

UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ

Larissa Brito Ribeiro

**ASPECTOS RELEVANTES DO PAPILOMA
VÍRUS HUMANO NA PRÁTICA CLÍNICA
ODONTOLÓGICA**

Taubaté – SP

2018

Larissa Brito Ribeiro

**ASPECTOS RELEVANTES DO PAPILOMA
VÍRUS HUMANO NA PRÁTICA CLÍNICA
ODONTOLÓGICA**

Trabalho de Graduação, apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade de Taubaté como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Odontologia

Orientação: Prof. Me. Alexandre Cursino de Moura Santos

Taubaté – SP

2018

LARISSA BRITO RIBEIRO
ASPECTOS RELEVANTES DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO NA PRÁTICA
CLÍNICA ODONTOLÓGICA

Trabalho de Graduação, apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade de Taubaté como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Odontologia

Orientação: Prof. Me. Alexandre Cursino de Moura Santos

Data: _____

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. _____ Universidade de Taubaté

Assinatura

Prof. _____ Universidade de Taubaté

Assinatura

Prof. _____ Universidade de Taubaté

Assinatura

Com carinho dedico este trabalho
aos meus pais e aos meus avós,
que sempre acreditaram em mim.

Obrigada por tudo.

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho a Deus, que me deu saúde, força e sabedoria para que eu superasse todas as dificuldades e chegasse até aqui.

Aos meus pais e avós, que sempre me incentivaram a ser uma pessoa melhor e não desistiram de mim.

Ao meu namorado, Felipe Pasquini, pela paciência e confiança depositada em mim.

A minha dupla, Felipe Antunes, que me ensinou a ser uma pessoa com mais empatia.

Ao meu orientador, Prof. Me. Alexandre Cursino, pelo conhecimento compartilhado pela orientação do trabalho, clínicas e pela Liga de Diagnóstico Oral e Maxilofacial.

A todos os professores da universidade, que todos os dias me ensinam e me inspiram a ser uma profissional mais qualificada.

“Existe um lugar certo para você, um jeito certo de viver que tem a ver com a sua natureza, especificidades e dons naturais. Se você estiver no lugar certo, a vida tem tudo para ser boa, mas se você estiver no lugar errado o que a vida tem que ter para valer a pena é a excelência de si mesmo”.

Professor Doutor Clóvis de Barros Filho

RESUMO

O papiloma vírus humano é um vírus que tem como principal via de transmissão a sexual, e se multiplica em pele e mucosas, atingindo tanto a área genital como a bucal. Diante disso, objetivou-se, por meio de revisão de literatura, abordar outras vias de transmissão, fatores de risco, suas manifestações bucais e respectivas características clínicas, subtipos de vírus mais encontrados, métodos de diagnóstico, aspectos terapêuticos e preventivos. Com base nos artigos científicos e livros revisados, verificou-se que o vírus é inoculado por micro traumatismos, geralmente se insere na cavidade bucal através do sexo oral, podendo também ser transmitido por via placentária, amamentação, beijo e autoinoculação. O fator de risco mais relevante foi a imunodeficiência, entretanto, fatores socioeconômicos, nutricionais, comportamento sexual, idade, gênero, raça e exposição ao tabaco e ao álcool também são importantes fatores a serem considerados. As lesões benignas relacionadas ao HPV relatadas foram: papiloma escamoso, condiloma acuminado, hiperplasia epitelial e verruga vulgar. Também foi associado a lesões malignas como carcinoma basocelular, leucoplasia e líquen plano. O método de diagnóstico mais sensível foi a Reação em Cadeira da Polimerase (PCR), pela qual se consegue identificar o subtipo do vírus. Para o tratamento, foram citados excisão cirúrgica, laser, crioterapia e medicamentos tópicos; sendo assim, o tratamento deve ser individualizado para cada paciente. A vacina é um importante método de prevenção para o vírus e é distribuída pela rede pública tanto para homens quanto para mulheres, porém o uso de preservativo é de suma importância para a diminuição da propagação do vírus. Dessa forma, é importante que o cirurgião-dentista conheça a manifestação clínica do vírus e saiba diagnosticar de forma adequada para um tratamento individualizado.

Palavras-chave: Papiloma vírus. HPV. Cavidade bucal. Cirurgião-dentista

ABSTRACT

The human papilloma virus is a virus that has as main route of transmission, a sexual one, and multiplies in skin and mucous, reaching both a genital and buccal area. Therefore, the objective was to review the literature, addressing the transmission routes, risk factors, oral manifestations and clinical requirements, virus subtypes plus addictions, diagnostic methods, therapeutic and preventive aspects. Based on the revised scientific and books chips, it was verified that the virus is inoculated by micro-traumatism, it usually enters the oral cavity through oral sex, and it can also be transmitted through the placenta, breastfeeding, kissing and self-inoculation. The risk factor was more relevant for immunodeficiency; however, socioeconomic, nutritional factors, sexual behavior, age, gender, and exposure to tobacco and control are also important factors to be considered. The benign HPV-related lesions reported were: squamous papilloma, condyloma acuminata, epithelial hyperplasia and verruca vulgaris. Basal cell carcinoma, leukoplakia, and lichen planus have also been associated. The most sensitive method of diagnosis was the Polymerase Reaction (PCR), where the virus subtype can be identified. Surgical excision, laser, cryotherapy and topical medications were mentioned for the treatment, so the treatment should be individualized for each patient. The vaccine is an important method of preventing the virus and multiple sclerosis for men and women, but the use of condoms is important for the spread of the virus. In this way, it is important that the dental surgeon knows a clinical manifestation of the virus and knows how to properly diagnose an individualized treatment.

Keywords: Papilloma virus. HPV. Buccal cavity. Dentist

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 PROPOSIÇÃO	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
4 DISCUSSÃO	25
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
6 REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho de pesquisa teve como tema o papiloma vírus humano, um vírus que pertence à família *Papilloma viridae*, descrito pelas letras HPV, do inglês Human papiloma viruses, e também por números que indicam a sequência em que foram descritos (BERNARD, 2005).

Esse vírus não se multiplica em culturas; ele apresenta tropismo por células epiteliais causando infecções na pele e mucosas, onde promove a sua proliferação. O vírus penetra na célula do hospedeiro, liberando seu DNA, replicando-se e podendo permanecer em estado latente por vários anos, sem provocar manifestações clínicas ou subclínicas. Tem como principal forma de transmissão o contato sexual, podendo afetar homens e mulheres. Alguns fatores de risco têm sido elucidados como: idade, gênero, raça, socioeconômico, comportamento sexual, consumo de tabaco e álcool e principalmente as imunodeficiências (BERNARD, 2005).

A infecção por HPV tem aumentado exponencialmente nos últimos anos, verificando conseqüente aumento destes casos nas consultas com cirurgiões-dentistas que se deparam com lesões benignas, ligadas ao referido vírus, na cavidade bucal como: papiloma escamoso, condiloma acuminado, verruga vulgar e hiperplasia epitelial focal. Essas lesões geralmente são assintomáticas e têm regressão espontânea, entretanto acredita-se que essas lesões possam evoluir para carcinomas. Por isso é muito importante a atuação do cirurgião-dentista para fazer a detecção desse vírus precocemente através de exames laboratoriais. O tratamento pode ser cirúrgico ou medicamentoso. Além disso, o cirurgião-dentista também deve atuar na prevenção através de orientações sobre a transmissão do vírus e a importância da vacinação.

Considerando a frequência da associação do vírus HPV e a presença de lesões na cavidade bucal é sempre oportuno o estudo do tema, visto que é uma patologia que tem aumentado em nível mundial, e que pode provocar carcinomas malignos e afeta quase sempre a população mais jovem, que muitas vezes desconhece estes tipos de lesões.

Para tanto, foi-se realizada uma revisão de literatura devido à importância em aprofundar conhecimentos, tendo em vista o papel do cirurgião-dentista para reduzir a propagação referentes a esta patologia.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura científica sobre o papiloma vírus humano (HPV), abordando conhecimentos mais relevantes para a prática clínica como: vias de transmissão do vírus, fatores de risco, manifestações bucais e suas respectivas características clínicas, subtipos dos vírus mais encontrados, métodos de diagnóstico e aspectos terapêuticos e preventivos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Brinton et al. em 1990 afirmaram que a presença do HPV na cavidade bucal dos recém-nascidos, quando filhos de mulheres com o vírus, mostraram a presença de DNA do HPV já no primeiro dia de vida, sendo que a maioria destas crianças consegue eliminar o vírus espontaneamente já no primeiro mês de vida, o que geralmente depende da imunidade de cada indivíduo. A situação torna-se preocupante nos casos em que a criança permanece com essa infecção na cavidade bucal até aproximadamente os 4 anos de vida, podendo vir a desenvolver a infecção na cavidade da orofaringe e laringe, se manifestando com o quadro de laringite recorrente.

Tinoco et al. em 2004 avaliaram a relação entre a infecção por HPV e o desenvolvimento de lesões malignas (carcinoma de células escamosas) e benignas (hiperplasia epitelial papilomatosa e papiloma) de cavidade bucal e orofaringe em homens e mulheres, de idade média de 60 anos de idade empregando a imuno-histoquímica. Observaram a presença do DNA viral (HPV) em 16 dos 38 casos de carcinoma (42,5%), em 19 de 20 casos de hiperplasia epitelial papilomatosa (95%) e em todos os oito casos de papilomas (100%). Mediante a metodologia empregada, os autores concluíram que as lesões papilomatosas e hiperplásicas da boca e orofaringe estão associadas ao HPV, ao contrário do carcinoma de células escamosas que não apresentou correlação estatística significativa com este agente infeccioso. Observaram ainda que a frequência do carcinoma no gênero masculino foi duas vezes maior que no gênero feminino, enfatizando os fatores de risco, o álcool e o fumo, que são mais consumidos por homens. O papiloma ocorreu mais frequentemente no adulto jovem e o local de maior acometimento do papiloma foi a língua (75%).

Castro et al. em 2004 pesquisaram sobre as manifestações do papiloma vírus na cavidade bucal através de revisão bibliográfica. O estudo mostrou que junto ao aumento da prática de sexo oral, vem crescendo também o número de casos de infecção por HPV na cavidade bucal. Mais de 100 tipos de HPV já foram identificados, cerca de 24 tipos foram associados com lesões bucais, sendo o HPV 16 e 18 os mais prevalentes. As lesões por HPV têm sido encontradas em cavidade bucal, nasal, conjuntiva, seios paranasais, laringe, mucosa

traqueobrônquica, esôfago, uretra, trato anogenital e pele. As lesões benignas mais encontradas em indivíduos infectados pelo vírus foram: papiloma de célula escamosa, condiloma acuminado, verruga vulgar e hiperplasia epitelial focal. O papiloma de célula escamosa se apresenta de forma exofítica, superfície rugosa, coloração rosada ou esbranquiçada acometendo geralmente o palato mole; o condiloma acuminado se apresenta clinicamente como múltiplos nódulos, rosados ou esbranquiçados, com contorno na superfície e aspecto de “couve-flor”; a verruga vulgar tem uma consistência firme e superfície rugosa, acomete mais língua e lábio e a hiperplasia epitelial focal apresenta-se com múltiplos nódulos, moles, arredondados e assintomáticos variando a coloração de rosa pálido à cor normal da mucosa, a lesão desaparece quando a mucosa é distendida. Estudos encontraram o papiloma vírus em lesões pré-malignas e malignas de mucosa oral, como: leucoplasia, líquen plano e carcinoma, porém ainda não está bem esclarecida sua etiopatogenia. A manifestação bucal mais frequentemente associadas ao câncer bucal foi o HPV-16. Os autores também relataram que o cigarro e o álcool em combinação com o vírus podem vir a desenvolver mais tarde uma neoplasia. O diagnóstico do HPV pode ser dado clínico, por biópsia e através de técnicas de biologia molecular, entretanto os dois primeiros exames citados apenas sugerem a doença HPV, enquanto os exames como Reação em Cadeia Polimerase (PCR) e captura híbrida identificam os tipos de HPV, sendo considerados os mais sensíveis e os mais utilizados. O tratamento cirúrgico pode ser feito com excisão cirúrgica, elétrica, ou a laser com a vantagem de preservar o tecido da amostra para estudo anatomopatológico. A terapia também pode ser feita com agentes cáusticos, produzindo a destruição tecidual, sendo o mais usado o ácido tricloacético (50 a 90%) sobre a lesão uma vez por semana, durante quatro semanas. A podofilina a 25%, em solução alcóolica ou a 0.5% em gel aplicada na lesão 2 a 3 vezes por semana. Além disso, ainda podem ser usados como alternativa terapêutica os antiblásticos, como o fluoracil; porém este apresenta um custo elevado e intolerância por irritação local extrema, o que restringe seu uso. O tratamento qualquer que seja visa apenas à cura clínica, pois não há erradicação definitiva do vírus, podendo ocorrer ou não recidiva dependendo do estado imune de cada indivíduo.

Mazon em 2007 fez um estudo para avaliar a frequência de HPV 6,11,16, 18, 31 e 33 utilizando diagnóstico histológico. O autor constatou a presença do HPV em 38% das lesões de cavidade bucal, com a presença dos tipos de HPV de baixo risco (6/11) em lesões benignas e tipos de alto risco (16/18) em lesões malignas e não foram encontrados os tipos de HPV 31 e 33. Logo, o autor concluiu que os tipos mais encontrados na cavidade bucal são os tipos 6,11,16 e 18.

Neville (2009, p. 277) afirma que:

Uma prevalência aumentada de lesões relacionadas ao HPV é observada nos pacientes infectados pelo HIV e a maioria localiza-se nas áreas anogenitais. Também pode ser observado o envolvimento oral. Embora os tipos comuns de HPV possam estar presentes nas lesões intraorais, os pacientes infectados pelo HIV frequentemente demonstram variantes menos comuns, como HPV-7(associado a verrugas do açougueiro) ou HPV-32 (frequentemente observado na hiperplasia epitelial focal). Uma prevalência aumentada de lesões relacionadas ao HPV foi relatada por muitos centros em pacientes respondendo ao HAART. Embora a causa exata não esteja clara, alguns especulam se o vírus permanece latente em alguns pacientes até a reconstituição imune parcial levar a uma resposta inflamatória local, reativação viral e início de lesões orais por HPV aumenta com a terapia antirretroviral efetiva.

Feller et al., em 2009, realizaram uma revisão de literatura e nela citaram que os indivíduos imunodeprimidos constituem um enorme risco para desenvolver infecção pelo HPV e a progressão da infecção pode ser mais rápida do que nos demais indivíduos. Assim, é importante referir que o sistema imune pode atenuar ou até impedir o desenvolvimento da infecção provocada pelo vírus, por isso é um fator muito importante no controle da infecção. As características que são mais observadas nas verrugas bucais devem-se ao fato de serem exófitas, sésseis ou pediculadas, filiformes ou semelhantes à “couve-flor”. Variam de acordo com o tipo e o local anatômico. Para além disso, podem ser lesões simples ou múltiplas, geralmente indolores e crônicas, e por vezes desaparecem espontaneamente. O carcinoma da cavidade bucal e de orofaringe pode assemelhar-se a uma úlcera, um nódulo, uma pequena ferida ou uma placa vermelha e/ou branca, que não tem relação com outras lesões anteriores e que não cura ou melhora, substancialmente, dentro de 2 semanas. Assim, o

resultado de várias alterações e modificações moleculares e bioquímicas no estroma subjacente fibrovascular podem resultar no carcinoma de células escamosas orais. Também alterações celulares, juntamente com as anteriormente referidas, podem provocar alterações clínicas que são observadas nos tecidos epiteliais, constituindo assim inicialmente lesões pré-cancerígenas. Uma vez que há presença de alterações epiteliais, estas deverão ser diagnosticadas clinicamente.

Esquenazi et al. em 2010 realizaram um estudo para avaliar a frequência do HPV na mucosa oral normal de indivíduos sadios por meio da PCR. Cem indivíduos na faixa de 20 a 31 anos de idade, sem história de lesões visíveis, foram submetidos a um questionário com perguntas referentes ao HPV e também foi colhido material para análise de PCR. Cem por cento dos participantes tiveram resultado negativo para HPV. Tais pacientes participantes eram pessoas de alto nível econômico, com alimentação rica em carotenoides e vitamina C (em alguns estudos, o consumo regular de carotenoides e vitamina C indicou redução na persistência da infecção pelo HPV e evidências de que o aumento no níveis de ácido fólico é inversamente proporcional à infecção pelo HPV de alto risco), baixo consumo de tabaco e álcool e comportamento heterossexual, predominantemente monogâmico com uso regular de preservativos. Os autores concluíram que a grande variação da frequência do HPV na mucosa oral normal pode indicar que os métodos utilizados para sua detecção necessitam de reavaliação. Novos métodos devem ser desenvolvidos para que se possa esclarecer de que modo o HPV se comporta na infecção da mucosa oral.

Medina et al. em 2010, através de revisão de literatura, afirmaram que a transmissão do papiloma vírus é mais comum em jovens e adultos, coincidindo com o pico de atividade sexual. Afirma ainda que o início da atividade sexual muito jovem é um fator de risco para o HPV devido à probabilidade de se ter vários parceiros sexuais ao longo da vida, podendo o vírus espalhar-se por um maior número de hospedeiros. Os autores afirmaram que o papiloma é a lesão de caráter benigno mais encontrada na cavidade bucal e essas lesões geralmente são pequenas, acometendo pacientes na terceira e na quinta década de vida; são encontradas mais frequentemente em lábio inferior, palato duro e

mole, úvula e borda lateral de língua. Os subtipos do vírus mais associados à cavidade bucal são 6/11/16/18. Os autores ainda relataram que o HPV pode ser encontrado associado a outras lesões, como líquen plano e leucoplasia, e pode ainda ser indutor de neoplasia maligna (carcinoma basocelular). É importante ressaltar que o comportamento sexual constitui o maior fator de risco para essa infecção, porém, outros fatores de risco como a raça, idade, gênero, estado socioeconômico e a imunodeficiência em relação à infecção também podem contribuir para a evolução da doença. Na maioria das vezes, o corpo combate naturalmente o HPV, antes de este provocar quaisquer problemas de saúde. Mas em alguns casos, o corpo não consegue combater, e é por isso que a imunodeficiência é um fator de risco para um grande número de tumores. Assim, a resposta imunológica do hospedeiro irá influenciar na atuação do vírus no indivíduo, e, por conseguinte, o desenvolvimento das infecções e suas manifestações clínicas, sendo estas uma das razões pelas quais indivíduos com HIV têm um risco elevado para contrair verrugas orais, provocadas pela infecção do HPV. Além disso, há evidências de que lesões provocadas pelo HPV, tal como câncer de pênis e ânus, sejam superiores em indivíduos infectados pelo HIV e em homens que tenham tido relações homossexuais.

Peixoto et al. em 2011 realizaram uma pesquisa para avaliar a frequência de HPV bucal em 100 pacientes mulheres que já tinham diagnóstico de infecção genital. Para isso, foi utilizado um questionário para coleta de informações das pacientes sobre a doença e foi avaliada a presença do HPV bucal e IgA anti-HPV. Noventa e nove por cento das pacientes não apresentaram manifestações clínicas do HPV bucal, porém o DNA do HPV foi detectado na saliva de 44% das pacientes. Os autores concluíram que pacientes com infecção por HPV genital correm risco de infecção de HPV bucal subclínica.

Leto em 2011 investigou a etiopatogenia, a biologia molecular e as manifestações clínicas do HPV. Explicou que as verrugas ocorrem em qualquer idade e que a incidência cresce durante a idade escolar, com pico na adolescência e nos adultos jovens. O HPV é transmitido por contato direto ou indireto e através de traumatismos. Após a inoculação, o período de incubação varia de três semanas a oito meses e na maioria dos casos ocorre regressão espontânea, entretanto isso depende do sistema imunológico de cada indivíduo.

Em pacientes que têm comprometimento imunológico como, por exemplo, AIDS, observa-se uma maior prevalência das manifestações clínicas, além de quadros mais extensos e persistentes.

Leto (2011, p. 9) explica que:

O ciclo de vida do HPV está diretamente ligado ao programa de diferenciação celular da célula hospedeira. A infecção inicia-se quando o HPV alcança as células da camada basal, sendo que, nessa localização, não há replicação viral, o vírus apenas mantém seu genoma mediante a amplificação de baixo número de cópias. A fase replicativa e a síntese proteica ocorrem nos queratinócitos diferenciados das camadas suprabasais. O tempo de evolução e o tipo de lesão se correlacionam com a quantidade de partículas virais detectadas. Verrugas mais recentes apresentam maior quantidade viral quando comparadas a verrugas antigas. Verrugas plantares possuem maior carga viral do que verrugas vulgares. O centro da lesão parece ser o local de maior concentração viral.

Leto (2011) afirmou que as lesões encontradas na cavidade bucal são hiperplasia epitelial focal, condiloma acuminado e verruga vulgar. A hiperplasia epitelial focal é de caráter benigno, associada aos HPV's 13 e 32. Acomete mais crianças e mulheres e apresenta predominância racial, sendo mais comum em índios americanos, esquimós e algumas comunidades africanas. Clinicamente se caracteriza por múltiplas pápulas, de coloração rósea, individualizadas ou formando placas. São lesões assintomáticas e com tendência à regressão espontânea, sua localização mais comum é o lábio inferior. O condiloma acuminado é associado ao HPV- 6 e HPV-11, de baixo risco, mas também podem estar associados ao HPV-16 e HPV-18, de alto risco. Clinicamente podem apresentar crescimento exofítico semelhante à “couve-flor” e geralmente são assintomáticas. A verruga vulgar se apresenta como pápulas ou nódulos solitários com superfície áspera; é geralmente assintomática. A verrugas são mais comuns no dorso da mão e dedos.

Cavenaghi et al., em 2013, estudaram a prevalência de HPV na mucosa oral e orofaríngea em amostras de um distrito rural de São Paulo. Consideraram o conhecimento sobre infecção por HPV na cavidade oral e orofaríngea como fundamental para contribuir para a elucidação do papel que desempenha no carcinoma de células escamosas, de cabeça e pescoço. Determinaram a eficácia da metodologia usada na prevalência de HPV na cavidade oral e na

orofaringe de adultos e crianças, realizando um estudo de caso em um programa de assistência servido à população em um distrito rural de São Paulo. Os indivíduos foram convidados a doar amostras independentemente de queixas. Encontraram como resultados da participação de 47 homens, 77 mulheres e 22 crianças, que doaram amostras por gargarejo com antisséptico bucal disponível comercialmente, 3 amostras positivas (2,4%) em adultos: 2 de HPV-55 e HPV-58. Nenhum resultado positivo foi encontrado em crianças. Concluíram que o método de amostragem com o enxaguatório foi eficaz e rápido para a detecção de HPV na cavidade oral e orofaringe na população geral.

O Ministério da Saúde (2014) explica que:

campanha quer mostrar o papel dos pais e responsáveis na proteção do futuro das meninas. A vacina é segura, eficaz e principalmente forma de prevenção contra quatro tipos do HPV (6,11,16,18). Essa imunização ajuda a prevenir o aparecimento do câncer do colo de útero, quarta maior causa de morte de mulheres por câncer no país. [...] serão apenas duas doses da vacina, sendo que a segunda acontece 6 meses após a primeira aplicação. Toda menina deve verificar se haverá a vacinação na escola ou procurar uma Unidade de Saúde do SUS. Vale lembrar que não basta apenas tomar apenas a primeira dose. Para a prevenção acontecer, é preciso tomar as duas doses. [...] o esquema de 3 doses (2 e 6 meses) permanece para todas as meninas e mulheres de 9 a 26 anos vivendo com HIV.

Danelon et al., em 2014, realizaram um estudo de caso, em que o paciente, cinco anos de idade, gênero masculino, compareceu à clínica de odontopediatria da faculdade de odontologia em Araçatuba-SP, buscando avaliação de uma lesão localizada na superfície ventral posterior da língua. Foi identificado um condiloma acuminado, lesão benigna que pode se apresentar de forma isolada ou em grupo de etiopatogenia de papiloma vírus humano, sendo considerado altamente contagioso. O paciente relatou que a lesão era indolor, entretanto referiu desconforto durante a mastigação. No exame clínico intraoral, observou-se a presença de duas lesões. O estudo identificou uma lesão de aproximadamente 0,4 mm de diâmetro, com base pediculada, sobre a língua, e outra, não relatada pela mãe, localizada na região posterior do palato duro com uma base sésil e aproximadamente 0,6 mm de diâmetro. Ambas as lesões apresentavam clinicamente consistência firme, coloração avermelhada, áreas esbranquiçadas e regiões de ulceração. Durante a entrevista, a mãe relatou que

o menino havia sido abusado sexualmente por um vizinho, e não sabia se essas lesões apareceram devido ao ato. Biópsias excisionais foram realizadas e encaminhadas à análise histopatológica. Com o exame laboratorial pronto, o diagnóstico definitivo foi condiloma acuminado. Os autores concluíram que lesões causadas por HPV em crianças indicam primeiramente o abuso sexual. Tendo conhecimento disso, os cirurgiões-dentistas precisam estar mais atentos em relação ao diagnóstico precoce, bem como à comunicação aos pais e órgãos legais, evitando assim que a criança continue a sofrer o abuso.

Barreto et al. em 2014 através de revisão de literatura apresentaram o HPV como responsáveis por verrugas vulgares anogenitais e ainda papilomas da nasofaringe. Também elucidaram que o HPV infecta tanto mucosas quanto tecidos cutâneos através de “microlacerações” no epitélio e os primeiros sintomas se apresentam 4 semanas após a infecção. Os pacientes que entram em contato com o vírus geralmente o eliminam espontaneamente. Ainda há aqueles em que o vírus fica de forma latente e pacientes comprometidos imunologicamente apresentam infecção clínica recorrente. A imunossupressão ou imunodeficiência, além de ser um fator de risco para infecções por HPV, é também responsável pela progressão de neoplasias intraepiteliais. Fatores socioeconômicos, higiene e desnutrição também são considerados fatores de risco. As lesões benignas causadas pelo HPV se apresentam geralmente na cavidade bucal de forma exofítica, sendo que as mais frequentes são: papiloma escamoso, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal. O papiloma escamoso oral acomete tanto homens quanto mulheres na faixa etária de 25 anos, tendo predileção para língua, principalmente na borda lateral e palato duro e mole. É uma lesão firme, indolor, solitária, e apresenta aspecto de “couve-flor”. Dependendo da quantidade de queratinização da superfície, podem se apresentar de coloração branca, vermelho-clara ou de cor normal. O condiloma acuminado inicia-se com inúmeras pápulas agrupadas, de coloração rosa. São mais recorrentes em mucosa labial, palato mole e freio lingual. À hiperplasia epitelial focal atribuem-se causas que variam de irritação local de baixa intensidade às deficiências vitamínicas; também sugeriu-se a participação de fatores genéticos, porém ainda não existe comprovação. Clinicamente apresenta múltiplas lesões papilomatosas e tem a superfície ligeiramente

granular. A verruga vulgar tem um crescimento vagoroso. Sua infecção viral afeta inicialmente as mãos e os dedos de crianças e adultos jovens. Na boca, os locais mais acometidos são vermelhão dos lábios, palato e terço anterior da língua. O envolvimento bucal geralmente resulta do contato direto com lesões nas mãos servindo como vetor de lesões para outras partes do corpo. O vírus também pode estar associado a lesões potencialmente malignas e malignas, como as leucoplasias, o líquen plano e o carcinoma espinocelular. Para o tratamento nenhuma terapia é considerada única ou ideal para combater o microrganismo, pois depende do sistema imunológico de cada indivíduo. A terapia mais utilizada é a excisão cirúrgica, sendo esta a mais indicada. Outras terapias também podem ser utilizadas, como medicamentos locais temos o ácido tricoloroacético de 50 a 90%, aplicado uma vez por semana por quatro semanas, ou até o desaparecimento da lesão; a podofilotoxina a 0,5% em solução ou 0,15% em creme, aplicada na lesão duas ao vezes ao dia durante três dias consecutivos e pausa por quatro dias, durante no máximo quatro semanas. Também foram citadas a crioterapia e a laserterapia. Os autores concluíram que à medida que os conhecimentos sobre o papiloma vírus humano (HPV) avançam, abrem-se novas perspectivas para entender e tratar adequadamente as lesões induzidas por este vírus. Porém, o principal objetivo dos tratamentos ainda é a cura clínica, não atuando diretamente na causa do problema, e por isso observa-se um número alto de recidivas.

Woods et al. em 2014 descreveram que o HPV é um vírus que pode causar infecção no epitélio da mucosa ou da pele e os tipos que infectam o epitélio da mucosa foram classificados de acordo com seu potencial oncogênico em subtipos de baixo risco (HPV – 6,11,13,32, 34, 40, 44, 53, 54, 55 e 63) que estão associados a patologias de lesões proliferativas epiteliais orais benignas, como papiloma de células escamosas, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal, e os de alto risco (HPV -16, 18, 31, 33, 35), em particular HPV-16 e HPV-18, têm sido associados a lesões epiteliais da cavidade oral e orofaringe pré-malignas e malignas. Afirmaram também que o comportamento sexual, socioeconômico, raça, gênero, consumo de tabaco e álcool, higiene, dieta pobre em frutas e vegetais, doença inflamatória crônica na cavidade bucal são fatores de risco para manifestações de lesões benignas e

malignas associadas ao HPV. O comportamento sexual tem sido atribuído como tal devido principalmente ao início da atividade sexual precoce, resultando assim em um número maior de parceiros sexuais ao longo da vida, e ao aumento da prática de sexo oral. Foi sugerido que o HPV poderia ser transmitido através do beijo seguindo o princípio da transmissão periparto. O carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço negativo para HPV foi atribuído a indivíduos com um estado socioeconômico mais baixo durante muitos anos, no entanto, hoje em dia, o carcinoma de cabeça e pescoço positivo para HPV é identificado em indivíduos com elevado estado socioeconômico, mesmo estes indivíduos sendo considerados pessoas mais informadas, o que contrasta com o perfil do indivíduo com as lesões negativas para HPV. O HPV positivo em lesões malignas tem sido encontrado com menor frequência em afro americanos do que em outros grupos raciais. A infecção pelo HPV do colo do útero e da cavidade bucal não são independentes, logo, a infecção por HPV cervical pode ser considerada um fator de risco para infecção da cavidade bucal. Sendo assim, a maior prevalência de HPV bucal foi em mulheres que já possuem HPV cervical. Já as lesões malignas tanto associadas e não associadas ao HPV têm uma predominância masculina em uma proporção de 3:1; quando positiva para HPV, ainda não pode ser totalmente explicada se ocorre pela diferença no comportamento sexual ou por diferenças biológicas. Foi relatado que os homens apresentaram com maior frequência o HPV bucal em relação as mulheres; isso se explica devido à alta taxa de mulheres que apresentam o HPV vaginal, ocorrendo a transmissão aos homens devido a prática de sexo oral. É importante ainda referir que os pacientes contaminados com lesões por HPV tendem a consumir menos tabaco e álcool que os pacientes negativos para HPV, isto porque as lesões provocadas por HPV diferenciam-se das não provocadas, na maioria das vezes, pelo consumo crônico de tabaco e álcool. Assim, estes dois fatores de risco não são referenciados como os principais indutores de lesões, embora possam potencializá-las, o que constitui uma das várias diferenças entre as lesões causadas pelo vírus HPV, sugerindo que os fatores de risco para estas lesões têm sofrido alterações com o passar do tempo. A infecção pelo HPV-16 é considerada um forte fator de risco para o câncer de orofaringe, entretanto a relação não é clara para os carcinomas orais. Foi relatado que pacientes infectados pelo HIV têm 2-6 vezes maior risco de carcinoma de cabeça e

pescoço positivo para HPV, tendo maior risco em neoplasias anogenitais do que orofaríngea. Foi demonstrado que câncer cervical com imunossupressão leva à persistência do HPV e progressão daquela. Com a sua transmissão sexual e oral, o HPV foi encontrado com maior prevalência em mulheres com infecção do HPV no colo de útero. Desta forma, o estudo reportou que a infecção pelo HPV bucal manifestou-se mais em casais e/ou em infectados pelo HIV. Os autores ainda relaram que a vacina profilática contra o HPV permanece obscura, e que a vacinação contra o HPV, apenas funciona como prevenção da sua infecção. Desta forma, é errado pensar-se que a vacinação após a infecção poderá extinguir o vírus.

Blitzer et al. em 2014 relataram em sua revisão bibliográfica que os indivíduos com HPV bucal, genital ou anal, podem deixar passar despercebida a infecção, uma vez que esta poderá ser assintomática, e até mesmo erradicada com sucesso pelo sistema imunológico, em poucos meses, mas mesmo assim transmitir a infecção enquanto esta não for erradicada. O risco de ter HPV, a partir da cavidade bucal, é oito vezes maior entre os indivíduos sexualmente experientes, sendo por isso que a infecção bucal por HPV está fortemente associada à iniciação sexual precoce, a múltiplos parceiros sexuais, e ainda, possivelmente, a alguns tipos de beijos. Na orofaringe, o HPV-16 corresponde a mais de 90% de todos as neoplasias associadas ao HPV, contabilizando cerca de 30-65%, mais da metade de todos os carcinomas de cabeça.

D'Souza et al. em 2014 investigaram os fatores predisponentes como idade, gênero e raça e a prevalência do papiloma vírus humano. Concluíram que a prevalência do vírus HPV-16 é maior em homens, sendo que o carcinoma de células escamosas de cavidade bucal foi de 5 a 7 vezes superior nos homens do que nas mulheres; os autores concluíram que o número de parceiros de sexo oral é superior nos homens. A raça e a idade não contribuíram independentemente para a infecção, pois há de se ter em conta o comportamento sexual. No entanto, estudos mostraram maior prevalência da infecção na raça branca do que na raça negra (21-64% vs 0-35%). Além disso, a idade que se tem identificado o HPV tende a ser inferior a 60 anos, chegando a abranger mais jovens e adultos.

Araújo et al. em 2014 verificaram a prevalência do HPV na cavidade bucal de indivíduos sem lesões clinicamente diagnosticáveis e os tipos encontrados neles. Foram analisadas 166 amostras em pacientes maiores de 18 anos de idade, residentes no estado do Pará. As amostras foram coletadas da cavidade bucal por meio de raspado, com escova estéril. Para a detecção da presença do vírus, foi utilizada a técnica de Reação em Cadeia Polimerase (PCR). As amostras infectadas pelo HPV foram tipadas para HPV 6/11/16/18/31/33/35/52/58. Os resultados encontrados indicaram a presença de HPV em 40 amostras (24,1%). Três amostras (7,5%) foram positivas para HPV-6, cinco amostras (12,5%) para HPV-18 e uma amostra (2,5%) para HPV-58. Concluíram que, considerando a importância dos agentes virais como fatores de risco, além do fumo e do álcool, para o desenvolvimento de câncer bucal e a mortalidade e sequelas que a doença pode causar na qualidade de vida das pessoas e inserção na sociedade a realização dos exames de biologia molecular para a detecção de agentes virais, especialmente o HPV, pode ser um excelente método para identificação de indivíduo com maior risco de desenvolvimento da carcinogênese oral, proporcionando um diagnóstico precoce facilitando o acompanhamento de indivíduos infectados. Salientam que a justificativa de que esses exames teriam alto custo não se confirma como explicação para a sua exclusão por meio de diagnóstico, já que o custo seria inferior aos efetuados com as despesas hospitalares advindas da cirurgia, radioterapia e quimioterapia, geralmente necessárias no tratamento do câncer bucal, pois quando os pacientes são detectados em estágio avançado o tratamento sobrecarrega mais ainda o Sistema Único de Saúde.

Field & Lechner (2015, p.2) relataram que:

em 2007 o HPV foi reconhecido pela International Agency for Research on Cancer como carcinogênico e associado à transformação maligna, no que concerne ao câncer de cabeça e pescoço.

Silva et al. em 2016 relataram que no Brasil há cerca de três a seis milhões de homens infectados pelo papiloma vírus. Também afirmaram que a transmissão se dá principalmente pelo contato sexual, mas também pode ocorrer

contato direto, autoinoculação e transmissão via placenta ou leite materno. A infecção é iniciada quando o vírus penetra no novo hospedeiro através de microtraumatismos. A progressão da fase de incubação para a de manifestação clínica depende de três fatores: permissividade celular, tipo de vírus e estado imunológico do paciente. Uma importante variação entre a mucosa oral e outras mucosas é a queratinização e a variedade de glândulas, sendo assim, a saliva tem papel protetor contra infecção pelo HPV, devido à presença de agentes antimicrobianos, como a lisozima, lactoferrina, imunoglobulina A(IgA) e citocina esclarecendo a baixa transmissibilidade por autoinoculação. Dos mais de 100 tipos de HPV já encontrados, os subtipos 6/11 são associados a lesões benignas e os subtipos 16/18 a lesões malignas, embora não esteja comprovado o potencial carcinogênico do vírus. O diagnóstico das lesões causadas pelo HPV é feito através da associação entre as manifestações clínicas, biópsias, exames citológicos e métodos moleculares que possibilitam a identificação do tipo específico de HPV, tais como estudo imuno-histoquímico e biologia molecular (hibridização in situ, captura híbrida e PCR (Reação em Cadeia Polimerase)), sendo esse último considerado padrão ouro para HPV. Os tratamentos da lesão baseiam-se em excisão cirúrgica conservadora, eletrocauterização, laser cirúrgico e crioterapia e tem como objetivo inicial eliminar os sintomas, amenizar a carga psicológica decorrente do estigma social e melhorar o aspecto estético do paciente. Além disso, tenta-se com a eliminação das lesões diminuir a transmissibilidade da infecção. Entretanto, não há, até o momento, uma terapêutica comprovadamente capaz de erradicar o HPV, como também não há tratamento específico ideal para todos os pacientes. Dessa forma, a individualização do tratamento, feito ora de maneira conservadora, ora invasiva, ou até mesmo combinada, parece ser a conduta mais adequada.

4 DISCUSSÃO

Diante dos estudos realizados pela revisão de literatura, Castro et al. (2004), Mazon (2007), Medina et al. (2010) e Woods et al. (2014) concordaram que os subtipos do vírus HPV 6, 11, 16 e 18 foram os mais prevalentes em lesões bucais, principalmente em lesões malignas.

Leto (2011), Barreto et al. (2014), Woods et al. (2014) e Silva et al. (2015) afirmaram que a transmissão pode ocorrer por contato direto ou indireto através de microtraumatismos. Entretanto, Woods et al. (2014) constataram que a transmissão pode ocorrer também através do beijo. Blitzer et al. (2014) e Silva et al. (2015) acrescentam que também pode ocorrer pela transmissão via placenta, leite materno e autoinoculação sendo, esta última, de baixa transmissibilidade devido à presença de agentes antimicrobianos na saliva. Brinton et al. (1990) afirmaram também que recém-nascidos, filhos de mulheres que têm o vírus, podem desenvolver a infecção na cavidade da orofaringe e laringe.

Brinton et al. (1990), Castro et al. (2004), Feller et al. (2009), Leto (2011), Barreto et al. (2014) e Silva et al. (2015) afirmaram que a cura e a recidiva do vírus depende do estado imunológico do paciente.

Neville (2009), Feller et al. (2009), Medina et al. (2010), Leto (2011), Barreto et al. (2014) e Woods et al. (2014) corroboraram que a prevalência da infecção por HPV é aumentada em pacientes que são portadores de HIV, sendo considerado um importante fator de risco. Medina et al. (2010), Barreto et al. (2014) e Woods et al. (2014) também citaram fatores socioeconômicos. Além disso, Barreto et al. (2014) citou a higiene e desnutrição. Medina et al. (2010), Woods et al. (2014), Blitzer et al. (2014) e D'Souza et al. (2014) citaram o comportamento sexual. Woods et al. (2014) afirmou que raça, gênero, higiene, dieta, doença inflamatória crônica e principalmente o HPV cervical como fator importante para a infecção pelo papiloma vírus, corroborando com Peixoto et al. (2011), que em sua pesquisa concluíram que pacientes com infecção de HPV genital podem apresentar infecção de HPV bucal subclínica.

Castro et al. (2004), Barreto et al. (2014), Araújo et al. (2014) e Silva et al. (2015) concordaram que os exames mais empregados são clínico, biópsia e

técnicas de biologia molecular, sendo o de PCR e captura híbrida mais sensíveis, logo, são mais utilizados. Em contrapartida, Cavenaghi et al. (2013) em seu estudo demonstrou que o método de amostragem com o enxaguatório foi rápido e eficaz.

No estudo de Peixoto et al. (2011), foi encontrada uma prevalência de 44% de infecção oral pelo HPV. Em contrapartida, Esquenazi et al. (2010) chegaram a um resultado de 0%, o que mostra uma grande discrepância entre os estudos, a qual pode ser atribuída a diversos fatores como: tamanho da amostra, caráter da amostra e método de detecção do HPV.

Castro et al. (2004), Leto (2011) e Barreto et al. (2014) afirmaram que as principais lesões de caráter benigno são papilomas de células escamosas, condilomas acuminados, verrugas vulgares e hiperplasias epiteliais focais.

Tinoco et al. (2004), Woods et al. (2015) e Silva et al. (2015) afirmaram que o potencial carcinogênico do vírus é controverso e os estudos correlacionando carcinoma de células escamosas e o HPV não apresentaram estatísticas significantes. Em contrapartida, Field & Lechner (2015) afirmaram que a International Agency for reserach on Cancer em 2007 reconheceu o HPV como carcinogênico e associado à transformação maligna e neoplasias de cabeça e pescoço.

Tinoco et al. (2004) e Woods et al. (2015) concordaram que o carcinoma quando relacionado ao HPV é maior no sexo masculino do que no sexo feminino.

Castro et al. (2004), Medina et al. (2010) e Barreto et al. (2014) afirmaram que o HPV pode ser encontrado em lesões como líquen plano, leucoplasia e câncer oral, porém isso não está bem esclarecido.

Castro et al. (2004), Barreto et al. (2014) e Silva et al. (2015) afirmaram que o tratamento pode ser feito com excisão cirúrgica, laser, crioterapia e apresentam como alternativas de tratamento os agentes cáusticos como a podofilina e ácido tricloroacético, visando apenas à cura clínica. Entretanto, Silva et al. (2015) também relatam que ameniza a carga psicológica e melhora aspecto estético do paciente.

A campanha do Ministério da Saúde de 2014 afirma que a vacina distribuída no Brasil é segura e previne contra os tipos (6,11,16,18) do HPV e a imunização ajuda a prevenir o câncer de colo de útero. Em contrapartida, Woods et al. (2014) relatam que os efeitos da vacinação ainda permanecem obscuros.

De acordo com Danelon et al. (2014) as lesões positivas para HPV em crianças podem indicar abuso sexual, sendo necessária a posição do cirurgião-dentista para dar o diagnóstico, investigar a forma de transmissão e se necessário, comunicar os pais e órgãos legais.

Com isso, ressalta-se a necessidade do cirurgião-dentista no planejamento de ações de saúde pública para a prevenção de lesões bucais pelo HPV, visto que grande parte da população desconhece essas lesões e, estas podem chegar até mesmo a serem malignas, necessitando de um diagnóstico precoce para um tratamento adequado, visando um melhor prognóstico.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no estudo realizado, após a discussão, concluímos que:

- a) o papiloma vírus humano penetra no hospedeiro através de microtraumatismos tendo como principal via de transmissão a sexual, podendo também ser transmitido, com menos frequência através de via perinatal, contato orogenital, boca a boca e autoinoculação;
- b) são importantes fatores de risco a serem considerados: comportamento sexual, raça, idade, gênero estado socioeconômico, exposição ao tabaco e álcool e imunodeficiências. Entretanto, a progressão da doença vai depender da permissividade celular, do tipo de vírus e do estado imunológico do hospedeiro;
- c) o diagnóstico do HPV se dá através da associação das manifestações clínicas do paciente, biópsias e exames laboratoriais, sendo a PCR (Reação em cadeia polimerase) considerada melhor, devido à sensibilidade que apresenta.
- d) o HPV-16 foi o mais prevalente nas lesões bucais, sendo que as mais associadas ao HPV são papiloma escamoso, condiloma acuminado, verruga vulgar, hiperplasia epitelial focal, carcinoma oral (sendo o mais comum o carcinoma de células escamosas);
- e) o tratamento cirúrgico é o mais indicado para a remoção das lesões, entretanto o laser, a crioterapia e os medicamentos tópicos são alternativas para a eliminação das lesões bucais. Independentemente do tratamento escolhido, obtém-se apenas a cura clínica, impedindo assim o avanço da doença e sua propagação, entretanto não existe a erradicação do vírus, permanecendo ele no epitélio, podendo haver a recontaminação,
- f) para a prevenção são distribuídas vacinas pela rede pública. No Brasil tem-se a disposição da quadrivalente que confere proteção para os subtipos 6/11/16/18. Também é importante sempre destacar ao pacientes a importância do uso de preservativos.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, M. V. A. et al. Prevalência do papiloma vírus humano (HPV) em Belém, Pará, Brasil, na cavidade oral de indivíduos sem lesões clinicamente diagnosticáveis. **Cad. Saúde Pública**, v.30, n.5, p. 1115-1119, 2014.

BARRETO, R.C.et al. Relação Papiloma Vírus (HPV) e Tumor Maligno da Cavidade Bucal. **Rev. Bras. Ciênc.saúde**, v. 18, n.3, p. 261-270, 2014.

BERNARD, H.U. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. **J ClinVirol.**, v. 32, Suppl. 1, S 1-6, Mar. 2005.

BLITZER, G. C. et al. Review of the clinical and biologic aspects of human papillomavirus-positive squamous cell carcinomas of the head and neck. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 88, n. 4, p. 761–70, 2014.

BRINTON et al. Association of oral contraceptive use and human papillomaviruses in invasive cervical cancers. **International Journal of Cancer**, v.45, n.4, p. 860-864, 1990.

CASTRO T. M. et al. Manifestações Oraís Associadas ao Papiloma Vírus Humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 70, n.4, p. 546-550, 2004.

CAVENAGHI, V. B. et al. Determination of HPV prevalence in oral/oropharyngeal mucosa samples in a rural district of São Paulo. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 79, n. 5, p. 599-602, 2013.

DANELON, M. et al. Condiloma Acuminado em língua e palato de criança por abuso sexual: relato de caso. **Rev. De Odontologia da UNESP**, v. 43, n. especial, p. 28, 2014.

D'SOUZA, G. et al. Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. **PLoS ONE**, v.9, n.1, p.19–21, 2014.

ESQUENAZI D. et al. A frequência do HPV na mucosa oral normal de indivíduos sadios por meio da PCR. **Braz J otorhinolaryngol.**, v.76, n.1, p. 78-84, 2010.

FELLER, L. et al. Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV. **Infectious Agents and Cancer**, v.4, p.16, 2009.

FIELD, N. & Lechner, M. Exploring the implications of HPV infection for head and neck cancer. **Sexually Transmitted Infections**, v. 91, p. 4, 2015.

LETO, M. D. G. P. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n.2, p. 306–317, 2011.

MAZON, R. C. Papilomavírus humano (hpv) e carcinogenese de mucosa oral: avaliação imunohistouímica das proteínas p27m mdm2 e catepsina B. 2007. Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Ciências Farmaceuticas, Universidade de São Paulo- UNESP Araraquara, 2007.

MEDINA, M. et al. Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral. **Av Odontoestomatol.**, v.26, n.2, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Campanha contra o HPV. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/hpv/> . Acesso em: 6 mar. 2018.

NEVILLE B. W. et al. Patologia Oral e Maxilofacial. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

PEIXOTO, A. P. et al. Asymptomatic oral human papillomavirus (HPV) infection in women with a histopathologic diagnosis of genital HPV. **J Oral Sci.**, v.53, p.451-9, 2011.

SILVA, E. J. et al. Considerações relacionadas ao diagnóstico e tratamento do papilomavírus humano (HPV) em cavidade oral. **Ver. Odontol. Univ. Cid.**, v. 28, n.2, p. 117-25, 2016.

TINOCO, J.A. Correlação da infecção viral pelo papilomavirus humano com as lesões papilomatosas e o carcinoma epidermoide na boca e orofaringe. **Rev. Assoc Med Bras.**, v. 50, n.3, p. 252-6, 2004.

WOODS, R. et al. Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review. **World Journal of Clinical Cases**, v. 6, p. 172-93, 2014.