maior número de homens praticando sexo oral com pessoas infectadas por HPV. Sendo assim, a prática de sexo oral é associada a maioria dos casos de infecções por HPV na região de cabeça e pescoço (Tumban, 2019).

Alguns casos de beijos profundos (com intenso contato entre língua, mucosa oral e labial) foram associados à transmissão oral do HPV, a partir da localização de partículas virais na mucosa oral de homens e mulheres, sem histórico de sexo oral, mas que tiveram ≥ 10 beijos profundos ao longo da vida, ou ≥ 5 ao longo de um ano (D'Souza et al., 2009; Fu et al., 2015).

Além das vias de transmissão sexuais, algumas outras formas não sexuais de transmissão são propostas, sendo elas: a autoinoculação, transmissão vertical de mães infectadas para seus filhos e transmissão horizontal da mama para o cônjuge ou vice e versa (Tumban, 2019).

Há casos reportados da literatura de cerca 4% de pacientes infectados por HPV 16, 35 ou 45 na região do cérvix uterino, com presença de lesões displásicas intraepiteliais de alto grau, coinfectedos com os mesmos subtipos de HPV na região oral (Visalli et al., 2016; Woelber et al., 2017). Partindo do pressuposto de que a infecção por HPV é localizada, e não sistêmica, é provável que esses subtipos de HPV tenham sido auto inoculados (abstendo-se a prática de sexo oral) da região genital para a região oral (Tumban, 2019). Inclusive, na literatura existem casos reportados (Fu et al., 2015; Houlihan et al., 2019) da detecção de HPV nas unhas dos dedos das mãos e na cavidade oral de mulheres com infecções vaginais por HPV, corroborando para a hipótese de que o HPV pode ser transferido por auto inoculação da região

genital, para a região oral através de unhas contaminadas dos dedos das mãos (Tumban, 2019).

De acordo com a revisão sistemática de Syrjänen em 2018, subtipos de HPV foram detectados em esfregaços orais de 32% de crianças nascidas de mães infectadas por HPV no trato anogenital, sendo que em mais da metade das crianças HPV positivas foram encontrados os mesmos subtipos presentes na região genital das mães no momento do parto (Syrjänen, 2018). Demais estudos, registraram que mais de 30% das crianças nascidas de mães com infecções genitais por HPV foram acometidas por papiloma oral ou por papilomatose respiratória recorrente (Syrjänen, 2010; Wiatrak et al., 2004; Syrjänen, 2018) – 90% dos casos de papilomatose respiratória recorrente são causados pelos subtipos de HPV 6 e 11 (Tumban, 2019). Dessa forma, há evidências de que o HPV pode ser transmitido da região genital das mães infectadas à cavidade oral de seus filhos no momento do parto (Tumban, 2019).

Outra forma de transmissão vertical proposta, mas essa ainda bastante controversa, é através do leite materno. Material genético dos subtipos 6, 6, 18, 33, 45, 53, 56, 59, 66 e 82) foram detectados no leite de lactantes (Yoshida et al., 2011; Louvanto et al., 2017); porém, os subtipos encontrados no leite materno, foram distintos dos subtipos isolados na mucosa oral das crianças, portanto, ainda não há forte evidência científica para afirmarmos que o HPV pode ser transmitido via aleitamento materno, sendo necessários mais estudos sobre o tema.

No entanto, enquanto a relação entre o material genético do subtipo de HPV presente no leite da mãe infectada e o subtipo de HPV presente na mucosa oral de seus filhos ainda não foi confirmada (Tumban, 2019), existe uma correlação entre o subtipo de HPV presente no leite materno e o subtipo de HPV encontrado na mucosa oral do respectivo cônjuge. Os estudos de Sarkola et al. de 2008 e Louvanto et al. de 2017, mostraram que o subtipo de HPV 16 detectado no leite materno (diferente do subtipo encontrado na mucosa oral ou genital da mãe) era idêntico ao subtipo de HPV encontrado na mucosa oral do respectivo cônjuge, 6 e 12 meses pós parto, sugerindo que o HPV pode ser transmitido do seio à cavidade oral do cônjuge/parceiro sexual ou vice e versa (Tumban, 2019).

3. 3 INFECÇÕES CAUSADAS PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO

É fundamental para a formação do estomatologista, compreender as diferentes apresentações clínicas das infecções provocadas pelos subtipos de HPV.

Tendo em vista a especificidade do tropismo viral por epitélio mucoso e cutâneo, seguiremos essa separação, e iniciaremos pelas infecções de HPV que acometem as mucosas.

3.3.1 INFECÇÕES MUCOSAS

O **condiloma acuminado** é uma das manifestações mais comuns da infecção pelo HPV na área genital (Majewski e Jablonska, 1997; Doorbar et al., 2015). Pode se apresentar como pápulas ou nódulos, de superfície filiforme e coloração rosada, de base séssil ou pediculada. Os sítios de acometimento mais comuns dos condilomas genitais em homens são o sulco coronal, as glândulas do pênis, e o eixo peniano. Já nas mulheres, as lesões estão localizadas geralmente na genitália externa e no colo do útero (Chuang, 1987; Doorbar et al., 2015). A infecção também pode se manifestar clinicamente na cavidade oral. A transmissão no geral é sexual e provocada por subtipos de baixo risco, como o HPV 6 e 11, embora muitos outros genótipos também possam estar associados (Doorbar et al., 2015).

A **hiperplasia epitelial multifocal** é uma infecção rara relacionada ao HPV (principalmente os genótipos HPV 13 e 32) que afeta mucosa oral, sendo mais comum em mulheres e crianças (Doorbar et al., 2015). Essa importante infecção e suas manifestações clínicas serão abordadas com maiores detalhes em tópico destinado às infecções orais por HPV.

A **papilomatose respiratória recorrente** é uma doença benigna e autolimitada provocada pelo HPV, principalmente pelos subtipos de baixo risco 6 e 11 (Venkatesan et al., 2012), caracterizada pelo surgimento de lesões papilomatosas nos tratos aéreo e digestivo (Reeves et al., 2003; Fortes et al., 2017). Geralmente é mais comum em crianças (Carifi et al., 2015), onde o vírus é transmitido através do contato com secreções contaminadas de mães HPV positivas no momento do parto (Carifi et al., 2015); e em jovens (Carifi et al., 2015), onde a infecção pode ocorrer via prática de sexo oral (Carifi et al., 2015; Fusconi et al., 2014). O prognóstico da doença é incerto e varia desde remissão espontânea até uma progressão mais agressiva, invadindo pulmões, sendo necessárias intervenções drásticas e até cirúrgicas para manutenção da vida (Venkatesan et al., 2012).

Utiliza-se a denominação **neoplasia intraepitelial cervical (NIC)** para se referir a uma série de lesões cervicais neoplásicas potencialmente malignas, classificadas em grau 1, 2 e 3. Evidências de infecção viral com a presença de

coilocitos nas camadas de células suprabasais geralmente estão presentes nas lesões de baixo grau (NIC 1) (Doorbar et al., 2015). O HPV é detectável em 90-100% das anormalidades cervicais, variando de anormalidades citológicas incipientes, displasias e **câncer de colo de útero** (Muñoz et al., 2003; Doorbar et al., 2015).

Além do câncer de colo de útero, é fundamental citar outros **cânceres anogenitais** associados ao HPV, tais quais os de ânus, vulva, vagina e pênis. O subtipo de HPV mais relacionado ao **câncer de vulva** é o HPV16, já os subtipos 18, 21, 31, 33 e 34 são menos prevalentes. O HPV é responsável por 85% dos **cânceres vaginais**, e mais uma vez o subtipo HPV16 está associado a maioria dos tumores invasivos. Nos **tumores penianos** basalóides e condilomatosos é frequente a positividade para HPV, no entanto, são raramente encontrados nas variantes queratinizantes e verrucosas de carcinomas espinocelulares penianos. Da mesma forma que o HPV 16 é o subtipo mais prevalente nos tumores vaginais invasivos, o mesmo ocorre para os tumores penianos, seguidos pelos subtipos 6, 52 e 11, em ordem decrescente de frequência (Rubin et al., 2001; Doorbar et al., 2015). Os **cânceres de ânus** são majoritariamente positivos para infecção pelo HPV, sendo o subtipo 16 mais uma vez, o mais prevalente (De Vuyst et al., 2009; Doorbar et al., 2015).

Seguindo a apresentação do escopo de manifestações clínicas sistêmicas associadas ao HPV, prosseguiremos com o grupo de infecções cutâneas.

3.3.2 INFECÇÕES CUTÂNEAS

Os principais agentes etiológicos das infecções a seguir descritas são os subtipos 2,3,10, 27 e 57 (alpha), os subtipos 4, 60 e 65 (gamma) e HPV 1 e 63 (Mu) (Doorbar et al., 2015).

As **verrugas comuns** ou **verrugas vulgares**, podem se apresentar em tamanhos distintos, sendo estas isoladas ou múltiplas. Acometem diversos sítios, mas são encontradas com maior frequência no dorso das mãos, e em joelhos de crianças. São mais incidentes em indivíduos imunossuprimidos, nos quais as lesões geralmente são mais persistentes e numerosas. Os subtipos associados em sua maioria são os HPV 1, 2, 4, 27 e 57 (Rübben et al., 1993; Hagiwara et al., 2005; Doorbar et al., 2015). O HPV 7 é encontrado em verrugas vulgares de pacientes cuja ocupação envolve exposição crônica à umidade e ao frio (Keefe et al., 1994).

As **verrugas plantares** acometem as solas dos pés, principalmente em

crianças. Os subtipos HPV 1 e HPV 4 são os agentes etiológicos principais, no entanto, os subtipos 57, 60, 63, 65 e 66 também podem estar envolvidos (Doorbar et al., 2015). O HPV 1 induz lesões frequentemente dolorosas que se manifestam como um “tampão” queratótico circundado por uma borda hiperqueratótica. O HPV 4 pode ser o responsável pelo crescimento de verrugas em forma de mosaico, que são lesões mais superficiais e geralmente indolores (Doorbar et al., 2015).

As **verrugas planas** são lesões ligeiramente elevadas, podendo ser normocrômicas ou pigmentadas, com superfície plana, lisa ou levemente rugosa. Se localizam principalmente na face e no dorso das mãos, e estão relacionadas principalmente aos subtipos de HPV 3 e 10 (Jabłońska et al., 1997; Doorbar et al., 2015).

As **verrugas filiformes** são lesões pediculadas de crescimento perpendicular ou oblíquo em relação à superfície da pele. A face e o pescoço são os principais sítios de acometimento. Os subtipos de HPV detectados nesse caso são os mesmos associados às verrugas comuns ou vulgares, com destaque para o subtipo HPV 2 (Doorbar et al., 2015).

As **verrugas pigmentadas** variam entre uma coloração de cinza a marrom escuro, localizadas nas superfícies palmoplantar ou lateral das mãos, pés, dedos das mãos e dos pés. Os principais agentes etiológicos são HPV 4, 60 e 65 (Egawa et al., 1998).

Cistos epidermóides podem ser causados pelos subtipos 57 e 60 de HPV, através da detecção desses genótipos virais na superfície de cistos epidermóides plantares (Egawa et al., 1994; Egawa et al., 1998; Doorbar et al., 2015). A análise de técnicas de imunocoloração sugere que essas lesões diferem do ducto écrino dérmico associado, mas se assemelham com as células suprabasais da epiderme. Acredita-se que em alguns casos, cistos epidermóides palmoplantares podem se desenvolver como resultado de metaplasia de ductos écrinos após infecção por HPV (Egawa et al., 2005; Doorbar et al., 2015).

A **doença de Bowen** é o nome dado a manifestação de um carcinoma espinocelular (CEC) in situ na pele. São poucos os casos que evoluem para carcinomas invasivos (cerca de 3 a 5 %), com potencial metastático. Frequentemente, subtipos mucosos de HPV são detectados nas lesões de doença de Bowen extragenitais, especialmente na região periungueal (ao redor das unhas). Os subtipos de HPV 2, 6, 11, 54, 58, 61, 62 e 73 também já foram detectados em lesões de doença

de Bowen (Zheng et al., 2005).

A correlação entre a infecção pelo HPV e o **câncer de pele não-melanoma**, tanto nos carcinomas espinocelulares quanto nos carcinomas de células basais não é evidente, exceto nos casos de pacientes imunocomprometidos e em cenários genéticos específicos. O subtipo HPV16 pode ser identificado em alguns casos de carcinomas espinocelulares e basocelulares de pele, assim como alguns outros subtipos mucosos apesar da incidência ser mais rara, são eles HPV 2, 31, 34, 35, 58, 61 e 73 (Forslund et al., 2007; Alam et al., 2003; Doorbar et al., 2015).

Análises sorológicas e moleculares do metabolismo proteico do grupo beta HPV sinalizam para o papel de alguns subtipos (HPV 8, 20 e 38) no desenvolvimento de carcinoma espinocelular em pacientes imunocomprometidos. Sugere-se uma participação nos estágios iniciais da carcinogênese em uma amostra de cânceres de queratinócitos na população em geral, embora não exista uma análise completa que prove tal suspeita. Nesses casos, os genomas virais dos subtipos beta HPV, se perderiam das células conforme o grau de severidade da doença aumentasse (Bouwes Bavinck et al., 2010; Doorbar et al., 2015).

A **epidermodisplasia verruciforme** é uma genodermatose rara associada aos genes EVER1/TMC6 e VER2/TMC8, que estão envolvidos na imunidade celular mediada contra a infecção pelo HPV (Ramos et al., 2002). Caracteriza-se clinicamente pelo desenvolvimento de máculas e pápulas de coloração mesclada, localizadas comumente no pescoço, face, braços e tronco durante a infância (Huang et al., 2018). Os principais subtipos de HPV associados à epidermodisplasia verruciforme são os HPV 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19-25, 28, 29, 36, 46, 47, 49 e 50 (Sri et al., 2012). A identificação dos subtipos envolvidos é primordial para o correto diagnóstico (Huang et al., 2018).

3.3.3 INFECÇÕES DE MUCOSA ORAL

Conforme discorrido nas subseções anteriores, são diversas as manifestações sistêmicas das infecções que acometem pele e mucosa provocadas pelos variados genótipos de HPV.

Nesse tópico, abordaremos as principais características clínicas das infecções por HPV que acometem a cavidade oral. Especificamente, citaremos as infecções provocadas pelos subtipos de HPV considerados de baixo risco (LR-HPV), ou seja, aqueles com baixo potencial oncogênico, sendo, portanto, consideradas

lesões benignas. São elas, verruga vulgar, papiloma escamoso, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial multifocal (Betz, 2019).

A **verruca vulgar** é a forma mais comum de apresentação clínica cutânea da infecção pelo HPV, representando cerca de 70% das verrugas (Plasencia, 2000; Mammas et al., 2009). Podem ser encontradas em qualquer local na pele, mas é mais comum na região ao redor das unhas das mãos (Pringle, 2014). Enquanto é o tipo mais comum de manifestação na pele, a verruga vulgar intraoral é considerada incomum. A autoinoculação é a principal forma de transmissão e pode acontecer quando uma criança morde uma lesão presente em seu dedo ou suga seu polegar (Eversole et al., 1987; Pringle, 2014; Betz, 2019). Aproximadamente 10% das crianças e adolescentes são afetados, sendo que a maior incidência ocorre dos 12 aos 16 anos (Mammas et al., 2009).

As lesões de mucosa apresentam semelhanças com as lesões cutâneas (Eversole et al., 1987; Pringle, 2014; Betz, 2019). Os principais locais de acometimento em cavidade oral são a mucosa do lábio e o palato (Eversole et al., 1987) (Tabela 1). As lesões são sésseis, de coloração rósea ou esbranquiçada, geralmente pequenas, com menos de 1 centímetro, e superfície exofítica, verrucosa (Betz, 2019) (Tabela 2). Geralmente se manifestam de forma única e isolada, apresentações simultâneas em diferentes sítios ou em grupos são raras (Betz, 2019).

O **papiloma escamoso** é uma manifestação clínica comum, considerada a lesão epitelial oral benigna mais comum em crianças e adultos (Syrjänen, 2003; Esmeili et al., 2005; Betz, 2019). O palato e a língua são os sítios mais comuns de acometimento (Tabela 1), mas qualquer região de mucosa oral pode ser envolvida (Abbey et al., 1980; Frigerio et al., 2015). Clinicamente, apresenta-se como uma lesão com superfície com projeções exofíticas que remetem um formato frequentemente mencionado na literatura como “digitiforme”, em forma de “couve-flor”, ou “verrugosa” (Abbey et al., 1980; Frigerio et al., 2015) (Tabela 2). Geralmente são pediculados, com coloração variando de branco a rosado/avermelhado (Abbey et al., 1980; Frigerio et al., 2015). As lesões são raramente maiores do que 5 milímetros em sua maior extensão e geralmente são solitárias (Frigerio et al., 2015) (Tabela 2).

O **condiloma acuminado**, muito frequente em infecções por HPV na região anogenital, é pouco comum na cavidade oral (Eversole et al., 1987). Enquanto a presença de lesões simultâneas nos genitais e na cavidade oral sugerem transmissão sexual, outras rotas de infecção, como através de objetos ou superfícies

contaminadas, também são possíveis. (Eversole et al.,1987; Syrjänen, 2003). Adultos são o grupo mais afetado, com destaque para as terceira e quarta décadas de vida (Eversole et al., 1987; Panici et al.,1992; Zunt e Tomich,1989; Betz, 2019).

Clinicamente, o condiloma acuminado pode se manifestar como uma lesão solitária ou múltiplas lesões, algumas das quais podem se unir formando crescimentos maiores. As lesões podem ser pediculadas, mas a maioria são sésseis, com superfície em forma de “couve-flor”, ou textura morulóide (que remete à mórula) (Panici et al., 1992; Kui et al., 2003; Betz, 2019) (Tabela 2). A coloração varia de rosado a branco. Os sítios intraorais de acometimento mais comuns são a língua e o lábio superior (Squires et al., 1999; Betz, 2019) (Tabela 1).

A **hiperplasia epitelial multifocal (Doença de Heck)**, é uma infecção benigna induzida pelos HPV-13 e HPV-32 (Carlos e Sedano, 1994), com fator genético associado, no caso, uma herança autossômica recessiva (Premoli-De-Percoco et al., 1993). É uma doença rara, e com poucos dados referentes à prevalência na população global (Said et al., 2013). No entanto, de acordo com alguns estudos (Archard et al.,1965; Gomez et al., 1969; Said et al., 2013), a hiperplasia epitelial multifocal é mais comum em nativos americanos, na população indígena mexicana, nas populações indígenas da América do Sul, em Esquimós e em cerca de 35% de habitantes de algumas áreas da Groenlândia (Archard et al.,1965; Gomez et al., 1969; Said et al., 2013). A partir desses estudos, casos em pacientes idosos e imunossuprimidos pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foram reportados (Betz, 2019), mas a doença continua sendo mais prevalente em crianças indígenas nas Américas (Carlos e Sedano, 1994; Said et al., 2013). Mulheres são significativamente mais afetadas do que homens, com uma proporção de 5:1 (Said et al., 2013).

O subtipo de antígeno leucocitário humano HLA-DR4 tem sido associado à suscetibilidade genética para a manifestação da doença (Pringle, 2014; Bennett e Hinshaw, 2009), o que justificaria o aumento da prevalência em áreas endêmicas, assim como a tendência de afetar mais de um membro da mesma família (García-Corona et al., 2004). Acredita-se que exista uma deficiência na afinidade de ligação da molécula DRB1*0404 com os peptídeos dos subtipos de HPV-13 e 32, o que aumentaria a suscetibilidade para a infecção (Bennett e Hinshaw, 2009).

Clinicamente, a doença se caracteriza pela presença de múltiplas lesões, que variam em tamanho e podem afetar vários sítios intraorais (Archard et al., 1965; Said et al., 2013). Na literatura são descritas duas apresentações clínicas: variantes

papulonodular (a mais comum) e papilomatosa (Carlos e Sedano, 1994; Said et al., 2013). As lesões papulonodulares geralmente acometem as mucosas labial e bucal (Tabela 1), são planas, e da coloração da própria mucosa (normocrômicas) (Said et al., 2013). Já as lesões papilomatosas ocorrem mais frequentemente nas mucosas mastigatórias na língua, e na gengiva (Tabela1), com superfícies brancas e “pedregosas” / irregulares (Said et al., 2013). Tanto as apresentações papulonodulares, quanto as papilomatosas, variam em tamanho (de 1mm a 1 cm) e são frequentemente coalescentes (Said et al., 2013), formando aglomerados compactos, que dão um aspecto à mucosa semelhante a paralelepípedos (Pringle, 2014) (Tabela 2). As lesões podem regredir e reaparecer, sendo encontradas tanto em adultos, quanto em crianças (Syrjänen, 2018).

Tabela 1: Lesões benignas relacionadas ao HPV na cavidade oral, subtipos associados e principais localizações

Lesão	Subtipos de HPV associados	Principais localizações
Verruga Vulgar	2, 4	Vermelhão labial, mucosa labial, terço anterior da língua
Papiloma Escamoso	6,11	Palato, língua, mucosa labial
Hiperplasia Epitelial Multifocal	13,32	Mucosa labial e bucal, língua
Condiloma Acuminado	6, 11, 16, 18	Mucosa labial, palato mole, freio lingual

Fonte: Adaptação de Betz, 2019

Tabela 2: Características clínicas das lesões relacionadas ao HPV na cavidade oral

Lesão	Características Clínicas
Verruga Vulgar	Menor que 1 cm Branca ou rosada Bordas bem definidas Superfície verrucosa Séssil
Papiloma Escamoso	Geralmente isolada Menor que 1 cm Branco ou rosado/avermelhado Superfície com projeções “digitiformes” Pediculado
Condiloma Acuminado	Apresentação única ou em múltiplas lesões que podem coalescer Superfície com textura morulóide/em formato

Hiperplasia Epitelial Multifocal	de “couve-flor” Branco ou rosado Séssil Apresentação generalizada Múltiplas lesões que podem coalescer Branco a rosado Apresentação papulonodular ou papilomatosa Geralmente séssil
----------------------------------	--

Fonte: Adaptação de Betz, 2019.

3.4 CARCINOMA ESPINOCELULAR DE OROFARINGE ASSOCIADO AO HPV

De acordo com dados recentes divulgados pelo GLOBOCAN, os tumores malignos que afetam a região de cabeça e pescoço correspondem a aproximadamente 4.9% do total de novos casos de cânceres para o ano de 2020 segundo a estimativa global da plataforma mantida pela IARC (Sung et al., 2021). Os locais de acometimento considerados para esse grupo de tumores são lábio, cavidade oral, língua, laringe, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, glândulas salivares, cavidade nasal e seios paranasais (NCI, 2022).

Cerca de 90% dos cânceres de cabeça e pescoço (CCP) advém de células do epitélio escamoso da cavidade oral, faringe, laringe e, com menos frequência da cavidade nasal (Tumban, 2019). Entre eles, podemos citar os carcinomas espinocelulares (CEC), que acometem principalmente lábio, língua, assoalho bucal, cavidade oral; carcinoma espinocelular de orofaringe, que acomete base de língua, palato mole, tonsilas, parte posterior da garganta; carcinoma espinocelular de laringe (supraglote, glote e subglote); carcinoma espinocelular nasal (cavidade nasal e seios paranasais) (NCI, 2022).

Os principais fatores de risco associados ao câncer de cavidade oral são bem estabelecidos na literatura científica e envolvem o tabagismo, consumo de álcool e o hábito de mascar tabaco, (Hashibe et al., 2009; Kawakita e Matsuo, 2017) além da associação desses hábitos, o que aumenta o risco para o desenvolvimento de câncer (Hashibe et al., 2009). Outro fator de risco para câncer de cavidade oral é o hábito de mascar betel (“betel quid”), associado ao tabaco, muito comum na Índia e em demais países da do continente asiático, que consiste em mascar uma mistura de ervas e especiarias com tabaco e manter esse macerado de ervas na boca, geralmente entre a gengiva e as bochechas (Warnakulasuriya e Greenspan, 2020;

NCI, 2022).

Enquanto o consumo de álcool é associado a aproximadamente 5% dos casos de CCP (Hashibe et al., 2009), tabaco cerca de 34% (Chang et al., 2017) e os dois hábitos em conjunto a 36% dos casos, em média (Whiteman e Wilson, 2016). Dessa forma, baseados nesses estudos, aproximadamente 75% dos casos de CCP (sendo a maioria deles do tipo carcinoma espinocelular) tem como fatores de risco o etilismo e tabagismo. O restante de casos, cerca de 25% da média global, são causados pelas infecções por HPV (Ndiaye et al., 2014; de Martel et al., 2017).

Aproximadamente 100.000 novos casos de câncer de orofaringe ocorrem no mundo (Shield et al., 2017), compreendidos nos seguintes sítios anatômicos: base da língua/tonsila lingual, tonsilas palatinas, orofaringe, tonsilas faríngeas, palato mole, úvula palatina, faringe, anel linfático de Waldeyer (Chaturvedi et al., 2013).

De acordo com análises epidemiológicas e demográficas (Sturgis e Cinciripini, 2007), países com alto nível de desenvolvimento econômico estão passando por um momento de redução (cerca de 50%) nos índices de CCP associados ao consumo de álcool e tabaco, e aumento nos índices de carcinomas positivos para HPV. As porcentagens de câncer de orofaringe associadas ao HPV variam muito (5 a 80%), de acordo com as regiões geográficas avaliadas (de Martel et al., 2017), sendo que os locais com maiores índices de câncer de orofaringe positivos para HPV são os Estados Unidos da América e o Norte da Europa (Ndiaye et al., 2014; Castellsagué et al., 2016), o que corrobora a tendência apontada no estudo de Sturgis e Cinciripini em 2007.

Entre os subtipos de alto risco de HPV, o subtipo HPV16 é o responsável pela maioria (90%) dos casos de carcinomas espinocelulares de orofaringe em todo o mundo, seguido pelos subtipos HPV33, HPV35 e HPV18 (Saraiya et al., 2015; Castellsagué et al., 2016). Ao contrário do que ocorre para o câncer de cérvix uterino, no caso do câncer de orofaringe o subtipo HPV33 é o segundo mais frequente, enquanto subtipo HPV18 é o menos frequente (Kreimer et al., 2020).

3.4.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, DEMOGRÁFICO E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS

As infecções orais por HPV costumam ocorrer com maior frequência em duas fases da vida, sendo o primeiro pico dos 25-30 anos e o segundo, dos 55-60 anos, e não há consenso na literatura científica se o segundo pico seria resultado de uma infecção recente, reativação de infecções latentes devido falhas na resposta

imunológica relacionada ao envelhecimento, ou até mesmo resultado de efeitos próprios de uma geração (Kreimer et al., 2020).

A literatura revela a partir de estudos que avaliaram a população dos Estados Unidos da América, uma prevalência de homens contaminados com infecções orais por HPV e acometidos por câncer de orofaringe HPV positivo (Chaturvedi et al., 2011; Gillison et al., 2012; Chaturvedi et al., 2015), assim como os resultados de estudos conduzidos na Dinamarca (Carlander et al., 2017), China (Lam et al., 2016) e Brasil (De Cicco et al., 2020). As explicações sobre a maior incidência em indivíduos do sexo masculino são incertas até o momento. Algumas hipóteses sugerem que muitas mulheres desenvolvem anticorpos contra o HPV após contato sexual com poucos parceiros, mas no caso dos homens, seria necessário o contato com mais de 10 parceiros sexuais para imunização. O trato genital das mulheres teria sido considerado mais imunorreativo do que a região de orofaringe (Giuliano et al., 2015; Gillison et al., 2015; Louredo et al., 2022).

A principal via de transmissão do HPV para os sítios intraorais é a prática de sexo oral com um parceiro(a) infectado (a) (Kreimer et al., 2020), sendo assim, os índices de infecção são frequentemente associados na literatura com o número de parceiros sexuais que o indivíduo tem ao decorrer da vida (Gillison et al., 2012). Existem evidências de que as maiores chances de transmissão do HPV acontecem durante a prática de sexo oral em mulheres (Kreimer et al., 2020), que sugerem que há uma maior concentração de partículas virais no epitélio fino e úmido que revestem o trato genital feminino (vulva), do que no epitélio mais seco e espesso que reveste o pênis. Tal diferença poderia explicar o fato de a transmissão viral ser mais frequente durante o sexo oral praticado em mulheres (Gillison et al., 2015).

Os pacientes acometidos por CEC de orofaringe HPV positivo, independente de sexo biológico, são no geral 10 anos mais novos quando comparados àqueles com CEC de orofaringe HPV negativo (El-Naggar et al., 2017). Muito semelhante ao perfil de pacientes acometidos por CEC de boca induzidos por tabaco e álcool, os pacientes com CEC de orofaringe HPV negativo, possuem em média 60 a 70 anos, enquanto pacientes com CEC de orofaringe HPV positivo possuem entre 50 a 56 anos no momento do diagnóstico (Chaturvedi et al., 2008; Fakhry et al., 2014; Dahlstrom et al., 2015; Haegglom et al., 2019; Schroeder et al., 2020). Comumente esses pacientes além de serem mais jovens, não relatam histórico de tabagismo ou etilismo e possuem perfis socioeconômicos e educacionais mais

altos (D'Souza et al., 2007; Dahlstrom et al., 2015; Schroeder et al., 2020; Shewale et al., 2021; Drake et al., 2021).

3.4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PRINCIPAIS SÍTIOS ACOMETIDOS

Os principais locais acometidos pelo CEC de orofaringe HPV positivo são as tonsilas palatinas e linguais, assim como a base da língua (Braakhuis et al., 2009; Dahlstrom et al., 2015; Carlander et al., 2017). Até o momento, a hipótese mais aceita que justificaria essa predileção do HPV pelo epitélio linfático da orofaringe (Berman e Schiller, 2017) aponta que o epitélio que recobre as criptas amigdalíneas é fino e por vezes, descontínuo. Essas características topográficas expõem a lâmina basal e podem facilitar a entrada das partículas virais. Além disso, esse mesmo epitélio é recoberto por uma camada fina de queratina, ao contrário do epitélio convencional da mucosa oral que recobre gengivas, borda lateral de língua, assoalho da boca, que são recobertos por uma camada mais espessa de queratina e não possuem estruturas semelhantes às criptas que favoreceriam a infecção pelo HPV (Howard e Chung, 2012; Roberts et al., 2019).

No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes com CEC de orofaringe HPV positivo, possuem grandes massas na região do pescoço, e são classificados em estágios já avançados da doença (Amin et al., 2017), sem identificação de lesão precursora (Louredo et al., 2022). Nos casos tradicionais de CEC de boca e orofaringe não relacionados ao HPV, os pacientes costumam relatar sintomas como disfagia, dor e uma sensação de inchaço na parte posterior da cavidade oral (El-Naggar et al., 2017). No entanto, nos casos positivos para HPV a apresentação mais comum é a partir da identificação de uma massa consistente na região do pescoço com envolvimento linfático secundário, indicando o desenvolvimento metastático (Okami, 2016). Na maioria dos casos, o tumor primário é menor ou não detectável, em comparação com a massa metastática na região do pescoço (Louredo et al., 2022). Inclusive, é comum para alguns casos em que o tumor se apresenta como uma massa cervical sem evidência de uma apresentação primária, ser referido como tumor primário oculto ou desconhecido (Kaka et al., 2013; Okami, 2016; El-Naggar et al., 2017; Schroeder et al., 2020).

Segundo a classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde (El-Naggar et al., 2017), os CECs de orofaringe HPV positivos exibem com frequência uma morfologia não queratinizante, distinto do que é característico nos CECs de

orofaringe induzidos por álcool e tabaco, que se revelam com uma apresentação queratinizante típica dos carcinomas espinocelulares.

3.4.3 DIAGNÓSTICO

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), publicou no ano de 2018 um compilado com as diretrizes práticas promovidas pelo Colégio Americano de Patologistas (Lewis et al., 2018), estabelecendo protocolos baseados em evidência científica no que diz respeito aos métodos de testagem, aplicação, interpretação e relatando os marcadores para HPV e substitutos a serem aplicados nos testes de cânceres de cabeça e pescoço (Fakhry et al., 2018).

O protocolo estabelecido pela ASCO recomenda que a testagem para determinação do status tumoral (HPV positivo ou negativo) seja executada em todos os novos casos de carcinomas espinocelulares de orofaringe; ao contrário dos cânceres de cabeça e pescoço situados em outros sítios (cavidade oral, nasofaringe, hipofaringe e laringe), onde a recomendação não é mandatória (Louredo et al., 2022).

A positividade para o HPV pode ser testada através da reação imunohistoquímica com o marcador p16 em tecidos fixados em parafina, sendo confirmada quando há pelo menos 70% de coloração nuclear e citoplasmática, caracterizada por uma intensidade de no mínimo moderada à intensa (Louredo et al., 2022). Esse teste pode ser um preditor único para verificar o status tumoral quanto à positividade para o HPV nos casos de tumores com aspectos morfológicos clássicos partindo da orofaringe (Louredo et al., 2022). Além disso, é importante reiterar que todos os casos com super expressão para a proteína p16 devem ser submetidos a testes específicos para confirmação da positividade para HPV, uma vez que a reação com o marcador p16 é 96.8% sensível e 83.5% específica (Louredo et al., 2022). Os testes específicos que podem ser aplicados nesses casos, principalmente quando a morfologia tumoral é duvidosa são hibridização in situ ou reação em cadeia da polimerase (PCR) (El-Naggar et al., 2017; Lewis et al., 2018; Fakhry et al., 2018).

3.4.4 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Atualmente, o CEC de orofaringe HPV positivo é considerado como uma entidade distinta entre os tumores de cabeça e pescoço, com perfis clínicos, morfológicos, moleculares e histopatológicos específicos, o que implica em prognósticos distintos aos pacientes no curso dos métodos terapêuticos empregados

(Syrjänen et al., 2017; Haegglblom e Ramqvista, 2017; Tanaka e Alawi, 2018).

Para que seja estabelecido o plano terapêutico de um paciente acometido por um tumor maligno é primordialmente necessário que o tumor seja estadiado, ou seja, classificado de acordo com sistemas estabelecidos que ditarão a conduta médica. De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde para tumores de cabeça e pescoço (El-Naggar et al., 2017), e com a oitava e mais recente edição do manual do Comitê Conjunto Americano para Câncer (*American Joint Committee on Cancer – AJCC*) (Amin et al., 2017), os casos de CEC de orofaringe devem ser classificados levando em consideração a positividade para o HPV. A AJCC aponta que sistema de estadiamento (TNM) proposto nas edições passadas não seria completamente adequado para classificar essa nova variante da doença (Louredo et al., 2022), sendo necessárias algumas alterações. Para isso, um novo algoritmo foi criado para classificar os CECs de orofaringe associados ao HPV, baseado principalmente na positividade imunohistoquímica para a proteína p16 e/ou testagens específicas para o HPV (ditados no protocolo da ASCO), podendo distingui-los dessa forma dos CEC de orofaringe associados estritamente ao tabaco e ao álcool (Amin et al., 2017).

No caso dos pacientes com CEC de orofaringe positivo, o protocolo é geralmente multimodal (Curado et al., 2016; Schroeder et al., 2020, Kowalski et al., 2020). A maioria dos pacientes é tratada com associação de protocolos de quimioterapia e radioterapia, no entanto o tratamento de primeira escolha mais adequado ainda é incerto no meio científico (Warnakulasuriya e Greenspan, 2020; Tsai et al., 2021).

A sobrevida de pacientes com CEC de orofaringe HPV positivo é cerca de 90% maior (Warnakulasuriya e Greenspan, 2020) do que aqueles com CEC tabaco e álcool induzido sem a presença do HPV (Fakhry et al., 2008; Ang et al., 2010), o que pode ser explicado pela maior sensibilidade à radioterapia e à quimioterapia pelos tumores associados ao HPV (Cleary et al., 2016), e pela menor predisposição a desenvolverem metástases a distância (Beitler et al., 2019). Além disso, uma análise importante que poderia contribuir para a maior expectativa de vida dos pacientes com CEC de orofaringe HPV positivo, diz respeito ao próprio perfil demográfico e clinicopatológicos desse perfil de indivíduos acometidos, no geral mais jovens, não tabagistas e não alcoolistas, conseqüentemente com menos comorbidades (Warnakulasuriya e Greenspan, 2020).

Graças às melhores taxas de sobrevida dos pacientes e aos melhores prognósticos, estudos buscaram avaliar as toxicidades agudas (Trotti et al., 2007) e tardias (Machtay et al., 2008) do tratamento multimodal para esses pacientes, no sentido de avaliar a possibilidade de desintensificar os planos terapêuticos para esses indivíduos (Warnakulasuriya e Greenspan, 2020), o que ainda deve ser objeto de estudos para estabelecer um consenso dentro da comunidade médica, mas que segue evoluindo com os protocolos clínicos experimentais dentro das estratégias de desintensificação, que envolvem no geral alterações ou reduções nas doses de quimio e radioterapia (Warnakulasuriya e Greenspan, 2020).

3.4.5 ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (El-Naggar et al., 2017), o comportamento sexual é considerado o principal fator de risco para CEC de orofaringe HPV positivo, assim como para os tumores de cérvix uterino; sendo a prática de sexo oral a principal via de transmissão para tumores de orofaringe associados ao HPV.

No caso dos tumores de cérvix uterino, existem métodos de diagnóstico precoce consolidados (estratégias de prevenção secundárias), como o exame periódico de Papanicolau. Entretanto, o mesmo não vale para a detecção precoce de casos de CEC de orofaringe HPV positivos, uma vez que as lesões precursoras desses tumores são raramente identificadas e o diagnóstico ocorre tardiamente por meio da localização de metástases regionais (Louredo et al., 2022).

Sendo assim, a melhor estratégia de prevenção para CECs de orofaringe HPV positivos consiste na vacinação contra as infecções por HPV (Berman e Schiller, 2017), ou seja, um método de prevenção primária.

As vacinas contra HPV foram desenvolvidas para prevenir tumores malignos do trato anogenital e do cérvix uterino. Como as vacinas também são eficazes contra subtipos de HPV de alto risco para o desenvolvimento tumores malignos de orofaringe, elas podem ser eficientes na prevenção desse tipo específico de CEC de orofaringe HPV positivo (Louredo et al., 2022).

Nos Estados Unidos da América, de acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*), a vacina é recomendada a todos os pré adolescentes do sexo masculino e feminino dos 11 aos 12 anos, antes do primeiro contato sexual, e a todos que não tenham sido vacinados

até os 26 anos (CDC, 2022).

Antigamente, acreditava-se que as vacinas contra HPV preveniam somente novas infecções primárias e não tratariam infecções presentes no momento da vacinação, como verrugas cutâneas ou mucosas e desordens potencialmente malignas do trato anogenital (Louredo et al., 2022). Porém, estudos recentes sugerem uma função em potencial da vacinação em populações já expostas e infectadas pelo vírus, especialmente nas desordens displásicas anogenitais (Cachay e Mathews, 2014).

A OMS recomenda desde 2009 a introdução de vacinas contra HPV nos programas nacionais de imunização para crianças e jovens dos 9 aos 14 anos (OMS, 2009). As vacinas contra os subtipos de HPV 16 e 18 (bivalentes), e contra os subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, e 58 (quadrivalentes) estão aprovadas e são utilizadas mundialmente (OMS, 2017).

Os protocolos de vacinação variam de país para país; em 2019, apenas 47 de 107 países que vacinavam contra HPV recomendavam que meninos e meninas fossem imunizados (Louredo et al., 2022), 79% desses programas que adotavam práticas de vacinação independente do sexo biológico eram países com alto índice de desenvolvimento econômico (Louredo et al., 2022). A idade estabelecida de adesão aos programas de imunização também varia dos 9 aos 14 anos (Bruni et al., 2021). Recentemente, Brasil, Estados Unidos e Reino Unido, estabeleceram programas nacionais recomendando a inclusão de indivíduos até 45 anos (CDC, 2022).

A vacina nonavalente, com potencial de prevenção contra mais subtipos de HPV, está disponível desde 2016 em alguns países com alto índice econômico (Austrália, Europa, Estados Unidos), o que não é a realidade de países em desenvolvimento (Bruni et al., 2021), o que revela uma desigualdade no acesso à vacina (Drolet et al., 2019). De acordo com estudo recentemente publicado (Bruni et al., 2021), os maiores índices de cobertura vacinal advêm de regiões de países desenvolvidos ou em desenvolvimento, como Austrália e Nova Zelândia (77%), América Latina (61%) e Europa e América do Norte (35%). As regiões da Ásia e da África atingiram aproximadamente 40% e 31% de cobertura vacinal, de acordo com o mesmo estudo de Bruni et al., publicado em 2021.

O Ministério da Saúde estabeleceu em 2014 no Brasil a introdução da vacina quadrivalente ao programa nacional de imunização para meninas dos 11 aos 13 anos, e em 2017 aumentou a faixa etária para os 9 aos 14 anos; meninos dos 11

aos 14 anos também estão no programa nacional (Mendes Lobão et al., 2018).

Atualmente, o programa nacional engloba meninos e meninas de 9 a 14 anos em esquema de duas doses, homens e mulheres HIV positivos, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea ou pacientes oncológicos entre os 9 a 45 anos, em esquema de três doses, independentemente da idade (GOV, 2022). Os programas de vacinação têm se mostrado muito eficientes ao redor do mundo (Patel et al., 2018; Ährlund-Richter et al., 2019; Markowitz et al., 2020). No caso do Brasil, houve uma grande redução na prevalência de subtipos de HPV inclusos na vacina quadrivalente, e os índices de infecção são menores em pacientes mais jovens (Wendland et al., 2021).

Apesar de análises (Falcaro et al., 2021; Mix et al., 2021) relevarem uma diminuição nas incidências de infecções orais e genitais por HPV e no desenvolvimento de câncer de cérvix uterino motivadas pela vacinação, os índices globais de vacinados permanecem baixos (Louredo et al., 2022). De acordo com estimativa publicada por Bruni et al. em 2021, no ano de 2019 aproximadamente 15% das meninas e 4% dos meninos estavam com cobertura vacinal completa contra HPV ao redor do mundo. Esse fato revela a importância da atuação dos profissionais da saúde na difusão de conhecimento sobre a vacinação (Guadiana et al., 2021), para que cada vez mais possamos aprimorar as estratégias de prevenção primária, fazendo com que elas sejam mais abrangentes e eficazes entre toda a população.

4 DISCUSSÃO

O papilomavírus humano (HPV) é o agente etiológico de diversas infecções que variam desde lesões benignas indolentes, até tumores malignos invasivos (Warnakulasuriya e Greenspan, 2020) que acometem epitélio cutâneo e mucoso (Betz, 2019). Até o momento, são mais de 220 genótipos de HPV sequenciados e classificados (*PaVE: The papillomavirus episteme. National Institutes of Health. 2022*). São vírus icosaédricos, não encapsulados, de DNA circular de fita dupla, que pertencem à família *Papillomaviridae* (Doorslaer et al., 2017), cujo surgimento data de aproximadamente 350 milhões de anos atrás (Doorbar et al., 2015).

De acordo com Van Doorslaer, 2013, os papilomavírus podem ser considerados o melhor exemplo de sucesso evolutivo, uma vez que eles parecem coevoluir com seus hospedeiros continuamente (Doorbar et al., 2015). Atualmente existem 5 grupos entre os quais se dividem os subtipos de HPV, são eles os grupos: *alfa*, *beta*, *gamma*, *mu* e *nu* (Kocjan et al., 2015), sendo o *alfa* o maior deles, seguido pelo *beta*.

Uma importante característica desse vírus é sua alta especificidade genotípica associada aos hospedeiros e tecidos alvos (Doorbar et al., 2015; Egawa et al., 2015), com mecanismos regulatórios de tropismo epitelial que justificam as características clínicas das infecções que provocam, bem como os sítios mais acometidos (Egawa et al., 2015).

Entre os mais de 220 genótipos de HPV, existem subtipos classificados como baixo risco e alto risco, de acordo com o potencial oncogênico de cada um (Doorbar et al., 2015).

Os subtipos de HPV de baixo prevalentes nas infecções orais benignas são HPV 2, 4, 6, 11, 13 e 32 (Betz, 2019); das quais podemos citar a verruga vulgar associada aos subtipos 2 e 4; o papiloma escamoso, provocado pelos subtipos 6 e 11; o condiloma acuminado também associado aos subtipos 6 e 11 (podendo também ser encontrado subtipos de alto risco como o 16 e 18 em algumas lesões); e a hiperplasia epitelial multifocal, mais comum em crianças nativas da América Latina e associada aos subtipos 13 e 32 (Carlos e Sedano, 1994; Betz, 2019).

Todas as infecções citadas possuem algumas características clínicas em comum, como a característica marcante das superfícies exofíticas, verrucosas,

digitiformes ou em formato de mórula e a coloração variando de rósea a esbranquiçada (Betz, 2019). As verrugas vulgares geralmente se manifestam na pele, em especial ao redor das unhas dos dedos das mãos (Pringle, 2014), e as manifestações intraorais são consideradas raras, sendo a principal forma de contágio, muito comum entre crianças, a autoinoculação, quando morde ou suga seu polegar também acometido por lesão, dessa forma os principais sítios intraorais são palato e lábio (Eversole et al., 1987). São lesões sésseis, de coloração rósea ou esbranquiçada, menores do que 1 cm, com superfície verrugosa (Betz, 2019).

Enquanto as verrugas vulgares são incomuns na cavidade oral (Betz, 2019), os papilomas escamosos são considerados as lesões orais epiteliais benignas mais comuns em crianças e adultos (Syrjänen, 2003). O papiloma escamoso costuma acometer com mais frequência palato e língua (Frigerio et al., 2015), e se caracteriza por projeções exofíticas em sua superfície de formato digitiforme, são pediculados, menores ou iguais a 5 milímetros, de coloração branca ou rosada (Abbey et al., 1980). Portanto, enquanto as verrugas vulgares são sésseis e a principal diferença entre a verruga vulgar e o papiloma escamoso é o fato das verrugas serem sésseis e apresentarem algumas escavações em sua superfície, e os papilomas são geralmente pediculados e com formato mais exofítico (Betz, 2019).

O condiloma acuminado é uma infecção mais comum no trato anogenital, e incomum nas mucosas orais que afeta principalmente adultos (Eversole et al., 1987). Em muitos casos, como proposto por Eversole et al., em 1987 e por Syrjänen em 2003, são comuns as lesões se apresentarem simultaneamente nos genitais e na cavidade oral, sugerindo uma via de transmissão sexual, no entanto, outras vias como o contato com objetos e superfícies contaminadas também são possíveis. Clinicamente são lesões que podem se apresentar isoladas ou conjugadas, sésseis, com superfície em formato de couve-flor, ou morulóide, coloração variando de rosado a branco e com predileção pela língua e lábio superior (Panici et al., 1992; Squires et al., 1999; Betz, 2019).

A hiperplasia epitelial multifocal, também conhecida por doença de Heck, é uma infecção benigna associada aos subtipos de HPV 13 e 32 com fator genético associado, uma herança autossômica recessiva (Premoli-De-Percoco et al., 1993), comum em crianças indígenas nativas da América Latina (Carlos e Sedano, 1994). Caracteriza-se por lesões múltiplas que variam de tamanho e podem acometer diversos sítios intraorais, sendo os mais comuns, mucosa labial, bucal e língua

(Archard et al., 1965; Said et al., 2013). As lesões podem se apresentar com uma conformação mais papulonodular, sendo estas planas e normocrômicas; ou papilomatosa (Carlos e Sedano, 1994), com superfícies brancas e irregulares (Said et al., 2013). Ambas podem variar de tamanho, mas não ultrapassam 1 cm e frequentemente coalescem, dando um aspecto de paralelepípedo à mucosa (Said et al., 2013; Pringle, 2014). Podem regredir espontaneamente e reaparecer (Syrjänen, 2018).

O tratamento das infecções orais benignas pelo HPV consiste na própria biópsia excisional, uma vez descartada qualquer hipótese clínica de malignidade (Betz, 2019). Algumas lesões podem até regredir espontaneamente sem qualquer intervenção, no entanto, a biópsia é mandatória para conclusão do diagnóstico (Betz, 2019) e diminuição da transmissibilidade do vírus (Pringle, 2014). Nos casos de verrugas vulgares, papilomas escamosos e condilomas acuminados, a biópsia excisional é curativa, com baixas chances de recidivas (Abbey et al., 1980; Pringle, 2014). Outros métodos como remoção utilizando laser de CO₂, eletrocautério e crioterapia não são recomendados, uma vez que tais procedimentos podem gerar artefatos na peça cirúrgica, prejudicando a análise histopatológica e consequentemente, o diagnóstico da lesão (Pringle, 2014).

É importante que o cirurgião dentista tenha conhecimento de que apesar da via de transmissão sexual ser uma possibilidade de contágio para as infecções orais por HPV, existem outras vias possíveis, o que pode gerar falhas nas comunicações e entregas de diagnósticos, em especial pela prevalência de lesões em crianças. Autores consideram o condiloma acuminado como uma infecção sexualmente transmissível, enquanto o papiloma escamoso, não (Betz, 2019). Uma vez que os subtipos de HPV 6 e 11 podem ser transmitidos sexualmente, a manifestação clínica de infecções por eles provocadas pode gerar conflitos e preocupações (Mammas et al., 2009). O tema ainda é complexo, sendo primordial que o dentista detenha conhecimento das apresentações clínicas das lesões, da etiopatogenicidade de cada infecção, e possua um bom julgamento profissional da situação para construir uma conduta assertiva através da avaliação clínica criteriosa e da atenção à anamnese (Betz, 2019).

O curso persistente das infecções benignas provocadas pelo HPV e seu potencial em driblar o sistema de imunológico do hospedeiro, colaboram para a manifestação da oncogenicidade do vírus (Warnakulasuriya e Greenspan, 2020).

O primeiro relato na literatura científica sobre a associação de subtipos de alto risco de HPV com o desenvolvimento de um grupo particular de carcinomas espinocelulares de orofaringe data de 1983 de autoria de Syrjänen, et al, enquanto o envolvimento do vírus em neoplasias malignas de cérvix uterino já havia sido estabelecido. Desde então, a comunidade científica tem voltado sua atenção para compreender a etiopatogenicidade desse vírus, com a finalidade de evoluir no tratamento e prevenção do câncer de orofaringe (Louredo et al., 2022).

Frente ao aumento de casos de tumores malignos de cabeça e pescoço, de acordo com a estimativa mundial prevista pelo GLOBOCAN em 2020 de 476.125 novos casos, e 225.900 mortes (Sung et al., 2021), e a ascensão da variante de carcinomas espinocelulares de orofaringe HPV positivos (Sturgis e Cinciripini, 2007) é mandatário voltarmos nossa atenção a esse grupo de indivíduos acometidos por essa neoplasia maligna que possui características particulares que implica em prognósticos distintos dos já estabelecidos tradicionalmente para os tumores de cabeça e pescoço associados estritamente ao tabaco e ao álcool (Syrjänen et al., 2017; Tanaka e Alawi, 2018).

Os principais subtipos de HPV de alto risco associados ao desenvolvimento do CEC de orofaringe HPV positivo são, HPV 16, responsável por 90% dos casos (Saraiya et al., 2015), HPV 33, HPV 35, e HPV 18, em ordem decrescente de prevalência respectivamente (Saraiya et al., 2015; Castellsagué et al., 2016).

O perfil de pacientes acometidos por essa variante de CEC de orofaringe é composto predominantemente por homens, entre 50 a 56 anos, não alcoolistas e não tabagistas (Chaturvedi et al., 2008; Schroeder et al., 2020); um perfil distinto daquele tradicionalmente associado aos casos de CEC de orofaringe e de boca, composto por homens, entre a sexta e sétima décadas de vida, alcoolistas e tabagistas (El-Naggar et al., 2017).

Os principais locais acometidos pelos CECs de orofaringe HPV positivos são as regiões das tonsilas palatinas e linguais, assim como a base da língua (Braakhuis et al., 2009; Carlander et al., 2017). Esse dado pode ser explicado justamente pelas características particulares da biologia da infecção pelo HPV, que apesar do tropismo epitelial, não consegue transpor os estratos mais superficiais e queratinizados do epitélio (Doorbar et al., 2012), sendo necessária a presença de microtraumas, injúrias ou descontinuidades que exponham as células da camada basal, alvos da infecção. Assim, o epitélio fino das criptas amigdalianas bem como as

próprias descontinuidades que fazem parte desse sítio anatômico presente nas tonsilas deve favorecer a entrada das partículas virais, o que não acontece em regiões de mucosa oral mais queratinizadas, justificando dessa forma a predileção pelo epitélio linfático da orofaringe (Howard e Chung, 2012; Berman e Schiller, 2017; Roberts et al., 2019).

Por apresentar etiologia e características morfológicas distintas dos CEC de orofaringe associados ao álcool e ao tabaco, as manifestações clínicas dos CEC HPV positivos também são particulares. No geral, não são detectadas lesões intraorais precursoras do tumor e o paciente é diagnosticado em estágios mais avançados da doença, por meio da detecção de massas cervicais, muitas vezes correspondentes a metástases (Okami, 2016; Amin et al., 2017; Louredo et al., 2022).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o CEC de orofaringe HPV positivo exibe uma morfologia não queratinizante distinta da morfologia dos CEC associado ao álcool e tabaco (El-Naggar et al., 2017). Essas associações de fatores podem colaborar para justificar a tendência que os pacientes acometidos por essa neoplasia maligna relacionada ao HPV possuam com frequência um prognóstico melhor e uma sobrevida maior (90%), do que aqueles com CEC queratinizantes tradicionais (Fakhry et al., 2008; Ang et al., 2010; Warnakulasuriya e Greenspan, 2020). Outra explicação para essa resposta positiva pode se relacionar ao fato desses tumores serem mais sensíveis à radioterapia e à quimioterapia (Cleary et al., 2016) e menos propensos a desenvolverem metástases a distância (Beitler et al., 2019). Uma vez que os pacientes acometidos por essa variante associada ao HPV são no geral mais jovens, e com menos comorbidades do que aqueles tabagistas e alcoolistas, é provável que esses fatores demográficos e epidemiológicos também influenciem na melhor resposta ao tratamento (Warnakulasuriya e Greenspan, 2020).

O tratamento de primeira escolha ainda divide opiniões no meio científico, mas no geral, são terapêuticas multimodais, com protocolos de quimio e radioterapia (Curado et al., 2016; Schroeder et al., 2020; Kowalski et al., 2020; Warnakulasuriya e Greenspan, 2020; Tsai et al., 2021). As toxicidades agudas e tardias ao tratamento radioterápico são por vezes limitantes na qualidade de vida dos pacientes, como por exemplo disfagia, trismo, hipossalivação, osteorradionecrose, xerostomia (Trotti et al., 2007; Machtay et al., 2008). Sendo assim, pensando na melhor resposta obtida à terapêutica empregada e visando o bem estar do paciente, a comunidade médica tem estudado protocolos de desintensificação da quimioterapia e da radioterapia, mas são

até o momento inconclusivos e estão em fase experimental (Warnakulasuriya e Greenspan, 2020).

Dessa forma, uma vez que a associação ao HPV pode alterar o curso do tratamento e a sobrevida dos pacientes, tornou-se mandatório classificá-los como entidades distintas dos CECs de orofaringe associados ao tabaco e ao álcool, o que foi realizado pela OMS na edição de 2017 da classificação dos tumores de cabeça e pescoço (El-Naggar et al., 2017).

Assim, a ASCO publicou em 2018 um protocolo baseado em evidência científica e endossado pelo Colégio Americano de Patologistas (Lewis et al., 2018), que orienta os critérios para testagem do HPV nos tumores de cabeça e pescoço, sendo mandatória para os novos casos de carcinomas espinocelulares de orofaringe. A testagem pode ser realizada através da reação imunoistoquímica com a proteína p16, ou de testes mais específicos como a hibridização *in situ* e o PCR (Lewis et al., 2018).

A principal via de transmissão do HPV para a cavidade oral é a prática de sexo oral com um parceiro(a) infectado(a) (Kreimer et al., 2020). Existem algumas evidências (Kreimer et al., 2020) que apontam para um maior risco de contaminação durante a prática de sexo oral em mulheres, motivada pela maior concentração de partículas virais no epitélio fino da mucosa vaginal, quando comparada a pele espessa que reveste o pênis (Gillison et al., 2015). Outros estudos apontam que quanto maior o número de parceiros sexuais na prática do sexo oral, maiores as chances de infecção pelo HPV (Gillison et al., 2012).

Assim, o aumento da prática de sexo oral nas últimas décadas foi acompanhado pelo aumento do número de incidência de infecções por HPV, a ponto de se tornar a infecção sexualmente transmitida (IST) mais comum nos Estados Unidos (Berman e Schiller, 2017; Louredo et al., 2022), o que pode indicar uma mudança no comportamento sexual da população, sugerindo inclusive falhas na utilização de métodos de prevenção contra ISTs, como o uso de preservativos, inclusive durante o sexo oral.

Ao contrário do que ocorre com o câncer de cérvix uterino, não existem exames preconizados para detecção precoce (estratégias de prevenção secundárias) do CEC de orofaringe HPV positivo. Sendo assim, a melhor estratégia para combater esse tumor maligno consiste na vacinação da população (prevenção primária), preferencialmente na infância, antes do primeiro contato sexual (Berman e Schiller,

2017; Louredo et al., 2022).

A OMS recomenda desde 2009 a introdução das vacinas contra HPV nos programas nacionais de imunização para crianças e jovens dos 9 aos 14 anos (OMS,2009). Atualmente existem dois tipos de vacinas, uma é específica para os subtipos 16 e 18 e é chamada de bivalente, enquanto a outra, conhecida por quadrivalente, atua contra os subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (OMS, 2017).

No cenário nacional, o programa de vacinação conta com a vacina quadrivalente, e engloba meninos e meninas dos 9 aos 14 anos, além de pacientes imunocomprometidos dos 9 aos 45 anos (GOV, 2022).

Os programas de vacinação se mostraram efetivos na redução dos índices de infecção por HPV ao redor do mundo (Patel et al., 2018; Markowitz et al., 2020), inclusive no Brasil (Wendland et al., 2021). Apesar dos resultados de sucesso, ainda restam barreiras a serem transpostas, como revela o estudo de Guadiana et al., em 2021, realizado no Estados Unidos, onde profissionais revelaram se sentirem desconfortáveis em abordar o assunto HPV com seus pacientes.

No Brasil, o estudo conduzido por Mendes Lobão et al., de 2018 por meio de questionários com pais de crianças em sete grandes cidades brasileiras elucidou resultados interessantes para entendermos as lacunas que nos impede de avançar com o programa de imunização.

De acordo com o trabalho (Mendes Lobão et al., 2018), o índice de aceitação da vacina pelos pais para imunização de seus filhos e filhas com 18 anos ou menos foi alto (86% e 92%). Ainda assim, a pesquisa revelou que os principais motivos para não aderir à vacinação envolviam, medo de efeitos colaterais indesejados, e no caso de pais que aceitaram vacinar suas filhas, mas não seus filhos, a principal justificativa apresentada foi o fato de pensarem não ser uma vacina recomendada para meninos. Apesar do alto índice de pais que aceitariam vacinar seus filhos conforme mostra o estudo, poucos (10%) citaram a prevenção do câncer como razão para a vacinação (Mendes Lobão et al., 2018).

É possível observar com os resultados apresentados por Mendes Lobão et al., que muitos pais carecem de informações claras sobre a importância da vacinação contra o HPV como estratégia de prevenção para câncer, seja de cérvix uterino, ou de orofaringe. Além disso, o fato de a vacina ser imprescindível aos indivíduos do sexo masculino também não pareceu estar bem estabelecido para o grupo estudado.

Uma vez que a vacina é altamente recomendada a crianças e

adolescentes, do sexo feminino e masculino, antes do início das atividades sexuais, para prevenção de infecções benignas e neoplasias malignas provocadas pelo HPV, e os cirurgiões-dentistas são profissionais da saúde que costumam manter um bom fluxo de atendimentos periódicos a indivíduos dessa faixa etária, seja atuando como clínicos gerais, ou mais especificamente como odontopediatras e ortodontistas, nós podemos contribuir para a prevenção dessas doenças a partir do momento que nos preparamos para o diálogo com os pais e responsáveis pelos pacientes.

Através da informação e orientação pautadas no conhecimento científico podemos esclarecer dúvidas e contribuir para a quebra do estigma que circunda o tema, por se tratar de uma infecção sexualmente transmissível.

Nesse sentido, é necessário desenvolver estudos que busquem avaliar o nível de conhecimento dos cirurgiões-dentistas sobre o papel do HPV como fator etiológico para CEC de orofaringe e a importância da vacinação como estratégia de prevenção primária.

5 CONCLUSÃO

Através da presente revisão narrativa da literatura foi possível observar que o papilomavírus humano é o agente etiológico de infecções orais benignas persistentes e de carcinomas espinocelulares não queratinizantes de orofaringe, sendo o comportamento sexual, especificamente a prática de sexo oral, a principal via de transmissão dessa neoplasia maligna em ascensão que se distingue dos tumores tradicionalmente associados ao tabaco e ao álcool.

Além disso, por meio desse trabalho, foi discutido o papel das políticas públicas nacionais de vacinação contra o HPV como estratégias de prevenção primária para câncer de orofaringe. Sendo o cirurgião-dentista um promotor de saúde, é fundamental nossa participação na ampliação do alcance das políticas de vacinação. Assim, esta revisão narrativa ofereceu informações para auxiliar a compreensão da etiopatogenicidade das infecções provocadas pelo HPV e seu papel como agente etiológico para câncer de orofaringe, colaborando na construção de nosso diálogo enquanto profissionais com a população e gestores de saúde.

REFERÊNCIAS

Abbey LM, Page DG, Sawyer DR. The clinical and histopathologic features of a series of 464 oral squamous cell papillomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1980 May;49(5):419-28. doi: 10.1016/0030-4220(80)90286-8.

Ährlund-Richter A, Cheng L, Hu YOO, Svensson M, Pennhag AAL, Ursu RG, et al. Changes in Cervical Human Papillomavirus (HPV) Prevalence at a Youth Clinic in Stockholm, Sweden, a Decade After the Introduction of the HPV Vaccine. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Mar 20;9:59. doi: 10.3389/fcimb.2019.00059.

Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD. Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Mar;48(3):385-93. doi: 10.1067/mjd.2003.184.

Amin M, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017

Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 1;363(1):24-35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217.

Archard, H. O., Heck, J. W., & Stanley, H. R. (1965). *Focal epithelial hyperplasia: An unusual oral mucosal lesion found in Indian children.* *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 20(2), 201–212. doi:10.1016/0030-4220(65)90192-1

Beitler JJ, Switchenko JM, Dignam JJ, McDonald MW, Saba NF, Shin DM, et al. Smoking, age, nodal disease, T stage, p16 status, and risk of distant metastases in patients with squamous cell cancer of the oropharynx. *Cancer.* 2019 Mar 1;125(5):704-711. doi: 10.1002/cncr.31820.

Bennett LK, Hinshaw M. Heck's disease: diagnosis and susceptibility. *Pediatr Dermatol.* 2009 Jan-Feb;26(1):87-9. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00830.x.

Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*. 2017 Jun 15;123(12):2219-2229. doi: 10.1002/cncr.30588.

Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010 May 25;401(1):70-9. doi: 10.1016/j.virol.2010.02.002.

Betz SJ. HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review. *Head Neck Pathol*. 2019 Mar;13(1):80-90. doi: 10.1007/s12105-019-01003-7.

Bonnez W. Papillomavirus. In: Richman RD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical virology*. 3rd edition. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2009. p. 603–44.

Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of Infectious diseases*. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2035–49.

Bouwes Bavinck JN, Neale RE, Abeni D, Euvrard S, Green AC, Harwood CA, et al. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2010 Dec 1;70(23):9777-86. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0352.

Braakhuis BJ, Visser O, Leemans CR. Oral and oropharyngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2006: Increasing incidence, but not in young adults. *Oral Oncol*. 2009 Sep;45(9):e85-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.03.010.

Bravo IG, de Sanjosé S, Gottschling M. The clinical importance of understanding the evolution of papillomaviruses. *Trends Microbiol*. 2010 Oct;18(10):432-8. doi: 10.1016/j.tim.2010.07.008.

Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV

immunization coverage 2010-2019. *Prev Med.* 2021 Mar;144:106399. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106399.

Bzhalava D, Mühr LS, Lagheden C, Ekström J, Forslund O, Dillner J, et al. Deep sequencing extends the diversity of human papillomaviruses in human skin. *Sci Rep.* 2014 Jul 24;4:5807. doi: 10.1038/srep05807.

Cachay ER, Mathews WC. Use of human papillomavirus vaccine in HIV-infected men for the prevention of anal dysplasia and cancer. *AIDS Rev.* 2014 Apr-Jun;16(2):90-100.

Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 May 5;11:731-8. doi: 10.2147/TCRM.S81825.

Carlander AF, Grønhøj Larsen C, Jensen DH, Garnæs E, Kiss K, Andersen L, et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014. *Eur J Cancer.* 2017 Jan;70:75-82. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.015.

Carlos R, Sedano HO. Multifocal papilloma virus epithelial hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Jun;77(6):631-5. doi: 10.1016/0030-4220(94)90325-5.

Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Jan 28;108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases and oral sex. division of STD prevention, National center for HIV/AIDS, viral hepatitis, STD, and TB Prevention. [acesso 2022 Dezembro 01]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/healthcomm/stdfact-stdriskandoralsex.htm>

Chang ET, Liu Z, Hildesheim A, Liu Q, Cai Y, Zhang Z, et al. Active and Passive Smoking and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma: A Population-Based Case-Control

Study in Southern China. *Am J Epidemiol*. 2017 Jun 15;185(12):1272-1280. doi: 10.1093/aje/kwx018.

Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 20;31(36):4550-9. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870.

Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):612-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1713.

Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4294-301. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596.

Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, et al. NHANES 2009-2012 Findings: Association of Sexual Behaviors with Higher Prevalence of Oral Oncogenic Human Papillomavirus Infections in U.S. Men. *Cancer Res*. 2015 Jun 15;75(12):2468-77. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2843.

Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, et al. NHANES 2009-2012 Findings: Association of Sexual Behaviors with Higher Prevalence of Oral Oncogenic Human Papillomavirus Infections in U.S. Men. *Cancer Res*. 2015 Jun 15;75(12):2468-77. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2843.

Chuang TY. Condylomata acuminata (genital warts). An epidemiologic view. *J Am Acad Dermatol*. 1987 Feb;16(2 Pt 1):376-84. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70053-x.

Cleary C, Leeman JE, Higginson DS, Katabi N, Sherman E, Morris L, et al. Biological Features of Human Papillomavirus-related Head and Neck Cancers Contributing to Improved Response. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 Jul;28(7):467-74. doi: 10.1016/j.clon.2016.03.001.

Combata AL, Touzé A, Bousarghin L, Sizaret PY, Muñoz N, Coursaget P. Gene transfer using human papillomavirus pseudovirions varies according to virus genotype and

requires cell surface heparan sulfate. *FEMS Microbiol Lett.* 2001 Oct 16;204(1):183-8. doi: 10.1111/j.1574-6968.2001.tb10883.

Curado MP, Johnson NW, Kerr AR, et al. Oral and oropharynx cancer in South America: Incidence, mortality trends and gaps in public databases as presented to the Global Oral Cancer Forum. *Translational Research in Oral Oncology.* 2016;1. doi:10.1177/2057178X16653761

Dahlstrom KR, Bell D, Hanby D, Li G, Wang LE, Wei Q, et al. Socioeconomic characteristics of patients with oropharyngeal carcinoma according to tumor HPV status, patient smoking status, and sexual behavior. *Oral Oncol.* 2015 Sep;51(9):832-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.06.005.

De Cicco R, de Melo Menezes R, Nicolau UR, Pinto CAL, Villa LL, Kowalski LP. Impact of human papillomavirus status on survival and recurrence in a geographic region with a low prevalence of HPV-related cancer: A retrospective cohort study. *Head Neck.* 2020 Jan;42(1):93-102. doi: 10.1002/hed.25985.

de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017 Aug 15;141(4):664-670. doi: 10.1002/ijc.30716.

de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004 Jun 20;324(1):17-27. doi: 10.1016/j.virol.2004.03.033.

de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology.* 2013 Oct;445(1-2):2-10. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.023.

De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009 Apr 1;124(7):1626-36. doi: 10.1002/ijc.24116.

Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2015 Mar;25 Suppl 1(Suppl Suppl 1):2-23. doi: 10.1002/rmv.1822.

Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.

Drake VE, Fakhry C, Windon MJ, Stewart CM, Akst L, Hillel A, et al. Timing, number, and type of sexual partners associated with risk of oropharyngeal cancer. *Cancer*. 2021 Apr 1;127(7):1029-1038. doi: 10.1002/cncr.33346.

Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019 Aug 10;394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.

D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis*. 2009 May 1;199(9):1263-9. doi: 10.1086/597755.

D'Souza G, Fakhry C, Sugar EA, Seaberg EC, Weber K, Minkoff HL, et al. Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. *Int J Cancer*. 2007 Jul 1;121(1):143-50. doi: 10.1002/ijc.22667.

D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1944-56. doi: 10.1056/NEJMoa065497.

D'Souza G, Wentz A, Kluz N, Zhang Y, Sugar E, Youngfellow RM, et al. Sex Differences in Risk Factors and Natural History of Oral Human Papillomavirus Infection. *J Infect Dis*. 2016 Jun 15;213(12):1893-6. doi: 10.1093/infdis/jiw063.

Egawa K, Egawa N, Honda Y. Human papillomavirus-associated plantar epidermoid

cyst related to epidermoid metaplasia of the eccrine duct epithelium: a combined histological, immunohistochemical, DNA-DNA in situ hybridization and three-dimensional reconstruction analysis. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):961-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06562.x.

Egawa K, Honda Y, Inaba Y, Kojo Y, Ono T, de Villiers EM. Multiple plantar epidermoid cysts harboring carcinoembryonic antigen and human papillomavirus DNA sequences. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Mar;30(3):494-6. doi: 10.1016/s0190-9622(08)81950-0.

Egawa K, Honda Y, Inaba Y, Ono T. Pigmented viral warts: a clinical and histopathological study including human papillomavirus typing. *Br J Dermatol*. 1998 Mar;138(3):381-9. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02112.x.

Egawa K, Inaba Y, Yoshimura K, Ono T. Varied clinical morphology of HPV-1-induced warts, depending on anatomical factors. *Br J Dermatol*. 1993 Mar;128(3):271-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb00170.

Egawa K, Kitasato H, Honda Y, Kawai S, Mizushima Y, Ono T. Human papillomavirus 57 identified in a plantar epidermoid cyst. *Br J Dermatol*. 1998 Mar;138(3):510-4. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02135.x.

Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 2015 Jul 16;7(7):3863-90. doi: 10.3390/v7072802.

El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. International Agency for Research on Cancer; Lyon: International agency for research on cancer. 2017.

Esmeili T, Lozada-Nur F, Epstein J. Common benign oral soft tissue masses. *Dent Clin North Am*. 2005 Jan;49(1):223-40, x. doi: 10.1016/j.cden.2004.07.001.

Eversole LR, Laipis PJ, Green TL. Human papillomavirus type 2 DNA in oral and labial verruca vulgaris. *J Cutan Pathol*. 1987 Dec;14(6):319-25. doi: 10.1111/j.1600-0560.1987.tb01531.x.

Eversole LR, Laipis PJ, Merrell P, Choi E. Demonstration of human papillomavirus DNA in oral condyloma acuminatum. *J Oral Pathol.* 1987 May;16(5):266-72. doi: 10.1111/j.1600-0714.1987.tb01491.x.

Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, Jordan RC, Rischin D, Sturgis EM, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline. *J Clin Oncol.* 2018 Nov 1;36(31):3152-3161. doi: 10.1200/JCO.18.00684.

Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Feb 20;100(4):261-9. doi: 10.1093/jnci/djn011.

Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, Rosenthal D, El-Naggar A, Garden AS, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014 Oct 20;32(30):3365-73. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1937.

Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021 Dec 4;398(10316):2084-2092. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.

Forslund O, Iftner T, Andersson K, Lindelof B, Hradil E, Nordin P, et al. Cutaneous human papillomaviruses found in sun-exposed skin: Beta-papillomavirus species 2 predominates in squamous cell carcinoma. *J Infect Dis.* 2007 Sep 15;196(6):876-83. doi: 10.1086/521031.

Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, Araujo Neto CA, Zanetti G, Hochegger B, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med.* 2017 May;126:116-121. doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.030.

Frigerio M, Martinelli-Kläy CP, Lombardi T. Clinical, histopathological and

immunohistochemical study of oral squamous papillomas. *Acta Odontol Scand.* 2015;73(7):508-15. doi: 10.3109/00016357.2014.996186.

Fu TC, Hughes JP, Feng Q, Hulbert A, Hawes SE, Xi LF, et al. Epidemiology of Human Papillomavirus Detected in the Oral Cavity and Fingernails of Mid-Adult Women. *Sex Transm Dis.* 2015 Dec;42(12):677-85. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000362.

Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014 Dec;34(6):375-81.

García-Corona C, Vega-Memije E, Mosqueda-Taylor A, Yamamoto-Furusho JK, Rodríguez-Carreón AA, Ruiz-Morales JA, et al. Association of HLA-DR4 (DRB1*0404) with human papillomavirus infection in patients with focal epithelial hyperplasia. *Arch Dermatol.* 2004 Oct;140(10):1227-31. doi: 10.1001/archderm.140.10.1227.

Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA.* 2012 Feb 15;307(7):693-703. doi: 10.1001/jama.2012.101.

Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 10;33(29):3235-42. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6995.

Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol.* 2001 Feb;75(3):1565-70. doi: 10.1128/JVI.75.3.1565-1570.2001.

Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Goodman MT, Sudenga SL, et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer.* 2015 Jun 15;136(12):2752-60. doi: 10.1002/ijc.29082.

Gomez A, Calle C, Arcila G, Pindborg JJ. Focal epithelial hyperplasia in a half-breed family of Colombians. *J Am Dent Assoc.* 1969 Sep;79(3):663-7. doi: 10.14219/jada.archive.1969.0328.

Governo Federal. Ministério da Saúde. Brasil. [acesso 2022 Dezembro 01]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv>

Graham SV. Human papillomavirus: gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies. *Future Microbiol.* 2010 Oct;5(10):1493-506. doi: 10.2217/fmb.10.107.

Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond).* 2017 Aug 10;131(17):2201-2221. doi: 10.1042/CS20160786.

Guadiana D, Kavanagh NM, Squarize CH. Oral health care professionals recommending and administering the HPV vaccine: Understanding the strengths and assessing the barriers. *PLoS One.* 2021 Mar 4;16(3):e0248047. doi: 10.1371/journal.pone.0248047.

Haegglblom L, Attoff T, Yu J, Holzhauser S, Vlastos A, Mirzae L, et al. Changes in incidence and prevalence of human papillomavirus in tonsillar and base of tongue cancer during 2000-2016 in the Stockholm region and Sweden. *Head Neck.* 2019 Jun;41(6):1583-1590. doi: 10.1002/hed.25585.

Haegglblom L, Ramqvist T, Tommasino M, Dalianis T, Näsman A. Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. *Papillomavirus Res.* 2017 Dec;4:1-11. doi: 10.1016/j.pvr.2017.05.002.

Hagiwara K, Uezato H, Arakaki H, Nonaka S, Nonaka K, Nonaka H, et al. A genotype distribution of human papillomaviruses detected by polymerase chain reaction and direct sequencing analysis in a large sample of common warts in Japan. *J Med Virol.* 2005 Sep;77(1):107-12. doi:0.1002/jmv.20421.

Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):541-50. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347.

Herbst LH, Lenz J, Van Doorslaer K, Chen Z, Stacy BA, Wellehan JF Jr, et al . Genomic characterization of two novel reptilian papillomaviruses, *Chelonia mydas* papillomavirus 1 and *Caretta caretta* papillomavirus 1. *Virology.* 2009 Jan 5;383(1):131-5. doi: 10.1016/j.virol.2008.09.022.

Houlihan CF, Baisley K, Bravo IG, Pavón MA, Chungalucha J, Kapiga S, et al. Human papillomavirus DNA detected in fingertip, oral and bathroom samples from unvaccinated adolescent girls in Tanzania. *Sex Transm Infect.* 2019 Aug;95(5):374-379. doi: 10.1136/sextrans-2018-053756.

Howard JD, Chung CH. Biology of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2012 Jul;22(3):187-93. doi: 10.1016/j.semradonc.2012.03.002.

Huang S, Wu JH, Lewis DJ, Rady PL, Tyring SK. A novel approach to the classification of epidermodysplasia verruciformis. *Int J Dermatol.* 2018 Nov;57(11):1344-1350. doi: 10.1111/ijd.14196.

Instituto Nacional de Câncer. Brasil: INCA [acesso 2022 Novembro 28]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>

Jabłońska S, Majewski S, Obalek S, Orth G. Cutaneous warts. *Clin Dermatol.* 1997 May-Jun;15(3):309-19. doi: 10.1016/s0738-081x(96)00170-8.

Johnson KM, Kines RC, Roberts JN, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus. *J Virol.* 2009 Mar;83(5):2067-74. doi: 10.1128/JVI.02190-08.

Joyce JG, Tung JS, Przysiecki CT, Cook JC, Lehman ED, Sands JA, et al. The L1 major capsid protein of human papillomavirus type 11 recombinant virus-like particles interacts with heparin and cell-surface glycosaminoglycans on human keratinocytes. *J Biol Chem*. 1999 Feb 26;274(9):5810-22. doi: 10.1074/jbc.274.9.5810.

Kaka AS, Kumar B, Kumar P, Wakely PE Jr, Kirsch CM, Old MO, et al. Highly aggressive human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: clinical, radiologic, and pathologic characteristics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Sep;116(3):327-35. doi: 10.1016/j.oooo.2013.04.011.

Kawakita D, Matsuo K. Alcohol and head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Sep;36(3):425-434. doi: 10.1007/s10555-017-9690-0.

Keefe M, al-Ghamdi A, Coggon D, Maitland NJ, Egger P, Keefe CJ, et al. Cutaneous warts in butchers. *Br J Dermatol*. 1994 Jan;130(1):9-14. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb06874.x.

Kines RC, Thompson CD, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 1;106(48):20458-63. doi: 10.1073/pnas.0908502106.

Kocjan BJ, Bzhalava D, Forslund O, Dillner J, Poljak M. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Sep;21(9):808-16. doi: 10.1016/j.cmi.2015.05.011.

Kowalski LP, Oliveira MM, Lopez RVM, Silva DRME, Ikeda MK, Curado MP. Survival trends of patients with oral and oropharyngeal cancer treated at a cancer center in São Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Apr 6;75:e1507. doi: 10.6061/clinics/2020/e1507.

Kreimer AR, Chaturvedi AK, Alemany L, Anantharaman D, Bray F, Carrington M, et al. Summary from an international cancer seminar focused on human papillomavirus (HPV)-positive oropharynx cancer, convened by scientists at IARC and NCI. *Oral Oncol*. 2020 Sep;108:104736. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104736.

Kui LL, Xiu HZ, Ning LY. Condyloma acuminatum and human papilloma virus infection in the oral mucosa of children. *Pediatr Dent*. 2003 Mar-Apr;25(2):149-53.

Lam EW, Chan JY, Chan AB, Ng CS, Lo ST, Lam VS, et al. Prevalence, Clinicopathological Characteristics, and Outcome of Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer in Southern Chinese Patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jan;25(1):165-73. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0869.

Lange CE, Favrot C, Ackermann M, Gull J, Vetsch E, Tobler K. Novel snake papillomavirus does not cluster with other non-mammalian papillomaviruses. *Virology*. 2011 Sep 12;8:436. doi: 10.1186/1743-422X-8-436.

Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA, Chernock RD, Colasacco C, Lacchetti C, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 May;142(5):559-597. doi: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.

López-Bueno A, Mavian C, Labella AM, Castro D, Borrego JJ, Alcami A, et al. Concurrence of Iridovirus, Polyomavirus, and a Unique Member of a New Group of Fish Papillomaviruses in Lymphocystis Disease-Affected Gilthead Sea Bream. *J Virol*. 2016 Sep 12;90(19):8768-79. doi: 10.1128/JVI.01369-16.

Louredo BVR, Prado-Ribeiro AC, Brandão TB, Epstein JB, Migliorati CA, Piña AR, et al. State-of-the-science concepts of HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma: a comprehensive review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022 Aug;134(2):190-205. doi: 10.1016/j.oooo.2022.03.016.

Louvanto K, Sarkola M, Rintala M, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Breast Milk Is a Potential Vehicle for Human Papillomavirus Transmission to Oral Mucosa of the Spouse. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jul;36(7):627-630. doi: 10.1097/INF.0000000000001546.

Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally

advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3582-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8841.

Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol*. 1997 May;36(5 Pt 1):659-85; quiz 686-8. doi: 10.1016/s0190-9622(97)80315-5.

Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2009 Mar;168(3):267-73. doi: 10.1007/s00431-008-0882-z.

Markowitz LE, Naleway AL, Klein NP, Lewis RM, Crane B, Querec TD, et al. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness Against HPV Infection: Evaluation of One, Two, and Three Doses. *J Infect Dis*. 2020 Mar 2;221(6):910-918. doi: 10.1093/infdis/jiz555.

Mendes Lobão W, Duarte FG, Burns JD, de Souza Teles Santos CA, Chagas de Almeida MC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PLoS One*. 2018 Nov 12;13(11):e0206726. doi: 10.1371/journal.pone.0206726.

Merckx M, Liesbeth WV, Arbyn M, Meys J, Weyers S, Temmerman M, et al. Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013 May;22(3):277-85. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3283592c46.

Mistry N, Wibom C, Evander M. Cutaneous and mucosal human papillomaviruses differ in net surface charge, potential impact on tropism. *Virol J*. 2008 Oct 14;5:118. doi: 10.1186/1743-422X-5-118.

Mix JM, Van Dyne EA, Saraiya M, Hallowell BD, Thomas CC. Assessing Impact of HPV Vaccination on Cervical Cancer Incidence among Women Aged 15-29 Years in the United States, 1999-2017: An Ecologic Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Jan;30(1):30-37. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0846.

Molony P, Werner R, Martin C, Callanan D, Nauta I, Heideman D, et al. The role of tumour morphology in assigning HPV status in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2020 Jun;105:104670. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104670.

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6;348(6):518-27. doi: 10.1056/NEJMoa021641.

National Cancer Institute. EUA: NCI. [acesso 2022 Novembro 28]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>

Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1319-31. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70471-1.

Okami K. Clinical features and treatment strategy for HPV-related oropharyngeal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2016 Oct;21(5):827-835. doi: 10.1007/s10147-016-1009-6.

Panici PB, Scambia G, Perrone L, Battaglia F, Cattani P, Rabitti C, et al. Oral condyloma lesions in patients with extensive genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Aug;167(2):451-8. doi: 10.1016/s0002-9378(11)91428-8.

Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill.* 2018 Oct;23(41):1700737. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737.

PaVE: The papillomavirus episteme. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. National Institutes of Health. [acesso 2022 Agosto 11]. Disponível em: https://pave.niaid.nih.gov/search/search_database

Plasencia JM. Cutaneous warts: diagnosis and treatment. *Prim Care*. 2000 Jun;27(2):423-34. doi: 10.1016/s0095-4543(05)70204-9.

Premoli-De-Percoco G, Cisternas JP, Ramírez JL, Galindo I. Focal epithelial hyperplasia: human-papillomavirus-induced disease with a genetic predisposition in a Venezuelan family. *Hum Genet*. 1993 May;91(4):386-8. doi: 10.1007/BF00217363.

Pringle GA. The role of human papillomavirus in oral disease. *Dent Clin North Am*. 2014 Apr;58(2):385-99. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.008.

Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B, Montoya LS, Orth G, Favre M. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet*. 2002 Dec;32(4):579-81. doi: 10.1038/ng1044.

Rector A, Van Ranst M. Animal papillomaviruses. *Virology*. 2013 Oct;445(1-2):213-23. doi: 10.1016/j.virol.2013.05.007.

Reeves WC, Ruparelia SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Sep;129(9):976-82. doi: 10.1001/archotol.129.9.976.

Reichman RC. Human papillomavirus infections. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Lango DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th edition. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1056–8.

Roberts S, Evans D, Mehanna H, Parish JL. Modelling human papillomavirus biology in oropharyngeal keratinocytes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2019 May 27;374(1773):20180289. doi: 10.1098/rstb.2018.0289.

Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Viol J*. 2009 Jun 21;6:83. doi: 10.1186/1743-422X-6-83.

Rübben A, Kronen R, Schwetschenau B, Grussendorf-Conen EI. Common warts from immunocompetent patients show the same distribution of human papillomavirus types

as common warts from immunocompromised patients. *Br J Dermatol.* 1993 Mar;128(3):264-70. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb00169.x.

Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol.* 2001 Oct;159(4):1211-8. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62506-0.

S. Human papillomavirus infections and oral tumors. *Med Microbiol Immunol.* 2003 Aug;192(3):123-8. doi: 10.1007/s00430-002-0173-7.

Said AK, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Focal epithelial hyperplasia - an update. *J Oral Pathol Med.* 2013 Jul;42(6):435-42. doi: 10.1111/jop.12009.

Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Apr 29;107(6):djv086. doi: 10.1093/jnci/djv086.

Sarkola M, Rintala M, Grénman S, Syrjänen S. Human papillomavirus DNA detected in breast milk. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Jun;27(6):557-8. doi: 10.1097/INF.0b013e318169ef47.

Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol.* 2010 Jun;118(1 Suppl):S12-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.04.004.

Schnelle C, Whiteman DC, Porceddu SV, Panizza BJ, Antonsson A. Past sexual behaviors and risks of oropharyngeal squamous cell carcinoma: a case-case comparison. *Int J Cancer.* 2017 Mar 1;140(5):1027-1034. doi: 10.1002/ijc.30519.

Schroeder L, Pring M, Ingarfield K, Pawlita M, Leary SD, Thomas SJ, et al. HPV driven squamous cell head and neck cancer of unknown primary is likely to be HPV driven squamous cell oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2020 Aug; 107:104721. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104721.

Selinka HC, Giroglou T, Nowak T, Christensen ND, Sapp M. Further evidence that papillomavirus capsids exist in two distinct conformations. *J Virol.* 2003 Dec;77(24):12961-7. doi: 10.1128/jvi.77.24.12961-12967.2003.

Shafti-Keramat S, Handisurya A, Kriehuber E, Meneguzzi G, Slupetzky K, Kirnbauer R. Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses. *J Virol.* 2003 Dec;77(24):13125-35. doi: 10.1128/jvi.77.24.13125-13135.2003.

Shewale JB, Pickard RKL, Xiao W, Jiang B, Gillison ML. Independent association of marijuana use and poor oral hygiene with HPV-negative but not HPV-positive head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer.* 2021 Jun 15;127(12):2099-2110. doi: 10.1002/cncr.33440.

Squires J, Persaud DI, Simon P, Sinn DP. Oral condylomata in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999 Jun;153(6):651-4. doi: 10.1001/archpedi.153.6.651.

Sri JC, Dubina MI, Kao GF, Rady PL, Tyring SK, Gaspari AA. Generalized verrucosis: a review of the associated diseases, evaluation, and treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Feb;66(2):292-311. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.011.

Steinberg BM, Auburn KJ, Brandsma JL, Taichman LB. Tissue site-specific enhancer function of the upstream regulatory region of human papillomavirus type 11 in cultured keratinocytes. *J Virol.* 1989 Feb;63(2):957-60. doi: 10.1128/JVI.63.2.957-960.1989.

Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer.* 2007 Oct 1;110(7):1429-35. doi: 10.1002/cncr.22963.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Syrjänen SM, Lamberg MA. Immunohistochemical

demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. *Br J Oral Surg.* 1983 Jun;21(2):147-53. doi: 10.1016/0007-117x(83)90060-4.

Syrjänen S, Rautava J, Syrjänen K. HPV in Head and Neck Cancer-30 Years of History. *Recent Results Cancer Res.* 2017;206:3-25. doi: 10.1007/978-3-319-43580-0_1.

Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS.* 2010 Jun;118(6-7):494-509. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02620.x.

Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci.* 2018 Oct;126 Suppl 1(Suppl Suppl 1):49-66. doi: 10.1111/eos.12538.

Tanaka TI, Alawi F. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *Dent Clin North Am.* 2018 Jan;62(1):111-120. doi: 10.1016/j.cden.2017.08.008.

Trotti A, Pajak TF, Gwede CK, Paulus R, Cooper J, Forastiere A, et al. TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncol.* 2007 Jul;8(7):613-24. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70144-4.

Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S1-15. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.054.

Tsai MH, Cheng YJ, Pao TH, Hsueh WT, Chen HHW, Wu YH. Association of Primary Treatment Modality for Advanced-Stage Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma With Survival Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2021 Jun 1;4(6):e2112067. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12067.

Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses.* 2019 Oct 9;11(10):922. doi: 10.3390/v11100922.

Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D, Liou D, et al. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res.* 2017 Jan 4;45(D1):D499-D506. doi:10.1093/nar/gkw879.

Van Doorslaer K, Sidi AO, Zanier K, Rybin V, Deryckère F, Rector A, et al. Identification of unusual E6 and E7 proteins within avian papillomaviruses: cellular localization, biophysical characterization, and phylogenetic analysis. *J Virol.* 2009 Sep;83(17):8759-70. doi: 10.1128/JVI.01777-08.

Van Doorslaer K. Evolution of the papillomaviridae. *Virology.* 2013 Oct;445(1-2):11-20. doi: 10.1016/j.virol.2013.05.012.

Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012 Jun;45(3):671-94, viii-ix. doi: 10.1016/j.otc.2012.03.006.

Visalli G, Currò M, Facciola A, Riso R, Mondello P, Laganà P, et al. Prevalence of human papillomavirus in saliva of women with HPV genital lesions. *Infect Agent Cancer.* 2016 Aug 26;11(1):48. doi: 10.1186/s13027-016-0096-3.

Warnakulasuriya S, Greenspan JS. *Textbook of Oral Cancer: Prevention, Diagnosis and Management.* New York, NY, USA: Springer. 2020.

Weissenborn SJ, De Koning MN, Wieland U, Quint WG, Pfister HJ. Intrafamilial transmission and family-specific spectra of cutaneous betapapillomaviruses. *J Virol.* 2009 Jan;83(2):811-6. doi: 10.1128/JVI.01338-08.

Wendland EM, Kops NL, Bessel M, Comerlato J, Maranhão AGK, Souza FMA, et al. Effectiveness of a universal vaccination program with an HPV quadrivalent vaccine in young Brazilian women. *Vaccine.* 2021 Mar 26;39(13):1840-1845. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.040.

Whiteman DC, Wilson LF. The fractions of cancer attributable to modifiable factors: A global review. *Cancer Epidemiol.* 2016 Oct;44:203-221. doi: 10.1016/j.canep.2016.06.013.

Woelber L, Breuer J, Meyer T, Vettorazzi E, Prieske K, Bohlmann I, et al. Oral Human Papillomavirus in Women With High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2017 Jul;21(3):177-183. doi: 0.1097/LGT.0000000000000313.

World Health Organization. Electronic address: sageexecsec@who.int. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine*. 2017 Oct 13;35(43):5753-5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069.

World Health Organization. WHO position on HPV vaccines. *Vaccine*. 2009 Dec 9;27(52):7236-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.05.019.

Yoshida K, Furumoto H, Abe A, Kato T, Nishimura M, Kuwahara A, et al. The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk. *J Obstet Gynaecol*. 2011 Aug;31(6):503-6. doi: 10.3109/01443615.2011.570814. PMID: 21823849.

Zheng S, Adachi A, Shimizu M, Shibata SI, Yasue S, Sakakibara A, et al. Human papillomaviruses of the mucosal type are present in some cases of extragenital Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1243-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06643.x.

Zunt SL, Tomich CE. Oral condyloma acuminatum. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989 Jun;15(6):591-4. doi: 10.1111/j.1524-4725.1989.tb03596.x.

ANEXO 1 – Relatório de originalidade e prevenção de plágio

Monografia Jaqueline			
RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE			
9%	7%	6%	1%
ÍNDICE DE SEMELHANÇA	FONTES DA INTERNET	PUBLICAÇÕES	DOCUMENTOS DOS ALUNOS
FONTES PRIMÁRIAS			
1	repositorio.ufsc.br Fonte da Internet		1%
2	sucupira.capes.gov.br Fonte da Internet		1%
3	idoc.pub Fonte da Internet		1%
4	repositorio.ufmg.br Fonte da Internet		<1%
5	teses.usp.br Fonte da Internet		<1%
6	pesquisa.bvsalud.org Fonte da Internet		<1%
7	Marques, Ana Elizia Mascarenhas(Figueiredo, Paulo Tadeu de Souza and Guerra, Eliete Neves da Silva). "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		<1%