



FACULDADE EDUFOR
CURSO DE ODONTOLOGIA

THALLYSON CARTAGENES SANTOS

CORRELAÇÃO DO HPV COM EPIGENÉTICA DO CÂNCER ORAL

SÃO LUÍS – MA

2022

THALLYSON CARTAGENES SANTOS

CORRELAÇÃO DO HPV COM EPIGENÉTICA DO CÂNCER ORAL

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Odontologia da Faculdade Edufor, Unidade São Luís – MA, como pré-requisito para colação de grau de cirurgião dentista.

Orientador(a): Prof^a Renata Carvalho Campelo

SÃO LUÍS – MA

2022

S237c Santos, Thallyson Cartagenes

Correlação do HPV com epigenética do câncer oral /
Thallyson Cartagenes Santos — São Luís: Faculdade Edufor,
2022.

37 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (ODONTOLOGIA) —
Faculdade Edufor - São Luís, 2022.

Orientador(a) : Danilo Augusto Paiva Pacheco

1. Papilomavírus humano. 2. Câncer oral. 3. Epigenética. I.
Título.

FACULDADE EDUFOR SÃO LUÍS

CDU 616.31-002.4:616.97

CARTAGENES, T. **Correlação do HPV com epigenética do câncer oral.** Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado ao curso de odontologia da Faculdade Edufor como pré-requisito para obtenção do grau de Cirurgião-Dentista.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Renata Carvalho Campelo

Examinador 1: Alfredo Zenkner

Examinador 2: Karlinne Maria Martins Duarte

Suplente

A Deus, que nos criou e foi criativo nesta tarefa. Seu fôlego de vida em mim, me foi sustento e me deu coragem para questionar realidades e propor sempre um novo mundo de possibilidades.

AGRADECIMENTOS

Nenhum sonho se realiza sozinho. Para que ele se torne realidade, a contribuição de quem amamos torna-se indispensável. Por isso, agradeço a todos aqueles que fizeram parte desta trajetória e sonharam comigo até aqui.

A Deus, pelo milagre da vida e por me permitir com saúde e coragem superar cada obstáculo ao longo desta caminhada. Obrigado senhor, por ser minha maior força nos momentos de angústias e medo. Por colocar esperança, amor e fé em meu coração;

Aos meus pais e maiores incentivadores, Floranilce Cartágenes e Sandivaldo Santos. Sem vocês, nada seria possível.

A minha querida irmã, Flaviane Cartágenes, grande inspiração, por ter contribuído com a construção deste trabalho, através da revisão textual, por incentivar-me e apoiar-me em minhas escolhas;

A minha namorada, Mel Gabriele, companheira em todos os momentos;

Aos meus avós Maternos, Joacy Cartágenes e Rosa Maria (In Memoria), pelo zelo, cuidado e carinho que sempre tiveram por mim;

Aos amigos de Apicum-Açu, minha terra natal, pelo apoio e compreensão quando não pude me fazer presente em momentos especiais, pela distância e compromisso com a graduação;

A turma A 11- 2018.1 da Faculdade EDUFOR, que participaram da minha vida acadêmica durante o curso de Odontologia.

A Mirla Gabriele, grande amiga, com quem compartilhei alegrias, tristezas, angústias, medos, e aprendi muito durante o convívio;

A Faculdade EDUFOR por ter sido minha casa nesses 5 anos;

A todos os Mestres e Doutores do curso de Odontologia por terem proporcionado conhecimentos e experiências que serão levadas para a prática profissional.

A Clínica Dr. André Nascimento, especialmente ao diretor executivo, André Nascimento pela oportunidade e experiência adquirida através do estágio;

A minha orientadora, Dra. Renata Carvalho Campelo. Obrigado pela oportunidade, por garantir que este trabalho se desenvolvesse e pelo apoio ao longo da pesquisa; obrigado pela paciência, motivação e imenso conhecimento. Eu não poderia ter tido uma melhor orientadora para minha pesquisa;

Aos membros da Banca, pelos comentários, avaliações e críticas que contribuíram para o enriquecimento deste trabalho;

Por fim, a todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente com este trabalho e com a minha formação.

“Cada segundo é tempo para mudar tudo para sempre”

Charles Chaplin

RESUMO

A incidência de câncer oral está aumentando em contraste com a diminuição da incidência de carcinomas em outros subsítios de cabeça e pescoço, apesar da prevalência reduzida de tabagismo. A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), e em particular o tipo 16 (HPV-16), é hoje reconhecida como um ator importante no aparecimento de HPV positivo, com diferentes características epidemiológicas, clínicas, anatômicas, radiológicas, comportamentais, biológicas e prognósticas de OPSCC negativo para HPV. De fato, o único subsítio na cabeça e pescoço com uma ligação viral etiológica demonstrada é atualmente, a orofaringe. Essas observações levam a questões sobre as escolhas de manejo para pacientes com base no status do HPV do tumor com consequências importantes no tratamento e no papel das vacinas e da terapia direcionada nos próximos anos. Pode-se afirmar que o tratamento do vírus HPV acontecem a partir do procedimento da remoção das lesões na região afetada, buscando o entendimento e a realização da intervenção de acordo com o tratamento indicado como por exemplo, o tratamento a laser de CO₂, eletrocauterização e criocirurgia, que são métodos terapêuticos que ajudam na administração do caso. Desta forma o impedimento do diagnóstico concludente, pode acontecer através dos exames anatomopatológico, conforme a escolha de um bom tratamento adequado como o procedimento de intervenção cirúrgica preservada e técnicas que podem influenciar no tamanho, número e localização da lesão tratada, com exceção de sua estrutura e da prioridade do usuário, custo, flexibilidade de recursos e efeito adversos. E ressaltar a importância da prevenção e os cuidados necessários.

Palavras-chave: Papilomavírus humano. Câncer oral. Epigenética.

ABSTRACT

The incidence of oral cancer is increasing in contrast to the decreasing incidence of carcinomas in other head and neck subsites, despite the reduced prevalence of smoking. Human papillomavirus (HPV) infection, and in particular type 16 (HPV-16), is now recognized as an important player in the emergence of positive HPV, with different epidemiological, clinical, anatomical, radiological, behavioral, biological and HPV-negative OPSCC prognoses. In fact, the only subsite in the head and neck with a demonstrated etiologic viral link is currently the oropharynx. These observations lead to questions about management choices for patients based on tumor HPV status with important consequences for treatment and the role of vaccines and targeted therapy in the years to come. It can be said that the treatment of the HPV virus starts from the procedure of removing the lesions in the affected region, seeking to understand and carry out the intervention according to the indicated treatment, such as CO2 laser treatment, electrocauterization and cryosurgery, which are therapeutic methods that help in the management of the case. In this way, the impediment of the conclusive diagnosis, can happen through the anatomopathological exams, according to the choice of a good adequate treatment such as the preserved surgical intervention procedure and techniques that can influence the size, number and location of the treated lesion, with the exception of its structure. and user priority, cost, resource flexibility, and adverse effect. And emphasize the importance of prevention and the necessary care.

Keywords: human papillomavirus, oral cancer, epigenetics.

LISTA DE SIGLAS

AIDS- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

HPV- Papiloma Vírus Humano

INCA- Instituto Nacional de Câncer

CO- Câncer Oral

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

CO₂- Dióxido de Carbono

CD- Cirurgião-Dentista

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. METODOLOGIA	13
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 A Correlação entre HPV e o Câncer Oral.....	14
3.2 Divisão e tipos de HPV oncogênico e não oncogênico	14
3.3 HPV enquanto fator determinante	14
3.4 Características epidemiológicas do câncer oral e HPV.....	15
3.5 Contaminação Pelo Vírus	17
3.6 Características Clínicas E Histopatológicas	21
3.7 Fatores de Risco	21
3.8 Manifestação oral de Lesão associada ao HPV	22
3.9 Diagnóstico	26
3.1.1 Tratamento e Prevenção.....	28
3.1.2 Tratamento de Lesões associadas ao HPV	30
4. DISCUSSÃO	31
5. CONCLUSÃO	34
ANEXO A.....	35
ANEXO B.....	36
REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

Anualmente, cerca de 275.000 novos casos de câncer oral são registrados em todo o mundo (KAMINGUARA, 2012). Câncer é o nome genérico para um grupo de mais de 200 doenças. Embora existam muitos tipos de câncer, todos começam devido ao crescimento e multiplicação anormais das células. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de boca é um tumor maligno que pode afetar lábios, estruturas da boca como gengivas, bochechas, palato e língua (INCA, 2019).

A carcinogênese da mucosa oral está diretamente associada à hábitos deletérios, como o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, sendo que o risco é 30 vezes maior para os indivíduos que fumam e bebem (American Cancer Society, 2019). Além disso, entre os fatores de risco, encontra-se a exposição solar sem proteção, o excesso de gordura corporal, a infecção pelo HPV (Papiloma Vírus Humano) e à exposição ocupacional (INCA, 2019).

O HPV pertence à família do papillomaviridae (o papiloma vírus) e é responsável por uma infecção de transmissão sexual, conhecida como condiloma acuminado, verruga genital ou também crista de galo. Possui tropismo pelo tecido epitelial e mucoso, ou seja, são capazes de infectar especificamente determinadas células de um organismo vivo. Sua infecção oral é mais frequente no parto e através do contato sexual (MONTENEGRO et al, 2015).

É perceptível que ocorre uma associação entre o HPV e as lesões epiteliais encontradas na cavidade oral, sendo as mesmas com crescimento anormal de células, sem a competência de invadir outros órgãos que crescem de maneira lenta ou células problemáticas que se replicam em alta velocidade e tem um crescimento rápido e descontrolado (FERRARO et al., 2011). O HPV é mais conhecido quando diz

respeito às manifestações das lesões nas partes genitais. Alguns tipos de vírus que estão classificados como lesões malignas da mucosa ano genital 16, 18 e 31, (são aqueles mais relacionados ao câncer de colo útero) e considerados de alto risco que levam ao desenvolvimento da neoplasia maligna, enquanto outros, principalmente para as mulheres mais jovens, são considerados como de baixo risco (CASTRO et al., 2004; LEITE et al., 2008).

Os principais fatores de exposição ao vírus são bastante conhecidos, como o sexo oral sem a utilização de preservativo, a relação com múltiplos parceiros, que acaba aumentando as chances de contaminação (LEITE et al., 2008). Dentre os fatores de risco estão o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas em excesso, na maior parte dos casos, esse vírus aparece em homens com idades mais avançadas, muito por conta dos fatores citados anteriormente. (DAHLSTROM, 2014). Os tumores do HPV ainda podem ser de HPV negativo ou HPV positivo, apresentando características distintas, por conta das desiguais incidências, sítios de predileção, origens e faixa etária (INCA, 2019).

Deste modo, este trabalho se propõe revisar a literatura científica em relação com epigenética entre o HPV e a incidência do Câncer Oral. Além disso esse estudo buscou estabelecer e analisar o motivo do surgimento do câncer oral no indivíduo, mostrar dentro da literatura específica como HPV se torna um fator determinante para os aparecimentos de doenças, e informar sobre as discussões possíveis acerca da temática e ressaltar a importância da prevenção, diagnóstico e o tratamento da doença de acordo com suas fases de desenvolvimentos.

2. METODOLOGIA

Para a realização desta monografia, foram realizadas buscas bibliográficas em seis bases de dados: Medline-PubMed®, Web of Science®, Cochrane-CENTRAL®, Scopus®. Todos os tipos de artigos com acesso ao texto completo foram considerados. O período utilizado foi 2001-2022. Os idiomas escolhidos foram o português e o inglês. As palavras-chave utilizadas no estudo foram: câncer de orofaringe, câncer de cabeça e pescoço, câncer oral, HPV, epidemiologia, manifestações orais, mortalidade, prevenção e controle da doença. Os filtros citados são utilizados para busca em combinações de palavras-chave de diferentes bases de dados possível.

3.REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A CORRELAÇÃO ENTRE HPV E O CÂNCER ORAL

O câncer oral (CO) pode originar-se em qualquer localização da mucosa, mas os locais mais frequentemente afetados são a língua e o assoalho da boca. Clinicamente, apresenta-se como uma lesão ulcerada, com uma área necrótica central circundada por bordas elevadas. Afeta predominantemente homens entre a quinta e a sexta décadas de vida, sendo rara em pacientes com menos de 40 anos. Entretanto, sua incidência em pacientes mais jovens aumentou nas últimas décadas (MIRGHANI, MOREAU; 2015).

O consumo de tabaco e álcool são fatores de risco bem estabelecidos para o CO. (DURAY, 2012), mas 15% a 20% dos pacientes desenvolvem CO na ausência de exposição a esses fatores de risco. Além disso, em pacientes mais jovens, o papel desses fatores de risco não é totalmente compreendido devido ao menor tempo de exposição. Portanto, sugere-se que outros fatores podem influenciar a sua gênese, como predisposição genética, dieta e agentes virais (KAMINAGURA, 2012).

O comportamento sexual e a exposição ao papilomavírus humano (HPV) são fatores de risco consistentes para cânceres anogenitais e orofaríngeo, mas o papel do HPV na patogênese do CO permanece controverso. Os vírus HPV têm genomas de DNA de fita dupla circular de aproximadamente 8.000 pares de bases e exibem tropismo específico para o epitélio escamoso (FEBRASGO, 2011).

Até o momento, 202 subtipos diferentes de vírus foram identificados. Os HPVs são divididos em alto (hr) e baixo risco (lr): uma proliferação benigna está associada ao tipo de HPV lr e a malignidade está associada ao HPV hr. Os subtipos 16 e 18, e 6 e 11, foram considerados HPV hr e lr, respectivamente. O potencial oncogênico dos HPVs hr é atribuído à sua capacidade de inserir fragmentos específicos de seu DNA,

os genes E6 e E7, no genoma de células infectadas. Essa inserção leva à abolição de algumas funções dos principais genes supressores de tumor, resulta em alterações na regulação da proliferação celular, apoptose e estabilidade genética. (HUBBERS, 2015; MILLER, 2001)

3.2 DIVISÃO E TIPOS DE HPV ONCOGÊNICO E NÃO ONCOGÊNICO

Estes vírus são classificados em grupos de HPV oncogênicos e não oncogênicos, desta forma seu potencial de desenvolvimento para evolução da neoplasia maligna cancerígena, é de acordo com aumento do grau de risco que correspondem aos tipos 16 e 18, os quais principais representantes da classe oncogênica, junto com 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 68, 73, 82 que se encontra em condições mais reduzidas ao alto índice de risco dessa patologia. Já os tipos 6,11,40,42,43,54,61,70,72 e 81 demonstram baixo risco, sendo os dois primeiros mais comuns dessa categoria (FEBRASGO, 2011).

O papiloma humano vírus pode ser transmitido através do contato direto com a pele ou com a mucosa infectada, por meio de microfissuras presentes, tendo em consideração que a via sexual é fundamental para forma de contaminação, que se refere a transmissão sexual (CAVENAGUI, 2013).

3.3 HPV ENQUANTO FATOR DETERMINANTE

O papiloma vírus humano (HPV) é um vírus com tropismo de tecido epitelial. Existem mais de 120 subtipos, que muitas vezes podem estar associados a tumores benignos e malignos, os tipos 16 e 18 pois respectivamente os que correspondem com um grau mais elevado de aumento da lesão e para o desenvolvimento da doença. Carcinoma de células escamosas (SBC). O Papilomavírus Humanos (HPV) pertence à família *Papillomaviridae*. É um vírus de DNA circular de fita dupla com

aproximadamente 7.200 a 8.000 pares de bases. São vírus pequenos, não envelopados, como capsídeo icosaédrico com um diâmetro de 52-55 nm, não revestido por um envelope lipídico, possuindo 72 capsômeros e determinantes antigênicos espécies-específicas na superfície externa e internamente (CAVENAGUI, 2013).

Apesar de melhorias nas técnicas de detecção do HPV em lesões da mucosa oral, seu envolvimento direto em carcinomas orais ainda não foi adequadamente demonstrado. No entanto, devido à prevalência de HPV confirmada em lesões associadas ao vírus, seu envolvimento na carcinogênese não pode ser excluído. (KELLER, 2014) O HPV é incapaz de penetrar através de epitélio escamoso intacto, mas infecta a camada celular basal da pele ou mucosa mitoticamente ativa, por meio de microabrasões ou feridas no epitélio. É disseminado pelo contato direto célula-célula sem uma viremia clássica. No entanto, grande parte das infecções é eliminada pelo sistema imune, não resultando em doença clínica. Quando o sistema imunológico não consegue frear a invasão do vírus, ocorre interação entre o capsídeo viral e a membrana citoplasmática da célula do hospedeiro ocasionando a penetração e desnudamento do ácido nucléico viral (FELLER, 2019).

3.4 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DO CÂNCER ORAL E HPV

O câncer oral é um dos mais frequentes no mundo, de acordo com estudos do Instituto Nacional do Câncer (INCA) avaliou-se que em 2020, o crescimento do câncer no Brasil tinha uma estimativa de 11.108 novos casos em gênero masculinos e 4.010 em gêneros femininos, a cada 100.000 pessoas. Com incidência comum em sujeitos do gênero masculino, com idade adulta superior a 40 anos e com preferências para as cores branca e parda (ASSIS et al; 2020).

De acordo com a pesquisa realizada pelo Instituto Nacional Do Câncer, em janeiro de 2012 a outubro 2017, houve 151.573 internações, 8.915 pacientes por ano, com estimativa de 2.390,011 por câncer da cavidade oral. Os dados obtidos durante esse intervalo de anos destacaram-se, a taxa de mortalidade para essa patologia que comprovaram uma porcentagem de 11,58%, e após o primeiro ano de vida, foi mostrado um aumento gradualmente de 18,96% nos pacientes com idade superior a 80 anos (Da Silva Gomes, 2018).

Essa patologia se desenvolve em lesões que podem ocasionar em diferentes regiões da cavidade bucal, envolvendo o palato duro, língua, lábios, gengiva e assoalho bucal, tornando-se a língua a localização mais comum. Por outro lado, existem diferentes regiões e aspectos clínicos das lesões que alteram de dimensão e volume levando como fundamento o estágio de desenvolvimento da doença. Frequentemente essas lesões encontram-se ulceradas há mais de 15 dias, seguido de dor constante na região ou uma insensibilidade no local, presença de nódulos, placa vermelha (eritroplasia) ou esbranquiçada (leucoplasia), (FIGUEIRÊDO et al., 2013).

O HPV pertence ao grupo da família do papillomaviridae, com genes de estrutura de DNA com fita dupla circular. Esse microrganismo faz parte da cadeia do heterogêneo com mais de 100 tipos virais e suas variantes com suas alterações de até 10% do genoma viral original (NAKAGAWA et al., 2010 SIMARD et al 2014).

Pesquisas realizadas pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos e pela fundação de amparo de pesquisas do estado de São Paulo (FAPESP) em associação com a empresa farmacêutica Merck Sharp e Dohme analisaram os aspectos e características da infecção por HPV em anus, mucosas genitais e mucosas orais no gênero masculino e como o papilomavírus se desenvolvem e evoluem para

a neoplasia benigna e maligna. Os estudos mostraram que 24 tipos de HPV podem estar relacionados a lesões na cavidade oral com característica de neoplasia maligna. Os tipos 6 e 11 são de baixo índice gravidade, os tipos 31,33 e 35 de risco articulado e intermediário de acordo com o desenvolvimento da doença, e os tipos 16 e 18 estão classificados no grupo de alto risco, no qual o aumento é mais propício para evolução do câncer (CULLEN M et al., 2015).

3.5 CONTAMINAÇÃO PELO VÍRUS

O HPV ou Papiloma vírus humano é o nome mais geral para um grupo de mais de cem tipos diferentes de vírus, que podem causar verrugas na pele e na boca, em toda extensão como lábios, boca, cordas vocais, ânus, genitais e uretra. As lesões genitais podem ser de alto risco e precursoras de malignidade, especialmente câncer cervical e peniano, e de baixo risco, não necessariamente associadas ao câncer (MIRGHANI, 2015). O HPV é uma preocupação real de diversas entidades que desenvolvem ações quanto à saúde sexual e reprodutiva das mulheres (ALVES, 2004). No Brasil, as mulheres que são identificadas com o vírus do HPV são realizadas através de estudos heterogêneos, e por isso é de comparação difícil e limitada, visto que as estimativas desenvolvidas com base nos estudos que estimam que as mulheres referenciadas podem resultar em medidas superestimadas (Ayres ARG 2010).

Por ser tão comum, as infecções podem acompanhar o início da vida sexual, dado o contexto educacional brasileiro sobre o sexo. A maioria das pessoas não apresenta lesões durante um bom tempo, e isso pode caracterizar uma infecção latente: o vírus permanece no corpo humano sem ser clinicamente visível, ou seja, vista como verrugas (condiloma), ou subclínicamente aparente, que é a evidência da

presença de vírus ou lesão precursora do câncer do colo do útero, sem sintomas (ALVES, 2004).

Quanto à transmissão não sexual, esse contágio pode acontecer através do contato com verrugas cutâneas ou através de fômites (roupas íntimas, toalhas dentre outros). É importante lembrar que esse vírus está presente nas células escamosas, e através de micro-feridas o vírus infecta e penetra nas células da camada basal. Embora não se saiba quanto tempo o vírus vive fora do corpo, descobriu-se que uma infecção por fungos é viável por um curto período (ALVES, 2004).

A infecção pelo HPV ainda é um fato pouco discutido por se tratar de um problema de saúde relativamente novo ou mesmo por ter sido focado em outras doenças sexualmente transmissíveis como a AIDS. A infecção ocorre principalmente pela relação sexual, mas existe a possibilidade de vertical (materno/fetal), saliva, autoinfecção e infecção por piercing ou cirurgia de objetos contaminados pelo HPV. Essa é a infecção sexualmente transmissível mais frequente no mundo. Estima-se que o risco de uma pessoa ter contato com o HPV durante a vida chega a 80%. Menos de 5% podem ter uma manifestação viral e menos de 1% vai ter uma lesão precursora do câncer de colo (CARVALHO, 2009).

A infecção pelo HPV ocorre quando o vírus penetra na membrana basal do epitélio, através de microtraumas causados pela relação sexual, ou através da zona de transformação do colo do útero. No HPV de baixo risco, seu DNA permanece em forma circular sem se integrar ao DNA da célula, conhecido como forma epissomal. Reproduzindo-se no núcleo da célula hospedeira. Como a reprodução viral depende da maquinaria celular, ela induz a proliferação celular, que passa a expressar a manifestação da infecção viral nas camadas mais superficiais do epitélio, liberando cada vez mais partículas virais no ambiente infectado (CARVALHO, 2009).

Após a infecção pelo HPV oncogênico de alto risco, o genoma perde sua forma circular e se integra ao DNA da célula hospedeira. A partir daí, o vírus começa a expressar suas oncoproteínas, e o E6 inibe a proteína supressora de tumor p53 e o E7 inibe o pRb, promovendo a imortalidade celular. Como resultado, dependendo da condição de cada indivíduo, desenvolvem-se lesões anteriores ou até mesmo câncer (CASTRO, 2004).

3.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATÓLOGICAS

O ciclo biológico desse vírus na pele ou nas mucosas começa quando partículas virais penetram nas células da camada profunda, que são as células menos diferenciadas do epitélio escamoso e ainda possuem atividade mitótica, quando as células basais se dividem, elas se movem para a superfície e se diferenciam. O DNA viral é dividido entre duas células filhas, uma das quais inicia o processo de diferenciação e maturação, enquanto a outra permanece na camada inferior como reservatório do DNA viral (CARVALHO, 2004).

Sabe-se que células normais cultivadas podem alterar sua estrutura e características de crescimento quando são tratadas com carcinógenos químicos, radiação ou certos vírus. O efeito carcinogênico do vírus está associado a alterações genéticas nos processos de controle do ciclo celular e diferenciação celular (FARIAS, 2007; CARVALHO, 2004).

Deste modo, quando o vírus infecta uma célula epitelial mitoticamente ativa, pode resultar em uma infecção latente, produtiva ou transformante na latência, há persistência do DNA circular, com baixo número de cópias epissomas, que duplicam-se em sintonia com as células basais (FELLER et al 2009).

3.7 FATORES DE RISCO

Existem diversos fatores de risco para a infecção pelo vírus. Alguns figuram entre os principais como idade de incidência, tabagismo e atividade sexual. A idade de incidência é a faixa etária com maior número de infecções, geralmente em pessoas de 20 a 40 anos, pois a atividade sexual está em seu ápice nesse período. A atividade sexual é considerada um fator de risco devido à associação entre idade de início da atividade sexual, número de parceiros sexuais e maior prevalência de infecção pelo HPV, não sendo necessariamente uma regra para a contaminação pelo HPV (PEREYRA et al., 2003).

Outro fator de risco que influencia diretamente na contaminação é o tabagismo. O tabagismo se torna um fator de risco, primeiro por ser um comportamento nocivo ao corpo e depois por ter uma capacidade significativa de reduzir o número e a função das células de Langherans, que são responsáveis pela ativação da imunidade celular local contra o HPV. Isso nos leva ao outro fator de risco, talvez o principal, que é a imunossupressão celular (PEREYRA et al., 2003; NOVAES et al., 2005).

Além disso, existem diversos fatores que estão relacionados ao desenvolvimento do câncer na cavidade oral, incluindo o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo, exposição ao sol, assim como aparição de agentes infecciosos incluindo o vírus Epstein – barr e o papiloma vírus humano (HPV) (TORRES-PEREIRA et al., 2012).

Todos os fatores de risco estão associados à imunossupressão da célula, pois uma vez imunossuprimida, suas defesas estão baixas e o vírus consegue infectá-las facilmente. Neste contexto, até mesmo a atividade sexual está associada às defesas das células, apesar de poder ser considerada fator tanto biológico quanto social (KAISER PB. 2004).

3.8 MANIFESTAÇÃO ORAL DE LESÃO ASSOCIADA AO HPV

O papiloma escamoso oral é uma neoplasia maligna, do qual sua patogênese vem sendo associada a infecção do papilomavirus humano (HPV) (CANDOTTO V et al., 2017, PEREZ et al., 2000). São vírus que infectam as células da pele e das mucosas de vários vertebrados (FELLER L et al., 2009). Sua preponderância na mucosa oral apresenta resultados discordantes, tornando-se as lesões benignas como os papilomas de células escamosas, condilomas e verruga vulgar da cavidade oral e orofaringe, resultantes dos papilomaviruses humanos e da orofaringe, resultando o desenvolvimento do papiloma vírus tipos 6(HPV-6) e 11 (HPV-11), os mais descritos na literatura (CASTRO et al., 2006).

Apesar da infecção do papilomavirus humanos ser suspeitada através de manifestações clínicas, alguns procedimentos são utilizados para identificação viral através do DNA que modificam bastante na sua sensibilidade e especificidade. Entre os métodos utilizados no diagnóstico do HPV, a mais sensível é a reação em cadeia da polimerase (CASTRO et al, 2006).

A identificação dos aspectos clínicos do papiloma escamoso oral pode ser caracterizada como um desenvolvimento exofítico com dimensão rugosa, que se aparenta uma couve-flor e, conforme o grau de queratinização da lesão, há possibilidade de ser branca, rosa e até mesmo avermelhada (TESTI et al., 2016, JAJU et al., 2010). No momento em que agride a cavidade oral, as regiões predominantes desta lesão envolvem a língua, lábios, úvula e palato duro (figura 1). (JAJU et al., 2010).



Figura 1: Aspecto clínico inicial da lesão localizada em freio lingual

Fonte: Revistaelenicafunvic.org

As lesões causadas pelo HPV apresentam características desenvolvidas em regiões variadas, contudo, tanto o papiloma escamoso e a verruga vulgar, o condiloma agudo e a hiperplasia epitelial focal tendem apresentar em comum a hiperplasia epitelial, principalmente a acantose, que por sua vez pode ser acompanhada ou não de hiperplasia da camada basal, aquisição de camada granulosa e queratinização (Figura 2). (CARNEIRO et al., 2009).



Figura 2: Aspecto da lesão lateral da língua

Fonte: odontoblogia.com.br

O epitélio escamoso estratificado queratinizado, no papiloma escamoso se encontra disponível em projeções digitiformes com centros de tecido conjuntivo fibrovascular, a camada queratinizada dessas lesões desencadeia uma característica clínica de cor mais esbranquiçada que junto ao epitélio demonstra um típico padrão de maturação (Figura 3). (NEVILLE et al., 2009).

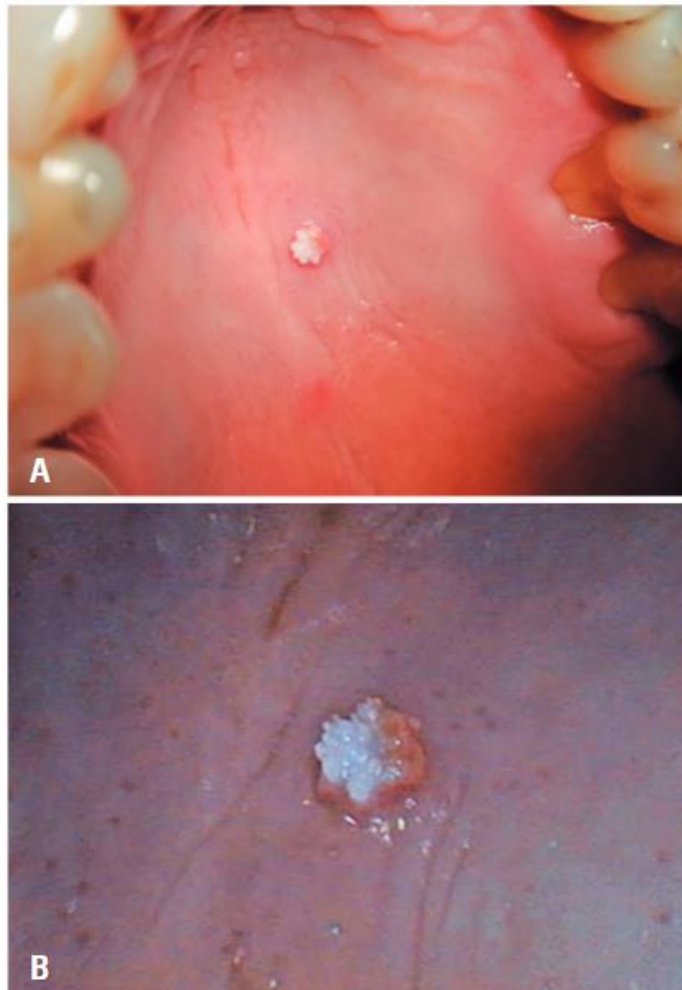


Figura 3: Imagem clínica do papiloma escamoso oral. (A) Visão da lesão no centro do palato duro. (B). Visão aumentada 40 vezes mostrando aparência da couve-flor com coloração rosa esbranquiçada.

Fonte: institutoisraelitadensinoalberteintein.com.br

As alterações principais histologicamente indicativas de infecção do HPV são o aumento do volume, hiper Cromasia, disceratose e a principal que é a coilocitose, que

tem a característica de presenças de vacúolos perinucleares grandes (Figura 4) (Figura 5) (ORIEL et al.,1990).



Figura 4: Aspecto lateral da língua

Fonte: jornaldentisty.com.br



Figura 5: Lesão causada pelo HPV na cavidade oral

Fonte: ortontiaearte.blogspot.com.br

3.9 DIAGNÓSTICO

Ao verificarmos quais são os fatores de risco, podemos também citar os relacionados ao diagnóstico da doença. Afinal, existem fatores que complicam a avaliação correta do diagnóstico do papilomavírus humano. Uma característica macroscópica da doença pode permitir o diagnóstico clínico quando são observadas

lesões papilares, que podem coalescer e formar grandes tumores vegetativos (IGANSI, 2005).

É necessário usar outras ferramentas de diagnóstico, independentemente dos sinais. Embora o HPV seja muito comum, é uma infecção benigna, pois embora muitas pessoas sejam expostas ao HPV, a maioria nunca desenvolve a doença. Uma minoria que pode desenvolver a doença tem uma infecção subclínica que se resolve espontaneamente sem tratamento. (FOX, 2006) O diagnóstico microscópico dessas lesões é encontrado em lesões com bordas definidas constituídas por epitélio escamoso. Outras vezes, células epiteliais induzidas morfologicamente com citoplasma grande e claro e núcleos irregulares são encontradas com HPV. Um diagnóstico preciso é feito por técnicas especiais, com base na presença do vírus nos tecidos (NOVAES, 2012).

Além do exame clínico simples, a doença pode ser diagnosticada pelos métodos como colposcopia, citologia, histopatologia, biópsia, imuno-histoquímica e imunocitoquímica, além da biologia molecular com hidratação in situ, reação em cadeia da polimerase e recuperação de água. Os principais métodos são a colposcopia, a citologia e a histopatologia.

A colposcopia consiste na análise dos genitais de uma mulher ampliando a imagem com um aparelho, chamado colposcópio, com ampliação de aproximadamente 5-30 vezes. O objetivo é avaliar visualmente e identificar áreas afetadas pelo papilomavírus humano e normal. Para evidenciar os danos, são utilizadas substâncias como tintura de ácido acético 5% à base de iodo, filtros de cor verde e outros meios de área (IGANSI, 2005).

A citologia continua a ser o método mais utilizado para rastrear mulheres para o vírus do papiloma humano devido à sua ampla cobertura, custo-benefício e

eficiência. Quando ocorre uma infecção pelo papilomavírus humano, ocorrem várias alterações nas células infectadas, as alterações podem ser detectadas por uma amostra de células que é fixada em uma lâmina e depois corada e uma biópsia é feita (IGANSI, 2005).

A histopatologia é um método de análise de tecidos orgânicos. Este método não detecta o vírus, detecta apenas as alterações patológicas características de uma infecção viral, semelhantes às descritas acima, que são observadas na citologia. A coloração com hematoxilina e eosina é comumente usada. O material é preparado em lâmina de vidro, coberto com lamínula, fixado com bálsamo e observado ao microscópio óptico, (NOVAES, 2012). Estes três, supracitados como os principais métodos, são utilizados por terem um custo-benefício acessível, dado o tempo de checagem do resultado. O diagnóstico, apesar de difícil, deve ser feito o quanto antes (NOVAES, 2012).

3.1.2 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

A escolha do tratamento pode ser influenciada por: tamanho, número e localização da lesão, além de sua morfologia e preferências do usuário, custo, disponibilidade de recursos, conforto e efeitos adversos. O importante é sempre ir ao posto médico assim que houver suspeita (SILVA, 2004).

O condiloma acuminado é tratado pela administração local de agentes químicos com um laser que destrói fisicamente o dióxido de carbono (CO₂); com crioterapia, eletrocautério com nitrogênio líquido e cirurgia local. As lesões cervicais causadas por HPV de baixo grau não requerem processamento e tratamento agressivo, sendo recomendado repetir a coleta após 6 meses. Por outro lado, as mulheres com HPV de

alto risco deve ser tratadas adequadamente, pois correm o risco de desenvolver lesões de câncer invasivo, (SILVA, 2004).

Para que haja sucesso no tratamento é também necessário o bom diagnóstico para desenvolvimento melhor do plano de tratamento dos parceiros sexuais, pois, uma vez expostas ao HPV, são fonte de infecção, recaídas ou resistência ao tratamento. A prevenção é um tópico extremamente necessário. Através da prevenção, é possível a contenção da transmissão da doença. Como esta é uma doença que é transmitida através do contato sexual, o uso de preservativo é necessário para a prevenção (KAISER PB. 2004).

A vacina para o HPV constitui uma das maiores conquistas já alcançadas na luta contra o câncer, principalmente por prevenir uma série de doenças cancerígenas que podem surgir a partir da contaminação. Desde a recente publicação de vacinas para uso clínico contra os quatro subtipos de HPV, grandes expectativas foram colocadas em seu potencial preventivo devido à presença de em outras doenças virais, incluindo sugestões de que a prevenção da infecção por vacinação pode ser eficaz. Estratégia para prevenção do câncer anogenital. Foram realizados estudos para avaliar o custo-efetividade desse anticoncepcional em grupos de alto riscos. Os resultados ainda são inconclusivos, principalmente devido ao curto período de avaliação (PINELLI, 2002).

Esclarecer a relação entre a infecção pelo HPV e o câncer pode ter um impacto muito positivo no diagnóstico e tratamento desse grupo especial de pacientes, além de promover políticas de saúde mais efetivas e a implementação de programas. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar a relação entre infecções por HPV e câncer e estimar a proporção dessa infecção viral em pacientes com câncer (CASTRO, 2004).

Segundo Pinelli (2002), as atividades referentes à prevenção, contribuição para diagnóstico precoce das doenças benignas e malignas, tratamento e recuperação dizem respeito a assistência à mulher desde a fase da adolescência até ao climatério. No decorrer do processo assistencial, a consulta de enfermagem tem papel importante, que com certeza resultará na melhoria da qualidade da saúde de seus pacientes.

3.1.2 TRATAMENTO DE LESÕES ASSOCIADAS AO HPV

O tratamento do papiloma, é a partir da remoção completa da lesão. Os tipos de lesões que não sofrem nenhum tipo de tratamento, podem não regredir com o passar do tempo; como por exemplo, o tratamento a laser de CO2, eletrocauterização e a criocirurgia são métodos terapêuticos, onde impedem o diagnóstico de modo definitivo, por base de exames anatomopatológico, com isso a intervenção cirúrgica conservadora é uma escolha para um bom tratamento (BOUQUOT 1996).

4. DISCUSSÃO

Raimundo et. al. (2019) destacam que o exame rotineiro da boca por meio da inspeção visual, feito por um profissional de saúde, pode diagnosticar lesões no início, antes de se transformarem em neoplasia benignas ou malignas. O diagnóstico precoce é obrigatório para melhorar às chances de cura dos pacientes acometidos e chances de sobrevivência a longo do prazo, além de reduzir a morbidade associada a doenças, tratamentos e custos..

Amorim et al (2019) acreditam que existem três fatores que desestimulam o paciente a procurar auxílio e a orientação profissional quanto ao câncer bucal: o pouco conhecimento a respeito da doença, uma mínima percepção de risco, o medo a respeito dos aspectos negativos desse diagnóstico.

O câncer bucal (CB) é todo o tipo de tumor maligno que afeta a cavidade oral, incluindo lábios, língua, mucosa jugal, glândulas salivares, palato assoalho bucal e orofaringe (Dingueleski et al 2016).

Porém, Castro et al. (2014) acreditam que dentre as lesões bucais possivelmente associadas ao HPV, o papiloma e verruga vulgar são manifestações orais mais encontradas, causadas principalmente pelo HPV 6 E 11.

Moro et al (2018) relatam que os homens são mais diagnosticados com câncer de boca do que as mulheres, entretanto, o índice de mulheres acometidas por esta neoplasia vem aumentando ao longo dos anos.

Através de métodos executados por Tinoco et al., (2004) utilizando o procedimento de imuno-histoquímica, foi detectado a presença do HPV em 42,5% dos casos de carcinoma oral por eles estudados, A desvantagens deste método é que eventuais resultados falso-negativos podem ocorrer, nos quais a proteína estrutural

não é detectada, o que acontece muitas vezes em células menos diferenciadas, persistindo, entretanto o DNA viral.

Em contra partida Novaes et al. (2012) que utilizaram o método de histopatologia, no qual é uma análise de tecidos orgânicos, que não detecta o vírus, detecta apenas as alterações patológica com características de uma infecção viral, semelhantes às descritas acima, que são observadas na citologia. A coloração com hematoxilina e eosina é comumente usada, o material utilizado é preparado em lâmina de vidro, coberto com lamínula, fixado com bálsamo e observado ao microscópio óptico. Desta forma estes três supracitados como os principais métodos, são utilizados 'por terem um custo-benefício acessível, dado o tempo de checagem do resultado. O diagnóstico, apesar de difícil, deve ser feito quantos antes, (NOVAES et al 2012).

Levando em considerações a análise de Gomes et al. (2010) no qual ele destaca que o diagnóstico precoce parece ser o meio mais efetivo para aumentar a sobrevida e reduzir a morbidade, a desconfiguração facial provocada por cirurgias e tratamento, a duração do tratamento e custos hospitalares (GOMES, 2010).

Um estudo feito por Furtado et al. (2019), apresenta índices crescentes de câncer bucal em todo o mundo. O aumento da incidência de carcinoma epidermoide de boca e orofaringe, principalmente em pacientes mais jovens, pode ser atribuído a infecções por HPV, (SANTOS., et al 2020).

5. CONCLUSÃO

O trabalho conclui que o HPV é um vírus, que aumenta incidência ao câncer oral do indivíduo, no qual é perceptível que ocorre uma associação entre o HPV e as lesões encontradas na cavidade oral, devido ao crescimento anormal de células, e que se replicam em alta velocidade e tem um crescimento rápido e descontrolado. O câncer oral no indivíduo está diretamente associada a hábitos deletérios, como o tabagismo e consumo excessivo do álcool, porém é preciso que os estudos sejam aprofundados para um melhor esclarecimento.

Com base no exposto, conclui-se que a prevenção e de extrema importância e o diagnóstico bem elaborado pode diminuir os fatores de risco da doença, para que o paciente tenha uma vida normal e longe complicações, e o tratamento adequado resultará na melhoria da qualidade da saúde dos pacientes.

ANEXO A – Declaração de aptidão para defesa de TCC.



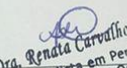
FACULDADE EDUFOR
CURSO DE ODONTOLOGIA

DECLARAÇÃO DE APTIDÃO PARA DEFESA DE TCC

Sr Coordenador do Curso de Odontologia, declaro para os devidos fins que o orientando Fredalyn Santana Santos, matrícula nº 253252, no Curso de odontologia matutino, cumpriu todas as exigências acadêmicas e Institucionais na elaboração do seu Trabalho de Conclusão de Curso intitulado Correlação do HPV Com epigenética do Câncer oral.

e está, portanto, o (a) acadêmico (a) **apto (a)** à defesa do seu TCC.

São Luís - Maranhão, 31 de 10 de 2022.


Dra. Renata Carvalho
Especialista em Período
Especialista em Ortodontia
(Nome do Especialista em Ortodontia)
CRO-MA 2361
Assinatura do Professor Orientador

ANEXO B - Termo de aceite para orientação



FACULDADE EDUFOR
CURSO DE ODONTOLOGIA

TERMO DE COMPROMISSO DO ORIENTADOR DE TCC

Eu, Renata Carvalho Campos, Professor(a)
desta Instituição, declaro para os devidos fins, estar de acordo em assumir o compromisso
de orientação do Trabalho de Conclusão de Curso do(a) aluno(a)

Thalisson Cantogues Santos,
matricula nº 253252, do curso de Odontologia, no seguinte tema
e área de atuação: odontologia

Tema: Coincidência do HPV com epigenética do câncer oral
Área de atuação: odontologia

São Luís - Maranhão, 31 de outubro de 2022.

Dra. Renata Carvalho Campos
Especialista em Periodontia
Especialista em Ortodontia
(Nome do Orientador)
Assinatura do Professor Orientador e carimbo
CRO-MA 2261

REFERÊNCIAS

- AMORIM, Naila Gabriela Carvalho; SOUZA, Alex da Silva; Alves, Shirley Marli. **Prevenção e diagnóstico precoce do câncer bucal: uma revisão de literatura.** Revista unigá,[S.l.], v. 56, n. 2, p. 70-84, jun. 2019.
- ASSIS, Renan Carvalho de et al. **Associação entre o câncer de boca e a presença do HPV-Revisão integrativa.** REVISA (Online), p. 344-356, 2020.
- ALVES, MDS. **Papilomavírus humano e mal-estar: representações sociais de homens e mulheres** [tese]. Fortaleza: Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Ceará; 2004.
- AYRES, Andréia Rodrigues Gonçalves; SILVA, Gulnar Azevedo. **Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática.** Revista de Saúde Pública, v. 44, p. 963-974, 2010.
- BOUQUOT JE, Wroblewski GJ. Papillary (pebbled) **masses of the oral mucosa:** more than simple papillomas. Pract Periodontics Aesthet Dent. 1996;8(6):533-43.
- CANDOTTO, V. et al. **HPV infection in the oral cavity:** epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. ORAL & implantology, v. 10, n. 3, p. 209, 2017. DOI: 10.11138/orl/2017.10.3.209 2. Perez M, Gil AO, Wroclawski ER, Guidi HG, Schiavini JL, Carvalho JJ. HPV no homem. In: Carvalho JJM, Oyakawa N. I Consenso Brasileiro do HPV. São Paulo: BG Cultural; 2000. 4: p. 7-16.
- CARNEIRO, TE, Marinho SA, Verli FD, Mesquita AT , Lima NL , Miranda JL . **Oral squamous papilloma:** clinical, histologic and immunohistochemical analysis. J Oral Sci. 2009;51(3):367-72. DOI: 10.2334/josnusd.51.367;
- CASTRO, T.M.P.G., et al, Manifestações orais associadas ao papilomavírus humano (hpv) conceitos atuais: revisão bibliográfica, 2014.
- CASTRO, TPPG, Bussoloti Filho I. **Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe.** Rev Bras Otorrinolaringol. 2006;72(2):272-82. DOI: 10.1590/S0034- 72992006000200021.
- CAVENAGHI, Vitor Breseghello et al. **Determinação da prevalência de HPV em amostras de mucosa oral/orofaríngea em um distrito rural de São Paulo.** Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, v. 79, p. 599-602, 2013.
- CULLEN, Michael et al. **Deep sequencing of HPV16 genomes:** A new high-throughput tool for exploring the carcinogenicity and natural history of HPV16 infection. Papillomavirus research, v. 1, p. 3-11, 2015.
- DA CRUZ, Neiviton de Barros et al. **MANIFESTAÇÃO ORAL DE LESÃO ASSOCIADA AO HPV.** Revista Ciência e Saúde On-line, v. 6, n. 1, 2021.

DA SILVA GOMES, Vitória Mikaelly et al. **Mortalidade brasileira por câncer de cavidade oral**. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 16, n. 3, p. 164-166, 2018.

DINGUELESKI, AH et al, **A importância precoce das companhias de prevenção no combate ao câncer bucal**. Revista Gestão e Saúde, v. 14, n. 1, p. 37-43, 2016.

FARIA, SDC DE., ET AL, **a importância do diagnóstico precoce e prevenção do câncer bucal na estratégia saúde da família. Universidade federal de minas gerais, curso de especialização em atenção básica em saúde da família. Governador Valadares/MG, 2014.**

FEBRASGO. HPV. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Jun 2017.

FERRARO, C. T. L., **Infecção Oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas, 2011;**

FELLER, L, Khammissa RA, Madeira NH, Lemmer J. **Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV**. Infect Agent Cancer. 2009;4:16. DOI: 10.1186/1750-9378-4-16.

FIGUEIRÊDO, Camila Bezerra Melo et al. **Abordagem terapêutica para o Papilomavírus humano (HPV)**. Rev Bras Farm, v. 94, n. 1, p. 4-17, 2013.

FOX, P.A. **Human papillomavirus and oral intraepithelial neoplasia**. Curr Opin Infect Dis, Feb 2006.

FURTADO, Lucas Soares Fernandes Aires et al. **Câncer Bucal, desordens potencialmente malignas e prevenção: uma revisão integrativa**. Revista Família, ciclos de Vida e Saúde no contexto social, v. 94, n.1, p. 4-17, 2013.

IGANSI, C. N.: **Prevalência de papilomavírus humano (HPV) e Chlamydia Trachomatis (CT) e sua associação com lesões cervicais em uma amostra de mulheres assintomáticas de Porto Alegre, Brasil** (Dissertação de mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em ciências Médicas: Epidemiologia, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tipos de câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

Jaju PP, Suvarna PV, Desai RS. **Squamous papilloma: case report and review of literature**. Int J Oral Sci. 2010;2(4):222-5. DOI: 10.4248/IJOS10065.

KEISER, Paul B.; NUTMAN, Thomas B. **Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population**. Clinical microbiology reviews, v. 17, n. 1, p. 208-217, 2004.

KOUKETSU, A. et al. **Detection of human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinoma: a cohort study of Japanese patients**. Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral

Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, v. 45, n. 8, p. 565-572, 2015.

LEE, Li-Ang et al. **Human papillomavirus infections are common and predict mortality in a retrospective cohort study of taiwanese patients with oral cavity cancer.** *Medicine*, v. 94, n. 47, 2015.

Manual prático do HPV: Papillomavirushumano. São Paulo: Instituto Garnet; 2004.

NAKAGAWA, Janete Tamani Tomiyoshi; SCHIRMER, Janine; BARBIERI, Márcia. **Vírus HPV e câncer de colo de útero.** *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 63, p. 307-311, 2010.

NEVILLE, Brad W. et al. **Infecções bacterianas.** Neville B, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxilofacial*. 3rd ed. Rio de Janeiro: Elsevier editora Ltda, p. 195-196, 2009.

NICOLAU, S. M. **Existe câncer do colo uterino sem HPV?** *Revista da 12 Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 49, n. 3, p. 236-237, jul./set. 2003. 31-

NOVAES, L.C.G. et al. *Biologia molecular dos papilomavírus humanos e sua participação na carcinogênese.* *Revista Saúde Distrito Federal*. Brasília. 2003.

NOVAES, L.C.G. et al. **Biologia molecular dos papilomavírus humanos e sua participação na carcinogênese.** *Revista Saúde Distrito Federal*. Brasília, v.13, n.3, p.29-36, julho-dezembro, 2005.

PEREYRA, E. A. G.; PARELLADA, C. I. **Entendendo melhor a infecção pelo Papilomavírus Humano.** Manual Schering, 2003;

PEREZ, M, Gil AO, Wroclawski ER, Guidi HG, Schiavini JL, Carvalho JJ. **HPV no homem.** In: Carvalho JJM, Oyakawa N. I *Consenso Brasileiro do HPV*. São Paulo: BG Cultural; 2000. 4: p. 7-16.

PINELLI, F. das. G. S. **Promovendo a saúde.** In: BARROS, S.M.O.; MARIN, ABRÃO, A.C.F.V. *Enfermagem obstétrica e ginecológica*. São Paulo: Roca, 2002.

PHUSINGHA, Pensiri et al. **Human papillomavirus (HPV) infection in a case-control study of oral squamous cell carcinoma and its increasing trend in northeastern Thailand.** *Journal of Medical Virology*, v. 89, n. 6, p. 1096-1101, 2017.

REYES, Montserrat et al. **Human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinomas from Chilean patients.** *Experimental and Molecular Pathology*, v. 99, n. 1, p. 95-99, 2015.

RAIMUNDO DD, COSTA TC DA, CUNHA ML DA et al., **Manifestações clínicas e sociodemográficas em trabalhadores com câncer bucal**, 2019.

RUSHATAMUKAYANUNT, Pradit et al. **Lack of association between high-risk human papillomaviruses and oral squamous cell carcinoma in young Japanese patients.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 15, n. 10, p. 4135-4141, 2014.

SILVA, D.C.E. et al. **Papiloma Vírus Humano**: uma revisão. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, Santa Catarina, v. 36, n.3, p. 137-142, 2004.

SIMARD, Edgar P.; TORRE, Lindsey A.; JEMAL, Ahmedin. **International trends in head and neck cancer incidence rates**: differences by country, sex and anatomic site. *Oral oncology*, v. 50, n. 5, p. 387-403, 2014.

TESTI D, Nardone M, Melone P, Cardelli P, Ottria L, Arcuri C. **HPV and oral lesions**: preventive possibilities, vaccines and early diagnosis of malignant lesions. *Oral Implantol.* 2016;8(2-3):45-51. DOI: 10.11138/orl/2015.8.2.045.

TINOCO, José Alberto et al. **Correlação da infecção viral pelo papilomavírus humano com as lesões papilomatosas e o carcinoma epidermóide na boca orofaringe**. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v 50, p. 252-256, 2004.

TORRES-PEREIRA, Cassius C. et al. **Abordagem do câncer da boca**: uma estratégia para os níveis primário e secundário de atenção em saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 28, p. s30-s39, 2012.