



O PAPEL DO HPV NO CÂNCER OROFARÍNGEO, TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

THE ROLE OF HPV IN OROPHARYNGAL CANCER, TREATMENT AND DIAGNOSIS: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Aline Blaszczak Stroparo¹, Michelli Aparecida Bertolazo da Silva²

Resumo

A infecção sexualmente transmissível causada pelo HPV afeta células epiteliais e de mucosas. Com o avanço das pesquisas relacionadas ao vírus foi possível descrever a associação do mesmo com o desenvolvimento de neoplasias, dentre elas o câncer de orofaringe. Através da revisão de artigos científicos disponíveis em bancos de dados SciELO, Google acadêmico, Pub Med foi possível descrever e elencar informações relacionadas a apresentação clínica do câncer de orofaringe, bem como mecanismos patogênicos associados ao vírus HPV por meio de genes e proteínas envolvidas com o ciclo celular, além de avaliar a relação da prática de sexo oral como a principal forma de contaminação. Foi possível concluir que o tratamento dessa neoplasia é dependente de um bom método diagnóstico, incluindo técnicas laboratoriais como a citologia e PCR, e que a vacina, apesar de direcionada a prevenção do câncer de colo do útero, revela-se como contribuinte na redução de casos de HPV oral.

Palavras-chave: HPVoral- Câncer de orofaringe- Detecção laboratorial.

Abstract

Sexually transmitted infection caused by HPV affects epithelial and mucous cells. With the advancement of research related to the virus, it was possible to describe its association with the development of neoplasms, including oropharyngeal cancer. Through the review of scientific articles available in SciELO, Google academic, Pub Med databases it was possible to describe and list information related to the clinical presentation of oropharyngeal cancer, as well as pathogenic mechanisms associated with the HPV virus through genes and proteins involved with the cell cycle, in addition to evaluating the relationship of the practice of oral sex as the main form of contamination. It was possible to conclude that the treatment of this neoplasm is dependent on a good diagnostic method, including laboratory techniques such as cytology and CRP, and that the vaccine, although aimed at the prevention of cervical cancer, proves to be a contributor in reducing cases of oral HPV.

Keywords: HPVoral - Cancer of the oropharynx - Laboratory detection

1 Introdução

O papiloma vírus humano (HPV) é um vírus pertencente à família *Papoviridae* – gênero *Papillomavirus* que apresenta uma estrutura pequena, apesar de bastante complexa. O vírus tem a espécie humana como principal hospedeira e infecta células epiteliais basais, afetando principalmente o ciclo de diferenciação celular. Com a descoberta da participação do vírus no desenvolvimento de

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); aline09bs@hotmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); michelli.silva@utp.com



alguns tipos de câncer, sendo o principal deles o câncer de colo de útero, foram desenvolvidos alguns tipos de vacina para prevenir seu avanço (LETO *et al.*, 2011).

A infecção pelo HPV é considerada uma das infecções sexualmente transmissíveis mais frequentes na população e pode estar associado ao câncer anal, vulvar, peniano e oral, além do câncer de colo de útero, sendo a quarta causa de mortalidade na população feminina no Brasil, (INCA, 2020). Nos homens, o HPV se manifesta de forma assintomática na grande maioria das vezes e, por esse motivo, são os responsáveis pela disseminação do vírus (COSTA e GOLDENBERG, 2013). O HPV é extremamente contagioso por se apresentar na maioria das vezes na forma assintomática e possuir mais de cem tipos, dos quais 24 tipos foram associados com lesões orais (HPV-1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72 e 73) (FERRARO *et al.*, 2011).

O câncer oral e de orofaringe acomete, principalmente, a população masculina. Em 2018, foram registradas 6.455 mortes, sendo 4.974 homens, para 2020 estima-se 370.00 novos casos de câncer bucal e 240.000 para o câncer de orofaringe (CUNHA, *et al.*, 2020). O tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas são os principais fatores etiológicos para o câncer bucal, já a infecção por HPV, está relacionado com alguns tipos de câncer da orofaringe afetando a parte posterior da língua, amídalas e o palato fibroso, tendo a grande maioria dos casos o diagnóstico em um estágio já avançado da doença (INCA, 2020).

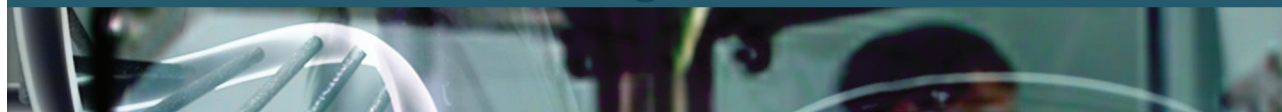
O objetivo deste estudo foi revisar artigos e materiais acadêmicos sobre o Papiloma Vírus Humano e a sua relação com o câncer oral, sua interação com o organismo humano, métodos de prevenção e tratamento. Também foi realizada uma breve análise bibliográfica sobre a vacina, suas vantagens e eficácia, bem como a importância da imunização para o controle do vírus.

2 Metodologia

Este estudo se constitui de uma revisão literária, realizada durante o mês de agosto até novembro de 2020. Foi realizada uma consulta de artigos de revistas acadêmicas disponíveis nos bancos de dados SciELO, Google acadêmico, Pub Med e nos artigos e materiais do Ministério da Saúde. Os artigos encontrados usam a língua portuguesa e inglesa. As buscas nos bancos de dados foram realizadas utilizando as palavras-chave 'HPV', 'HPV oral', 'vacina para HPV', 'Citologia oral' e seus correspondentes na língua inglesa. Os critérios para inclusão de conteúdo para este artigo de revisão foi a abordagem de temas de forma atualizada, procurando artigos mais recentes. Em seguida, procurou-se estudar e compreender os artigos selecionados, para fins de aprofundamento de conhecimento, procedendo-se com uma leitura seletiva e crítica para discorrer sobre o tema no presente artigo.

3 Discussão

Em 1949, foi descoberta a primeira verruga humana com a presença do HPV e um ano depois descobriu-se que a lesão verrucosa tinha potencial para um possível desenvolvimento cancerígeno



e no início dos anos 80 houve um aumento de pesquisas relacionadas ao vírus que é estudado até hoje (LETO *et al.*, 2011).

O Papilomavirus Humano é um vírus de DNA com capacidade de contaminar a mucosa e a pele e pode ser classificado como de baixo e alto risco para o desenvolvimento de tumores (BRASIL, 2014).

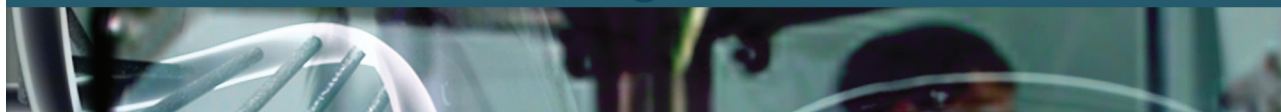
A infecção oral por HPV afeta 2,3 vezes mais homens em comparação às mulheres, o que possivelmente está relacionado a menor resposta de anticorpos ao HPV na população masculina, assim como a idade avançada e o tabagismo possuem associação na resistência ao HPV, juntamente com uma alta carga viral associada a determinados comportamentos sexuais (GUO *et al.*, 2016).

A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) considerou em 2007 o HPV 16 como fator etiológico para tumores de orofaringe (TABERNA *et al.*, 2017). Os casos de câncer orofaríngeo (OPC) apresentaram um aumento significativo nas últimas décadas devido a prevalência de HPV oral. Em 2012, dos 38.000 casos registrados de câncer de cabeça e pescoço no mundo, 21.000 foram cânceres orofaríngeos e com maior prevalência em países desenvolvidos. No Canadá, seis centros de estudos do vírus mostraram o aumento de casos. Em 2000 o número de contaminados era de aproximadamente 47% e em 2012 houve um crescimento para 74%. Nos EUA a OPC por HPV é de 90% de relatos de casos novos. Na América do Sul, o HPV oral possui maior prevalência em pessoas saudáveis se comparada com outros continentes. No Brasil, existem poucos casos de tumores orofaríngeos relacionados ao HPV cerca de 4,4 a 8,8%, no entanto em um hospital privado cerca de 59,1 % dos casos tiveram relação com o vírus, a discrepância entre os valores mostra a importância de maiores estudos em relação a esta incidência. Há uma tendência de doenças relacionadas ao HPV no Brasil devido a mudanças de comportamento sexual (MENEZES *et al.*, 2013; MARTEL *et al.*, 2017; YOU, *et al.*, 2019).

Formas Clínicas e Sintomas

O vírus pode permanecer ao longo de anos no organismo sem que haja presença de sinais e sintomas. A grande maioria da população é assintomática pois o vírus é eliminado de forma espontânea pelo próprio corpo. Na minoria da população alguns sorotipos do vírus podem causar alterações celulares e acarretar algumas doenças, desde simples lesões verrucosas até casos mais severos, como alguns tipos de cânceres como o de pênis, vagina, colo de útero, anus, orofaringe e a Papilomatose Recorrente (BRASIL, 2014).

A presença dos vírus HPV pode estar bastante associada com algumas lesões papilomatosas benignas como, por exemplo, o papiloma escamoso oral, verruga vulvar oral, condiloma *accuminatum* oral e a hiperplasia epitelial focal. Algumas alterações significativas podem ser notadas visivelmente na mucosa oral, como manchas brancas ou avermelhadas e são consideradas assim como a leucoplasia oral, eritroplasia oral, verruga proliferativa oral e a fibrose submucosa oral dentre outras, doenças orais potencialmente malignas (PRABHU e WILSON, 2013).



Os principais sinais e sintomas são a formação de um caroço no pescoço e dor na garganta, manchas no epitélio oral (FIGURA 1), perda de peso, dificuldades para abrir a boca, mexer a língua e engolir, podendo ocorrer a presença de sangue ao tossir. Pode ser dividido em estágios conforme demonstra o QUADRO 1 (OROPHARYNGEAL CANCER, 2020).



Fig.1: Câncer de Orofaringe
Fonte: CAIADO e FIGUEIRÊDO, 2020.

Quadro 1: Estágios do câncer de orofaringe positivo para o HPV-16.

ESTÁGIO	LOCAL AFETADO	TAMANHO DO TUMOR
I	Nódulos linfáticos, pode se espalhar para um ou mais gânglios, permanece no mesmo lado do pescoço do tumor primário.	4cm
II	Se apresenta muito parecido ao estágio I, pode se apresentar em ambos os lados do pescoço ou oposto ao tumor primário, se espalhar para o topo da epiglote, para um ou mais linfonodos ou qualquer parte do pescoço.	Pode ser maior que 4cm.
III	Neste estágio o câncer já se espalhou pela laringe, parte frontal do céu da boca, músculos da língua, mandíbula e partes da cabeça e do pescoço.	Pode apresentar qualquer tamanho.
IV	Pode adquirir outras partes do corpo como os pulmões.	Pode apresentar qualquer tamanho.

Fonte: OROPHARYNGEAL CANCER, 2020, adaptado.

2.2 Mecanismo de Ação do HPV Oral

Os HPVs podem ser divididos em alto e baixo risco. O de alto risco está associado com o desenvolvimento de cânceres como por exemplo o de orofaringe e incluem os HPVs: 16,18,31,33, 35,45,51,52,56,58,59,68,73 e 82. Já os de baixo risco são responsáveis por lesões benignas como a verruga e são os HPVs 6,11,42,43 e 44 (PRABHU e WILSON, 2013).

Os HPVs possuem um DNA de dupla fita, são vírus pequenos de aproximadamente 55nm de diâmetro, possuem um genoma de 7200 a 8000 pares de base e um capsídeo de 72 capsômeros e não são capazes de codificar as enzimas de sua replicação (TRISTÃO *et al.*, 2012). Infectam a pele e a mucosa e seus genomas se alojam dentro do núcleo da célula do hospedeiro (LETO *et al.*, 2011). Os ceratinócitos possuem grande importância no ciclo proliferativo do vírus, pois é através da diferenciação terminal destas células, que o vírus faz seu ciclo produtivo, assim o HPV e sua replicação estão inteiramente ligados a diferenciação epitelial (PEREIRA *et al.*, 2007)



A infecção por HPV tem início quando partículas do vírus penetram através de microfissuras em células presentes nas camadas mais profundas do epitélio estratificado e são chamadas de células basais. Após a penetração ocorre a estabilização nos núcleos e um aumento no número de cópias por célula, no momento da divisão celular a uma distribuição do DNA do vírus para as células-filhas e um reservatório viral é formado e com isso os primeiros genes começam a ser expressos (SIMONATO, MIYAHARA, 2007).

O vírus possui 6 genes que são expressos precocemente (Early [E]) e dois tardiamente (Late [L]). A região E é expressa logo após o contato com o vírus é responsável por codificar proteínas que induzem e regulam a síntese de DNA, é formada pelos genes E1, que participa da replicação do vírus, enquanto E2 é associado a transcrição e replicação e E4 a maturação viral (FERRARO *et al.*, 2011). A uma ligação também entre a proteína E7 do HPV com a pRb que libera o E2F que é um fator de transcrição da proteína pRb-E2F e resulta no ciclo celular interrompido e na liberação do gene p16^{INK4a} sendo este último expresso em alto nível e podendo auxiliar como marcador do HPV de alto risco (HUBBERS e AKGUL, 2015).

O HPV E sua Associação com Tumores

Após a associação do HPV com a papilomatose respiratória em recém-nascidos, os estudos continuaram até se estabelecer uma distinção entre o tumor com etiologia devido ao tabaco e o causado por HPV. Uma análise genômica de enxágue oral coletados em um estudo de caso revelou uma associação significativa entre a presença do HPV 16 e o câncer orofaríngeo (OPC). Então foi estabelecida a responsabilidade da etiologia de alguns subtipos de tumores HNSCC ao HPV. Cerca de 90% dos casos de OPCs foram relacionados com o HPV 16 e outros subtipos como o HPV 31, 33 e 35, se comparados com tumores não associados ao HPV, possuem um melhor prognóstico (GUO; EISELE; FAKHRY, 2016).

Devido ao aumento no número de casos de carcinomas tanto oral quanto da orofaringe sem fatores de risco que pudessem justificar o desenvolvimento da neoplasia, sendo eles o tabaco e o álcool por exemplo, o HPV foi conferido como um fator de risco devido a alterações celulares potencialmente malignas e por apresentar semelhanças ao câncer cervical uterino (SOARES E PEREIRA, 2018).

Por favorecer alterações celulares malignas, o HPV é considerado um vírus oncogênico, devido a sua capacidade de imortalizar os ceratinócitos orais *in vitro*. Três hipóteses podem explicar a forma de ação do vírus na carcinogênese: a primeira é uma possível interação com o genoma hospedeiro e um pro-oncogene, a segunda uma possível indução através de um gene viral que codifica uma proteína responsável pela reprodução celular e põe fim a integração com o genoma hospedeiro, que inibe a apoptose e os genes responsáveis pela supressão tumoral que acaba acarretando em uma instabilidade genética. A produção de oncoproteínas E6 e E7 inibem o ajuste no ciclo celular e afetam os genes p53 e pRB que são supressores tumorais. O E5 causa maior



proliferação celular devido a estimulação de fatores de crescimento e por consequência a indução no processo de transformação maligna (MONTENEGRO, VELOSO, CUNHA, 2014) e (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

Como Ocorre a Contaminação

A principal forma de contaminação é através da prática do sexo oral por auto inoculação, e associada com o início precoce na prática sexual, vários parceiros sexuais, hábitos como o tabagismo e outras doenças sexuais podem aumentar o risco para a contaminação e o desenvolvimento de um possível tumor, e tornam o HPV uma doença endêmica (CASTRO *et al.*, 2004) e (CANDOTTO *et al.*, 2017).

Para a contaminação com outros subtipos do vírus a via sexual é a principal, e pode ser por contato oral-genital, genital-genital ou manual genital. Pode ocorrer mesmo sem penetração através do contato vaginal ou anal e ainda durante o parto. A contaminação através de piscina, vaso sanitário ou compartilhamento de roupas íntimas ainda não foi comprovada (INCA,2020).

Tratamento

Embora na grande maioria dos casos haja regressão sem tratamento, existem algumas lesões que podem ser tratadas através da biópsia excisional cirúrgica, eletrocirurgias, CO2 laser, ou crioterapia e também alguns medicamentos que ainda não foram comprovados, mas vem apresentando um bom prognóstico (BETZ, 2019).

A escolha do tratamento acima de tudo depende da localização e estágio do tumor. O câncer de orofaringe possui tratamento semelhante a outras formas de câncer, sendo as primeiras formas de tratamento a radioterapia, quimioterapia e cirurgia. O prognóstico tende a ser benéfico principalmente devido ao perfil etário ser de uma população mais jovem e os recursos terapêuticos cada vez menos invasivos e com menores taxas de óbitos, tendo como consequência uma melhor qualidade de vida (EIDT *et al.*, 2018).

Detecção Laboratorial

A reação em cadeia de polimerase (PCR) é o método mais utilizado pois com apenas uma cópia do DNA do vírus consegue detectar a célula infectada pois possui uma elevada sensibilidade. Também podem ser utilizados a imunofluorescência, *in situ* hibridizado, Southern blot, dot blot, hibridização reversa, imuno peroxidase (PRABHU e WILSON, 2013). Os revestimentos proteicos do vírus HPV podem ser detectados através da imuno- histoquímica, a técnica utiliza antígenos específicos do vírus, juntamente com anticorpos policlonais que atuam de forma contrária. O método também é utilizado para a localização de marcadores moleculares ou de apoptose, expressos em diferentes

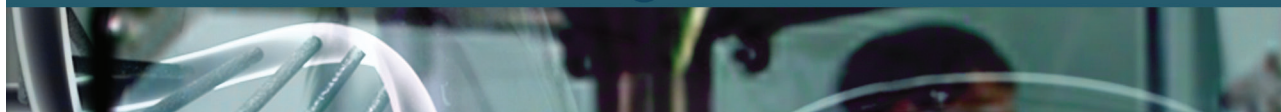


partes do tecido biológico. (MARTIS, 2013). Já a técnica de hibridização consiste em formar fitas de DNA ou moléculas de RNA a partir de clones de HPV e a molécula do vírus presente. A hibridização Southern blot possui maior utilização para a detecção do HPV em biopsias e promove a identificação do genótipo de alguns subtipos de HPV (JUNIOR *et al.*, 2016) e (CASTRO e FILHO, 2006).

Cada técnica possui sua particularidade em relação a especificidade e sensibilidade. Existem duas técnicas principais para a detecção do HPV, a primeira é a HPV-mRNA E6/E7 possui alta sensibilidade e especificidade, pois detecta os HPVs ativos transcricionais e por este motivo é considerado padrão ouro, sua desvantagem é a dificuldade de reprodução em ambiente clínico. A segunda é a p16^{INK4a} IHC, é um marcador de E7HPV, a técnica é muito utilizada em ambiente clínico, possui alta sensibilidade, possui moderada especificidade e não é considerada padrão ouro (TABERNA *et al.*, 2017).

Um sinal patognômico das lesões orais causadas pela infecção por HPV é a coilocitose que apresenta células com núcleo picnótico, halos claros e um volume maior que a citoplasma e pode ser identificada através de lâminas coradas por hematoxilina-eosina em uma análise histopatológica. Necessitam de uma confirmação diagnóstica realizada através das técnicas já citadas, citologia esfoliativa e anatomopatológica. A citopatologia é um método diagnóstico que apresenta inúmeras vantagens dentre elas a elevada sensibilidade e especificidade, baixo custo para diagnosticar inclusive possíveis células cancerosas, e por não se tratar de uma técnica invasiva, possui facilidade na obtenção de amostra e necessita de cuidados na coleta, para obter e garantir qualidade na lâmina e evitar danos celulares (LUCENA, *et al.*, 2010). Outra técnica muito empregada é a citologia em meio líquido, que consiste em utilizar um meio líquido para armazenar e preservar estruturas morfológicas e moleculares. Sua vantagem apresenta uma quantidade inferior de muco e resíduos alimentares, diminui a perda de células que podem ocorrer durante a preparação da amostra e uma melhora na distribuição celular, além disso pode ser utilizada em associação com outras técnicas moleculares como a hibridização in situ, teste imuno-histoquímico e na biologia molecular. Uma desvantagem da técnica é que muitas vezes não possui a mesma precisão da biopsia na identificação lesional. A sua aplicação é de extrema importância no diagnóstico, por monitorar e identificar lesões prévias e acompanhamento na evolução de tratamentos (GRAUNKE, GRAUNKE, SABADIN, 2015) e (ABRAHIM, 2017).

A citologia convencional é muito benéfica para o diagnóstico de lesões orais potencialmente malignas e pode ser utilizada para aprimorar o diagnóstico histopatológico, já a citologia em base líquida pode potencializar a sensibilidade, especificidade e possibilitar a utilização de material para investigações posteriores como microbiópsia por exemplo. Apesar de suas vantagens como a praticidade no diagnóstico e apresentar um valor significativamente econômico a citologia esfoliativa oral ainda não é amplamente aplicada, como na citologia cérvico vaginal (NAVONE *et al.*, 2011). A preservação da amostra, adequação e visualização se apresentaram de forma superior na citologia de meio líquido, embora não seja possível padronizar a elaboração das amostras citológicas devido as diferenças celulares e outras condições (HAYAMA *et al.*, 2005) e (SILVA *et al.*, 2019).



Vacina

A vacinação contra o HPV tinha como principal alvo prevenir a contaminação e diminuir o número de casos de câncer de colo de útero ocasionados pelo vírus, mas além destes benefícios pesquisas demonstraram um impacto significativo na redução de casos de HPV oral, cerca de 88% dos indivíduos vacinados tiveram menor probabilidade de desenvolver a infecção (HANDISURYA *et al.*, 2020).

Um estudo sobre a eficácia da vacinação contra o HPV revelou que a indução de anticorpos específicos para o sangue e fluídos orais, sendo este último correspondente à saliva, apresentou IgA e IgG. A vacina induz IgG no soro que pôr sua vez consegue se translocar para o fluído extracelular que ocorre principalmente no capilar dental e estimula a IgA de forma mais fraca, ainda necessita de muitas investigações, mas já apresentou indicações de proteção e viabilidade em relação a sua eficácia (HELWICK, 2020).

As vacinas administradas antes da exposição ao vírus demonstraram eficiência na prevenção de lesões pré cancerígenas anais, cervicais, vulvar e vaginal. Algumas pesquisas realizadas em animais evidenciaram uma diminuição no desenvolvimento de lesões orais por HPV em casos já imunizados. A vacina bivalente utilizada para a prevenção do carcinoma cervical mostrou excelentes resultados em relação a redução de infecções orais do subtipo 16 e 18, cerca de 93,3% segundo um estudo conduzido pela IARC em 2013. Com a imunidade adquirida através das vacinas bivalente que abrange os subtipos 16 e 18 e a quadrivalente que além do tipo 16 e 18 ainda possui o 6 e o 11 os casos de câncer de orofaringe correlacionados ao HPV sofreram uma significativa redução (SERRA, 2016) e (EIDT *et al.*, 2018).

Conclusão

O HPV oral é uma doença viral, transmitida através da prática do sexo oral e afeta 2,3 vezes mais homens em comparação com as mulheres. Alguns subtipos são potencialmente oncogênicos e estão associados ao câncer de orofaringe. A prevenção deve ser realizada principalmente com a conscientização da importância da vacina. O diagnóstico é realizado através de profissionais habilitados na área de análises clínicas, como o biomédico responsável pela detecção laboratorial, que é de extrema importância para identificação correta do vírus e como resultado um tratamento de sucesso e um bom prognóstico para o paciente.

Referências

ABRAHIM, Naíza Menezes Medeiros. Contribuição da Citopatologia Esfoliativa no diagnóstico de lesões de cavidade oral. Disponível em: <<https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/6331>>. Acesso em: 04 out. 2020.

BETZ, Sasha J. HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review. *Head Neck Pathol.* vol. 13, n.1, p.80-90. 2019.



BRASIL. Guia Prático Sobre o HPV. Brasília, 2014. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/marco/07/guia-perguntas-repostas-MS-HPV-profissionais-saude2.pdf>>. Acesso em: 28 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Controle Do Câncer Do Colo Do Útero: Conceito e Magnitude. Brasília, DF,; Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-uterio/conceito-e-magnitudeem>>. Acesso em: 28 set. 2020.

CAIADO, Grasielle Di Manoel; FIGUEIRÉDO, Priscila Valente de. Atlas Virtual de Câncer Bucal e Lesões Cancerígenas. Disponível em: <<http://www.unievangelica.edu.br/gc/graduacao/odontologia/cancerbucal/inicio.html>>. Acesso em: 01 out. 2020.

CANDOTTO, V.; LAURITANO, D.; NARDONE, M.; BAGGI, L.; ARCURI, C.; GATTO, R.; GAUDIO, R. M.; SPADARI, F.; CARINCI, F. HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. *Oral Implantol*, vol.10, n.3, p.209-220, july./sept. 2017.

CASTRO, Therezita M.P.G.; CÍCERO, E.R. Neto; Scala, Krysthiane A.; Scala, Wanessa A. Manifestações orais associadas ao papilomavírus humano (hpv) conceitos atuais: revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, vol. 70, n. 4, p. 546-550, jul./ago. 2004.

CASTRO, Therezita Peixoto Patury Galvão; FILHO, Ivo Bussoloti. Prevalência do papilomavirus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. vol.72, p.272-282, mar./abr. 2006.

COSTA, Larissa Aparecida; GOLDEBERG. Papilomavírus Humano (HPV) entre Jovens: um sinal de alerta. *Saúde e Sociedade*, vol.22, n.1, p. 249-261. 2013.

CUNHA, Amanda Ramos da; PRASS, Tatiane Schaedler; HUGO, Fernando Never. Mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no Brasil, de 2000 a 2013. *Ciência e Saúde Coletiva*, vol.25, n.8, p. 3075-3086, ago. 2020.

EIDT, Andressa Silva; NUNES, Bruna; STEFFEN, Luciane; STEFFEN, Nédio. Neoplasia de Orofaringe e sua Relação com o HPV. *Acta Médica*. vol. 39, n.2 p. 225-236. 2018.

FERRARO, Cintia Tereza Lima; CANEDO, Nathalie Henriques Silva; OLIVEIRA, Silvia Paula de; CARVALHO, Maria da Gória da Costa; DIAS, Eliane Pedra. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas, *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, vol.47, n.4, p. 451-459. ago. 2011.

GRAUNKE, Priscila; GRAUNKE, Alexandra; SABADIN, Clarice Saggin. MANIFESTAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS AO PAPILOMAVIRUS HUMANO. Disponível em: <<https://soac.imed.edu.br/index.php/mic/ixmic/paper/view/136>>. Acesso em: 04 out. 2020.

GUO, Theresa; EISELE, David W.; FAKHRY, Carole. The Potential Impact of Prophylactic HPV Vaccination on Oropharynx Cancer. *American Cancer Society*, p.2313-2323. 2016.

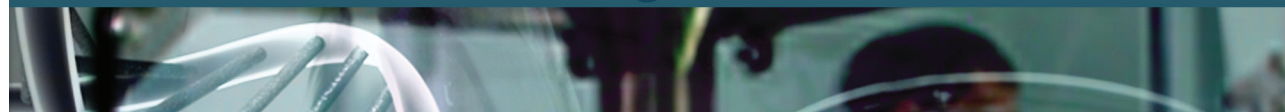
HANDISURYA, A.; SCHELLENBACHER, C.; HAITEL, A.; SENGERT, T.; KIRNBAUER, R. Human Papilomavirus Vaccination Induces Neutralising Antibodies in Oral Mucosa Fluids. *British Journal of Cancer*, vol.144, n.4, p.409-416, feb. 2016.

HAYAMA, Fábila H.; MOTTA, Ana C.F; SILVA, Antonio de Padua G.; MIGLIARI, Dante A. Liquid-based preparations versus conventional cytology: specimen adequacy and diagnostic agreement in oral lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, vol. 10, n.2 p. 115-122, mar./apr. 2005.

HELWICK, Caroline. Rates of Oral HPV Infection Plummet After Vaccination., *The ASCO Post*. Disponível em: <https://ascopost.com/issues/may-25-2017/rates-of-oral-hpv-infection-plummet-after-vaccination/?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=The_ASCO_Post_Trend_MD_0>. Acesso em: 25 set. 2020.

HUBBERS, Christian U.; AKGUL, Baki. HPV and cancer of the oral cavity. *Journal Virulence*. vol. 6. p. 244-248. 2015.

JUNIOR, Luiz Oliveira; OLIVEIRO, Eloize Fernanda; BASTOS, Emillyn Ferreira; JÚNIOR, André Tomaz Terra.



Infecção por papilomavirus humano (HPV): Aspectos gerais. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*. vol. 7, n. 1, p. 41-52, jan./jun. 2016.

LETO, Maria das Graças Pereira; PORRO, Adriana Maria; JUNIOR, Gildo Francisco dos Santos; TAMIMORI, Jane. Infecção pelo papilomavirus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas, *An Bras Dermatol*, v.86, n.2, p. 306-17. 2011.

LUCENA, Eudes Euler de Souza; MIRANDA, Alessandra Marinho; Araújo, Fábio Andrey da Costa; GALVÃO, Carlos Augusto Barbosa; MEDEIROS, Ana Myriam Costa. Método de Coleta e a Qualidade do Esfregaço de Mucosa Oral. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxila-Fac*, vol. 11, n. 2, p.55-62, abr./jun.2011.

MARTEL, Catherine de; PLUMMER, Martyn; VIGNAT, Jerome; FRANCESCHI, Silvia. Worldwide burden of câncer attributable to HPV BY site, country and HPV type. *International Journal of Cancer*, vol. 141, p. 664-670, apr. 2017.

MARTINS, Patrícia Peixoto. Métodos diagnóstico da infecção pelo vírus do papilomavírus humano. Disponível em: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Svho1jjswJMJ:https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/11515/2/Monografia.pdf+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em: 04 nov. 2020.

MENEZES, Fabrício do Santos; LATORRE, Maria do Rosário Dias de Oliveira; CONCEIÇÃO; GLEICE Margarete de Souza; CURADO, Maria Paula; ANTUNES, José Leopoldo Ferreira; TOPORCOV, Tatiana Natasha. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 31, n. 36, p. 4450-4559, nov. 2013.

MONTENEGRO, Luiza A. S; VELOSO, Heloisa, H. P; CUNHA, Paula. Â. S. M.A. Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do câncer oral e de orofaringe. *Rev Odontol Bras Central*, vol. 23, n. 67, p. 217-225, 2014.

NAVONE, Roberto; PENTENERO, Monica; GANDOLFO, Sergio. Liquid-based cytology in oral cavity squamous cell câncer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 19, n.2, p.77-81, abr.2011.

OLIVEIRA, Márcio C.; SOARES, Rosilene C.; PINTO, Leão P.; COSTA, Antônio de L.L. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, vol. 69, n.4, p. 553-559, jul./ago.2003.

OROPHARYNGEAL CANCER TREATMENT - HEALTH PROFESSIONAL VERSION. NATIONAL

CANCER INSTITUTE Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/oropharyngeal-treatment-pdq>>. Acesso em: 23 set. 2020.

PEREIRA, Karuza Maria Alves; SANTOS, Pedro Paulo de Andrade; ROCHA, Danielle Albuquerque Pires; LIMA, Kenio Costa. Papilomavírus humano e câncer oral: uma revisão dos conceitos atuais. *Revista de Odontologia da UNESP*, vol. 36, n. 2, p. 151-156, 2007.

PRABHU S. R.; WILSON D. F. Human papillomavirus and oral disease - emerging evidence: a review. *Australian Dental Journal*, vol. 58, p. 2-10, jan. 2013.

SERRA, Maria Leonor dos Santos Pinto. Carcinomas da Orofaringe associados ao Vírus do Papiloma Humano. Disponível em: < <https://core.ac.uk/download/pdf/95165846.pdf>>. Acesso em: 11 nov. 2020.

Silva, Michelli B.; BATISTA, Thiago B. D.; DUARTE, Bruna F.; LEONART, Maria Suely S. FIPLIQ: uma solução alternativa para exames citológicos e bucais. *J Bras Patol Med Lab*, vol. 55, n.5, p.474-487, 2019.

SIMONATO, Luciana Estevam; MIYAHARA, Glauco Issamu. O papel do Papilomavírus Humano na Carcinogênese Bucal. *Revista Brasileira de Cancerologia*, vol. 53, n. 4, p.471-476, 2007.

SOARES, Ana Carla Rodrigues; PEREIRA, Claudio Maranhão. Associação do HPV e o Câncer Bucal. *Revista Ciências e Odontologia*, vol.2, n.2, p.22-27, 2018.

TABERNA, M.; MENA, M.; PAVÓN M. A.; ALEMANY L.; GILLISON M. L.; MESÍA, R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Annals of Oncology*, vol. 28, n.10, p.2386-2398, out. 2017.



TRISTÃO, Willys; RIBEIRO, Rodrigo Metzker Pereira; OLIVEIRA, Camila Andrea de; BETIOL, Julio Cesar; BETTINI, Jussara de Souza Ribeiro. Estudo epidemiológico do HPV na mucosa oral por meio de PCR. *Braz.j. otorhinolaryngol*, vol.78, n.4, p. 66-70, jul./ago. 2012.

YOU, E.L.; HENRY, M.; ZEITOUNI, A. G. Human papilomavírus-associated oropharyngeal câncer: review of current evidence and management. *Current Oncology*, vol. 26, n.2, p.119-123, apr. 2019.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por me dar tudo que precisei para alcançar meu objetivo. Agradeço aos meus pais Alcides e Simone pelo apoio nos momentos mais difíceis e não medirem esforços para que esse sonho se tornasse realidade, esse trabalho de conclusão de curso é resultado de todo o esforço deles por minha educação.

Agradeço ao meu noivo Ben Hur Jr por seu carinho, paciência e incentivo para conquistar esse sonho e outros que ainda estão por vir.

Agradeço aos meus professores e a minha Orientadora Michelli por sua atenção e ensinamentos que me ajudaram chegar até aqui.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que de alguma forma estiveram envolvidas nesta vitória.