

PAPILOMA VÍRUS HUMANO COMO FATOR ETIOLÓGICO DO CARCINOMA ESPINOCELULAR BUCAL: REVISÃO DE LITERATURA

HUMAN PAPILOMA VIRUS AS AN ETIOLOGICAL FACTOR OF ORAL SPINOCELLULAR CARCINOMA: LITERATURE REVIEW

Natália de Queiroz Melo¹, Amanda Barreira Silva², Andressa Nunes de Oliveira³, Elyne Santana de Faria⁴, Virgílio Francisco de Sá⁵, Hidecazio de Oliveira Sousa⁶

¹Graduada em Odontologia no Centro Universitário Alfredo Nasser e Mestranda na Universidade Federal de Goiás

²Graduada em Odontologia no Centro Universitário Alfredo Nasser e Mestranda na Universidade Federal de Goiás

³Graduada em Odontologia, Centro Universitário Alfredo Nasser

⁴Graduada em Odontologia, Centro Universitário Alfredo Nasser

⁵Graduado em Odontologia, Centro Universitário Alfredo Nasser

⁶Docente, Faculdade de Odontologia, Centro Universitário Alfredo Nasser

Resumo

Introdução: O câncer de boca descrito na literatura científica como carcinoma espinocelular oral, consiste em uma neoplasia maligna comum que afeta a região de cabeça e pescoço. Com ênfase na cavidade oral, apresenta maior incidência de acometimento na língua e no assoalho da boca. Dentre os fatores etiológicos são comprovados na literatura, o tabagismo, etilismo, e atualmente em evidência o papiloma vírus humano (HPV). **Metodologia:** Realizou-se neste trabalho uma revisão de literatura, com levantamento bibliográfico realizado entre abril de 2023 até setembro de 2024 utilizando-se as ferramentas de busca Pubmed, Cochrane library, Google Acadêmico e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). **Resultados:** Os resultados e discussões encontrados sobre a associação do HPV com o carcinoma espinocelular de boca apontaram o HPV-16 como um subtipo atuante nas reações de lesões pré-malignas e na atividade de carcinogênese do câncer de boca. **Conclusão:** Concluiu-se que os estudos apresentaram limitações metodológicas específicas sobre o HPV relacionado ao desenvolvimento do carcinoma espinocelular de boca, no entanto, a presença do vírus associado a outros fatores de riscos é expressiva nas manifestações cancerosas na cavidade bucal, sendo necessário o cirurgião-dentista assumir um papel de autonomia na identificação das lesões orais e proceder com um possível diagnóstico precoce e orientações sobre os meios de prevenção.

Palavras-chave: Diagnóstico Bucal. Neoplasias Bucais. Papilomavírus humano 16. Câncer Oral.

Abstract

Introduction: Mouth cancer, described in the scientific literature as oral squamous cell carcinoma, is a common malignant neoplasm that affects the head and neck region. With emphasis on the oral cavity, it has a higher incidence of involvement in the tongue and floor of the mouth. Among the etiological factors, smoking, alcohol consumption, and the human papilloma virus (HPV) are currently in evidence in the literature. **Methodology:** In this work, a literature review was carried out, with a bibliographic survey carried out between April 2023 and September 2024 using the search tools Pubmed, Cochrane library, Google Scholar and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). **Results:** The results and discussions found on the association of HPV with oral squamous cell carcinoma pointed to HPV-16 as a subtype active in the reactions of pre-malignant lesions and in the carcinogenesis activity of oral cancer. **Conclusion:** It was concluded that the studies presented specific methodological limitations on HPV related to the development of squamous cell carcinoma of the mouth, however, the presence of the virus associated with other risk factors is significant in cancerous manifestations in the oral cavity, requiring the surgeon -dentist assumes an autonomous role in identifying oral lesions and proceeds with a possible early diagnosis and guidance on means of prevention.

Keywords: Oral Diagnosis. Oral Neoplasms. Human Papillomavirus 16. Oral Cancer.

ENVIADO:18/07/2024; ACEITO: 25/10/2024; REVISADO: 11/12/2024

Contato: nataliadqm@gmail.com

Introdução

O carcinoma espinocelular de boca (CECB) que também recebe como denominação carcinoma epidermóide, consiste em uma neoplasia maligna

mais comum que afeta a região de cabeça e pescoço, e com ênfase na cavidade intraoral com maior incidência de acometimento na língua, e no assoalho da boca¹⁸²⁹.

A manifestação do CECB é desencadeada por lesões potencialmente malignas, sendo demonstrado indícios do seu desenvolvimento precocemente, favorecendo o seu diagnóstico e tratamento com maior taxa de sucesso. As lesões descritas são, leucoplasia, eritroplasia, eritroleucoplasia, leucoplasia verrucosa proliferativa e fibrose submucosa oral, conhecidas como lesões predisponentes a sofrer crescimento e transformação e consequente malignidade. Sendo assim, o prognóstico pode ser beneficiado pelo diagnóstico precoce, através do conhecimento prévio sobre os distúrbios potencialmente malignos e suas respectivas manifestações³.

O conhecimento sobre o perfil epidemiológico dos pacientes portadores do câncer de boca é outro fator de relevância, na determinação do direcionamento de métodos de prevenção e na identificação das características predisponentes que indicam a incidência do carcinoma espinocelular em uma população. Na literatura é indicado a maior prevalência do câncer de boca em homens, em leucodermas, com idade acima dos 40 anos, e ao tratar-se de fatores socioeconômicos o nível baixo de renda e acesso à escolaridade são considerados os mais prevalentes².

Os fatores de riscos mais comuns destacados na literatura são, o consumo de tabaco e álcool, mas além destes fatores tradicionais o hábito de mascar nozes de betel é evidenciado como um potencial agente do carcinoma espinocelular¹⁵. Ademais, existem outros fatores predisponentes relevantes ao tratar-se do câncer bucal, e atualmente destaca-se a exposição de infecções virais, como o papiloma vírus humano (HPV), um possível agente associado ao desenvolvimento de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, incluindo a cavidade oral^{11 6}.

O papiloma vírus humano (HPV) é um vírus que apresenta um DNA específico, considerado universalmente como um agente etiológico de câncer uterino, da vulva e demais associados a parte genitália de homens e mulheres. A sua associação ao câncer de boca tem estado em evidência devido a presença do seu DNA e potencial oncogênico nos casos de carcinoma espinocelular oral, o que remete um impacto significativo no processo de prevenção, diagnóstico e o seu tratamento, ou seja, um acréscimo na lista

de fatores de riscos que impactam na prevalência das neoplasias associadas a cavidade oral^{18 10}.

Este trabalho tem como objetivo descrever através de uma revisão de literatura, as evidências encontradas sobre a associação do HPV com o carcinoma espinocelular de boca, e suas implicações na Odontologia.

Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura acerca do tema papiloma vírus como fator etiológico do carcinoma espinocelular bucal. O levantamento bibliográfico foi realizado entre abril de 2023 até setembro de 2024 utilizando-se as ferramentas de busca *Pubmed*, *Cochrane library*, *Google Acadêmico* e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*. Os descritores de busca foram “Diagnóstico Bucal”, “Neoplasias Bucais”, “Papilomavírus Humano 16”, “Infecções Tumorais por Vírus”, “Carcinoma Espinocelular”, sendo utilizados os operadores “and” e “or” entre as palavras chaves.

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos artigos foram: trabalhos originais publicados na íntegra em português e inglês, estudos observacionais, clínicos e revisões sistemáticas, que abordassem o respectivo tema. Foram excluídos do estudo: artigos de opinião, artigos no prelo, artigos duplicados, dissertações e artigos que não contemplaram diretamente a temática estabelecida.

Quanto à análise dos critérios de elegibilidade, foram analisados os trabalhos por meio de leitura do título adjunto do resumo e seguida da seleção prévia, foram avaliados a íntegra e organização dos dados. Ao final, um total de 32 artigos principais foram utilizados para a construção deste estudo.

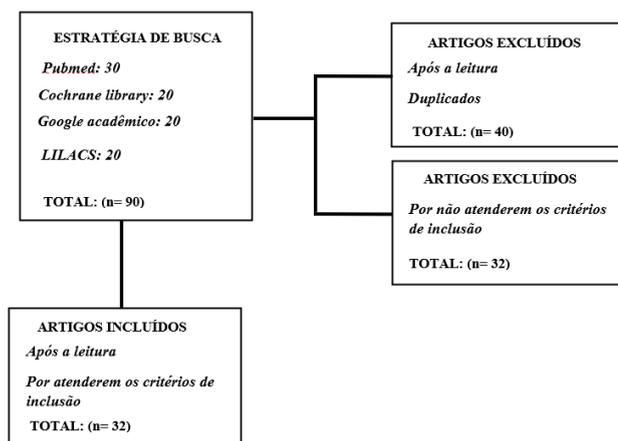


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos

Revisão de literatura

Papiloma Vírus Humano

O papiloma vírus humano (HPV) da família *Papilloma viridae*, gênero Papiloma vírus, consiste em um vírus capaz de invadir mucosas oral, genital e anal, infeccionando a camada basal do epitélio que em continuidade, as células infectadas passam a se propagar e passar pelo processo de diferenciação, que uma vez acumulados possuem a capacidade de alterar o DNA e provocar modificações dos cromossomos e desencadear em uma possível neoplasia¹³.

Devido a transmissão do vírus ser por via direta de contato entre mucosas, o comportamento sexual entra como o principal fator de risco quando se trata da contaminação por HPV, sendo assim, o número de parceiros sexuais, práticas sexuais sem a utilização de preservativo, em destaque o sexo oral e anal, estão em evidências no que diz respeito ao risco de infecção. Ao tratar-se do gênero, a maior prevalência de HPV abrange o sexo masculino, tendo como justificativa esta predominância, o número significativamente alto de parceiros ao decorrer do ano, e o hábito de não utilizarem proteções em suas relações^{10 8}.

A transmissão vertical de HPV que consiste na infecção de mãe para filho também ocorre, tendo alguns estudos relatando a possível contaminação pelo líquido amniótico, da placenta ou em casos de parto normal devido ao contato com a região genital ao nascer, o que desencadearia na expressão subseqüentes de lesões benignas em crianças²⁵.

A partir de 2 semanas até 8 semanas ocorre a incubação apresentando uma relação direta com a imunidade dos pacientes, isto é, a sua expressão depende em primeiro, do estado imune do hospedeiro infectado, do tipo de vírus que está presente na infecção, e permeabilidade das células, e devido a qualidade do ambiente como a língua que possui glândulas salivares, pode favorecer o crescimento e desenvolvimento de lesões⁴.

O papiloma vírus humano apresenta mais de 200 subtipos identificados, sendo classificados como baixo e alto risco ao tratar-se da causalidade de lesões potencialmente malignas e conseqüente desenvolvimento para malignidade. Em relação às lesões orais, há subtipos de HPV que apresentam riscos expressivos, precursores no desenvolvimento de papiloma, condiloma, verruga vulgar, líquen plano, hiperplasia, carcinoma verrucoso, e a leucoplasia que na literatura é evidenciada como uma lesão pré-cancerosa. Os tipos de HPV causadores das manifestações de lesões bucais evidenciados na literatura como de baixo risco são os, HPV-6 e HPV-11, provocando somente lesões verrucosas benignas, e de alto risco os subtipos HPV-16 e HPV-18 que desencadeiam em manifestações de células pré-malignas e atividade no processo de carcinogênese, os mais estudados devido a alta prevalência nos casos de cânceres orofaríngeos positivo para essa infecção^{4 6}.

Identificação do HPV no Carcinoma Espinocelular Oral

O HPV-16 e 18 interferem nas vias celulares e imunológicas, com alterações no reparo de DNA e síntese de proteínas contribuintes na formação de alterações cancerosas, e suas respectivas expressões que desencadeiam na progressão da oncogênese e sua migração⁶.

Com relação a carcinogênese desencadeado pelo papiloma vírus humano, é evidenciado a sua relação com a presença de genomas específicos, isto significa, que determinadas proteínas virais permitem a replicação e transformação das células do hospedeiro. As oncoproteínas E6 e E7 impulsionam as alterações tumorais, o que indica as suas respectivas presenças, como marcadores, de alto risco de infecção por HPV e conseqüente desenvolvimento de câncer oral^{9 12 29}.

A presença das proteínas virais aumenta o risco de CECB principalmente nas regiões de assoalho, língua e palato, em destaque a E7 com sorotipo 16. Ao tratar-se da relação com a sobrevida do paciente, devido a ineficácia do controle do HPV e em destaque o diagnóstico tardio, desencadeia em um uma baixa sobrevida¹.

Em um estudo de prevalência com ênfase na análise da expressão e positividade do HPV-16 em casos de carcinoma espinocelular de orofaringe, identificou-se o subtipo 16 como o mais frequente e com maior prevalência na base da língua ao analisar a cavidade oral⁷. Apesar dos poucos estudos e suas limitações sobre a detecção especificada dos tipos de HPV relacionado ao câncer oral, destacam-se que o HPV-16 é o mais encontrado na avaliação do DNA do HPV em quase 30% dos casos de carcinoma espinocelular de boca associados e positivo para a infecção, confirmando mais uma vez a suscetibilidade deste subtipo nas manifestações neoplásicas^{7 12}. No entanto, relata-se também a não expressão de malignidade em alguns casos de lesões oriundas de infecções que apresentam positivo para este tipo viral, sendo identificado nos exames laboratoriais, a ausência da expressão de proteínas relevantes no comportamento maligno¹².

A presença de colicitose identificada no exame histológico, caracterizada por presença de células que apresentam núcleos, ou seja, vacúolos, localizados na periferia, é definida como uma característica de infecção por HPV¹⁷. Portanto, sendo um dos indicadores avaliados no exame anatomopatológico de carcinoma espinocelular oral, considera-se um dos métodos eficazes no que diz respeito à detecção da presença do vírus em células escamosas amostrais^{27 17 28}. O diagnóstico pode-se também ser obtido por identificação de DNA e antígenos proteicos e anticorpos pelas técnicas, *enzima linked Immunosorbent Assay* (ELISA), Hibridização in situ e reação de polimerase em cadeia (PCR), permitindo uma avaliação molecular, em destaque, a presença de mutação de genes, como o gene p53 atuante no ciclo de renovação de células e reparos do DNA^{27 17 28}.

Diagnóstico do Carcinoma Espinocelular HPV-Positivo

O diagnóstico de lesões associadas ao papilomavírus comumente podem ser identificadas clinicamente com a identificação das características

clínicas, encontradas na mucosa oral, e com a identificação de uma alteração no exame clínico precede-se com a solicitação de exames complementares. Os métodos, tais como, citologia esfoliativa, exame anatomopatológico, e por fim as técnicas de hibridização in situ e reação em cadeia polimerase conhecido como PCR, são utilizados para reconhecer o genoma viral e sua tipologia obtendo-se a confirmação do diagnóstico previsto no exame inicial, permitindo o prosseguimento de estratégias de tratamento que preserve a saúde do paciente²⁶.

A avaliação da soropositividade para HPV e identificação dos subtipos de riscos para carcinoma espinocelular, são avaliados em exames imunohistoquímicos combinado a hibridização in situ, que indicam através de expressões gênicas, a especificidade da infecção viral e a presença de marcadores de proteínas indicativos de possíveis alterações oncogênicas, incluindo também a *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* que é utilizado também para detectar a presença de anticorpos contra antígenos do papiloma vírus humano identificando até mesmo a gravidade da infecção^{10 23}.

No que diz respeito a análise imunohistoquímica, a utilização deste método de diagnóstico com a aplicabilidade da P16 uma proteína, apresenta 100% de sensibilidade e 79% de especificidade, um marcador molecular eficaz na identificação do subtipo HPV16, auxiliando na estratificação do risco da infecção e definição do prognóstico do caso avaliado⁶.

O impacto do fator etiológico na Odontologia

A respeito da sua propagação na cavidade oral, foram levantados questionamentos na literatura sobre a sua proliferação na mucosa oral, sendo apresentadas algumas evidências da sua possível associação à bolsa periodontal. Pacientes com doença periodontal, que devido ao contato com células basais permanece no local o vírus latente, e a sua proliferação ocorre, funcionando como um reservatório e estendendo a carga viral elevada, ocorrendo a sua expressão com o desenvolvimento de lesões. No entanto, ainda há limitações de estudos relacionando a doença periodontal com o HPV, e os poucos resultados refletem na importância do tratamento periodontal

com finalidade de preservar mais que a estrutura periodontal dos dentes¹².

Em uma revisão sistemática com finalidade de avaliar lesões orais benignas do papiloma vírus humano e sua relação com o câncer de boca em pacientes pediátricos, identificou-se a verruga vulgar e papiloma escamoso como os mais incidentes na cavidade oral, sendo a língua e o palato os locais mais afetados. O câncer bucal foi identificado como raro em crianças, que poderia ser explicado pela ausência de outros fatores etiológicos que favorecem a oncogênese, como o etilismo e tabagismo, mas foram evidentes associação do HPV com síndromes congênitas em crianças²⁵.

Esses achados impactam no processo de exame clínico odontológico, determinando o papel dos cirurgiões-dentistas, e em destaque os odontopediatras, que são os possíveis profissionais que terão o primeiro contato clínico com essas lesões desencadeadas pelo vírus. Sendo assim, o diagnóstico precoce e o seu tratamento são de responsabilidade do cirurgião-dentista, devendo exigir dos pais e responsáveis as informações sobre a vacinação contra o HPV que é oferecida gratuitamente pelo sistema único de saúde no Brasil, e em caso de suspeita de transmissão do vírus horizontal, desencadeado pelo abuso sexual, a denúncia deve ser obrigatoriamente feita pelo profissional^{25 20}.

No ano de 2023 em conformidade com o novo plano da Organização Mundial da Saúde, publicou-se uma nova técnica com atualização das recomendações da vacinação contra HPV no Brasil, abordando a adoção da vacinação em dose única para o público-alvo de pessoas de 9 a 14 anos de idade, adultos de até 19 anos não vacinados e portadores de papilomatose respiratória recorrente^{22 20}.

O assoalho da boca e a língua representam as estruturas mais predominantemente infectadas por este vírus, enquanto na região de orofaringe as amígdalas são locais de maior acometimento, uma região menos acessível a visibilidade detalhada, o que levanta um alerta para a fase de diagnóstico. A análise minuciosa das regiões da cavidade oral e orofaringe na etapa de exame clínico odontológico é indispensável^{12 14}.

O conhecimento sobre o HPV como fator etiológico de câncer de boca, e sobre os fatores de risco, das lesões relacionadas e suas

características, e dos critérios e exames para formalizar o diagnóstico, tornam inegável o acréscimo de mais uma atenção minuciosa sobre esta temática e o protagonismo do cirurgião-dentista frente à prevenção e o diagnóstico precoce das alterações desencadeadas pelo HPV¹⁷.

Discussão

Devido às diferentes metodologias utilizadas na detecção e avaliação molecular do HPV no carcinoma espinocelular de boca, implica-se em uma variação significativa de métodos de diagnóstico de um estudo para outro, o que limita a determinação exata da prevalência do papiloma vírus humano no câncer de boca. Sendo assim, o uso específico e sua respectiva eficácia sobre os métodos de avaliação do vírus e da sua atividade nas células consiste em uma mais uma temática que necessita de uma maior visibilidade^{4 5}.

Após duas décadas de investigações, esta carência de análises de métodos apropriados ainda é evidente, e apesar do *papiloma vírus humano* estar confirmado na literatura como um fator de risco para o câncer de boca, é evidente a necessidade de uma avaliação das particularidades do vírus sobre o progresso do carcinoma escamoso oral de maneira isolada, pois a maioria dos estudos associam em seus resultados de pesquisa com o câncer orofaríngeo e de cabeça e pescoço, limitando os possíveis detalhes sobre o prognóstico e demais condutas frente ao HPV positivo relacionado ao CECB¹.

Outra limitação que é presente na literatura devido à escassez de estudos específicos, é a respeito da não expressividade de alterações de malignidade em determinados sorotipos que tem esta predisposição, e sobre casos em que mesmo o DNA sendo positivo para o HPV não se considera como fator desencadeante do CECB, devido a quantidade e a atividade do DNA do HPV não serem predominantes. Dessa forma, as avaliações minuciosas sobre o sorotipo exato do HPV presente, a detecção da atividade do vírus nas células, expressão das oncoproteínas juntamente de dados focados na sobrevivência do paciente com câncer de boca positivo para *papiloma vírus*, são necessárias para determinar resultados mais específicos e indicar novos estudos clínicos com ênfase no tratamento e prevenção¹².

A taxa de sobrevivência também ainda é uma particularidade que se encontra em contradição,

com alguns estudos citando uma taxa de sobrevida maior quando o carcinoma espinocelular é positivo para HPV do que os tumores HPV-negativo a não ser que estejam associados com outros fatores de risco como o tabagismo e o álcoolismo^{27 17}. Entretanto, outros estudos apontam resultados adversos para carcinoma espinocelular HPV-positivos com menor índice de sobrevida, devido a falha no controle do fator etiológico, e resultados indicando alguns casos de pacientes com infecção avançada por HPV-16 com o risco aumentado de metástases a distância, e resultados ineficazes no tratamento convencional do câncer^{15 1}.

Um dos fatores a ser questionado nos estudos com delineamento adequados, é a respeito da durabilidade da infecção oral por HPV e a sua ação no desenvolvimento de CEC da orofaringe e oral, sendo relatado a possibilidade de ocorrer um intervalo de quase 20 anos para a posterior manifestação no processo de carcinogênese. Assim sendo, identifica-se uma lacuna com relação a definição da infecção por HPV como único fator etiológico na ocorrência do CEC¹⁹.

As vacinas profiláticas são meios eficazes com finalidade de prevenir contra a infecção por HPV, sendo recomendado pelo *American Cancer Society* a sua administração em crianças de 9 a 12 anos de idade. O dever segue sobre o profissional de saúde orientar sobre a importância de completar a vacinação com finalidade de reduzir a uma falha na adesão, sobre as hesitações quanto aos efeitos adversos e as informações não verídicas, com orientações sobre as doenças sexualmente transmissíveis e seus meios de prevenção, e em específico da Odontologia, evidenciar o seu risco quanto as lesões benignas e malignas^{21 24}. As abordagens terapêuticas apresentam uma eficácia fundamentada no contato com anticorpos que em quantidades pequenas são suficientes para o bloqueio de novas infecções causadas pelo genótipo do vírus, sendo como exemplo as proteínas E6 e E7 alvos das vacinas⁶.

Ao tratar-se das características e diferenças frente ao carcinoma espinocelular de boca positivo para o HPV e o convencional sem associação a infecção viral, os poucos estudos retrospectivos relatam uma similaridade na prevalência de acometimento, em relação ao gênero e idade, sendo homens com idade média de 60 anos, alcoólatras e fumantes^{19 31}. Em contradição, um estudo sobre as características clinicopatológicas

da expressão do papiloma vírus humano no CECB realizado na china identificou-se, uma maior prevalência em mulheres com idade média de 35 anos³⁰. A localização de acometimento do CECB associado ao HPV apresentou-se como maior predileção as regiões de assoalho da boca e superfície ventral da língua³¹. Na sequência, a respeito das características morfológicas e histológicas sugere-se uma predominância de morfologia não queratinizante, com característica verrucosa na maioria dos casos de carcinoma espinocelular oral positivos para o HPV, indicando-se uma possibilidade de menor complexidade molecular na resposta ao tratamento e por fim melhor prognóstico ao comparar-se com os queratinizantes, como o carcinoma espinocelular oral convencional^{31 32}. As limitações sobre a definição de um perfil epidemiológico e das características do CEC oral associado ao HPV em comparação com o convencional, indica-se uma necessidade de estudos prospectivos multicêntricos para responder as lacunas presentes na literatura. Com base nas argumentações dissertadas neste trabalho, apesar de algumas limitações relativo ao HPV quanto a expressividade e prevalência ao tratar-se do desenvolvimento de lesões malignas como o carcinoma espinocelular de boca, pode-se constatar o *papilomavírus humano* como um possível fator etiológico que exibe alterações que podem ser detectáveis pelo cirurgião-dentista. Sendo assim, os seus diagnósticos precoces juntamente de orientações de prevenção têm uma evidente importância, a fim de diminuir as consequências quanto a saúde bucal e geral do paciente.

Conclusão: As limitações nos estudos quanto ao HPV e o desenvolvimento do carcinoma espinocelular de boca são evidentes, indicando a necessidade de estudos com metodologias adequadas para as perguntas a serem respondidas. No entanto, a presença do vírus como possível fator etiológico predisponente em reações cancerosas na cavidade bucal e, principalmente quando associado a outros fatores de risco evidencia-se o papel do cirurgião-dentista na identificação das lesões orais e prosseguimento com os passos semiotécnicos para concluir a hipótese diagnóstica, e preferencialmente de forma imediata, não subestimando as alterações presentes na mucosa oral do paciente. A

colaboração na conscientização sobre o HPV deve ser realizada de maneira minuciosa, juntamente da importância de o paciente relatar o histórico médico

para colaborar com o tratamento e possível diagnóstico precoce.

Referências:

1. Aragón-Niño Í, Cuesta-Urquía C, González MMJ, Móran SM, et al. HPV infection in oral cancer, our experience: prevalence, clinical implications, and current vaccination program in Spain. *J Clin Exp Dent.* 2023;15(7):584-589.
2. Brener S, Jeunon FA, Barbosa AA, Grandinetti HAM. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. *Rev Bras Cancerol.* 2007;53(1):63-9
3. Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Research.* 2020; 9:229.
4. Castro TMPG, Neto CER, Scala KA, Scala WA. Manifestações orais associadas ao papiloma vírus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica. *Rev Bras. Otorrinolaring.* 2004; 70:546-50.
5. CASTRO, T.P.P.G; FILHO BUSSOLOTI, I. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006; 72: 272-282.
6. Chakraborty S, Ramasubbu K, Banerjee M, Balaji MP, Vinayagam Y, V DR. A systematic review on the molecular and clinical association between Human Papillomavirus and Human Immunodeficiency Virus co-infection in Head, Neck and Oral squamous cell carcinoma. *Rev Med Virol.* 2023;33(5):2462.
7. Donà MG, Spriano G, Pichi B, Rollo F, Laquintana V, Covello R, Pellini R, Giuliani M, Pescarmona E, Benevolo M. Human papillomavirus infection and p16 overexpression in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a case series from 2010 to 2014. *Future Microbiol.* 2015;(8):1283-91.
8. Dos Santos Júnior JRL, Romão DA, Nunes VA, Pedrosa Filho CM dos S, França e Castro TM, da Conceição Abreu SI. MANIFESTAÇÃO DO HPV NA CAVIDADE ORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. *CBS* 2021; 7(1):23.
9. Esquenzai D, Bussoloti Filho I, Carvalho MGC, Barros FS. A Frequência do HPV na Mucosa Oral Normal de Indivíduos Sadios Por Meio do PCR. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 2010; 76:7884.
10. Gilison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3235-3242.
11. GUPTA K, METGUD R. Evidences Suggesting Involvement of Viruses in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Pathology Research International, India.* 2013; 7(4)321-332.
12. HUBBERS C.U, AKGUL B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence.* 2015;6(3) 244-248.
13. Kim, J. H., Park, S., Cho, Y., & Sok, S. Effects of a Human Papilloma Virus (HPV) Prevention Education among Girls in 6th Grade Elementary School, South Korea. *Sage Open;* 2023;13(3).

14. KREIMER AR. Prospects for prevention of HPV-driven oropharynx cancer. *Oral Oncol.* 2013;50(6):555-559.
15. LEE LA, HUANG CC, LIAO CT, LEE LY, HSUEH C, CHEN TC et al. Human papillomavirus-16 infection in advanced oral cavity cancer patients is related to an increased risk of distant metastases and poor survival. *Oncotarget.* 2017; 7(7):40767-7.
16. Majchrzak E, Szybiak B, Wegner A, Pienkowski P, Pazdrowski J, Luczewski L, et al. Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Young Adults – A Review of the Current Literature. *Radiology and Oncology.* 2014;48(1).
17. MONTENEGRO LAS; VELOSO, HHP, CUNHA, PÂSMA. Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do câncer oral e da orofaringe. *Rev Odontol Bras Central.* 2014; 23(67) 217-225.
18. Melo BAC, Villar . Infecção por papilomavírus humano e carcinoma espinocelular de boca – uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2020; 87(3):346-352.
19. Mena M, Taberna M, Monfil L, Arbyn M, de Sanjosé S, Bosch FX, et al. Might Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection in Healthy Individuals Explain Differences in HPV-Attributable Fractions in Oropharyngeal Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases.* 2018; 219(10):1574–85.
20. Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 41/2024-CGIC/DPNI/SVSA/MS. Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunização, 2024.
21. Moura LL, Codeço CT, Luz PM. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2021:24.
22. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022 [Internet]. www.who.int. [cited 2024 Jul 27]. Available from: <https://who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>
23. Ramanakumar AV, Thomann P, J. A. N. Candeias, Ferreira S, Villa LL, Franco EL. Use of the Normalized Absorbance Ratio as an Internal Standardization Approach To Minimize Measurement Error in Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Diagnosis of Human Papillomavirus Infection. *Journal of Clinical Microbiology.* 2010; 48(3):791–6.
24. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, Smith RA, Fontham ETH. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2020; 70(4):274–80.
25. Di Spirito F, Pantaleo G, Di Palo MP, Amato A, Raimondo A, Amato M. Oral Human Papillomavirus Benign Lesions and HPV-Related Cancer in Healthy Children: A Systematic Review. *Cancers.* 2023;15(4):1096.
26. Da Silva EJS. Considerações relacionadas ao diagnóstico e tratamento do papilomavírus humano (HPV) em cavidade oral. *Rev. Odontol. Univ. São Paulo.* 2016; 28(2) 117-125.

27. Xavier SD, Filho Bossoloti I, Lancellotti CLP; Prevalência de achados sugestivos de papiloma vírus Humano (HPV) EM biópsias de carcinoma espinocelular de Cavidade oral, orofaringe: Estudo preliminar. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2005; 71(4) 510-519.
28. Zimmer MF, Tonet C, Mezzomo LS. Coilocitose. *Rev Brasileira de Análises Clínicas.* C. 2020;52(3):286-91.
29. Soares ACR, Pereira CM. Associação do HPV e o Câncer Bucal. *Revista Ciências e Odontologia.* 2018;2(2):22–7.
30. Wang L, Jiang N, Lee Chen C. Correlation between human papillomavirus protein expression and clinicopathological features in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* 2024;38:1-8.
31. Lewis JS, Smith MH, Wang X, Tong F, Mitra Mehrad, Lang-Kuhs KA. Human Papillomavirus-Associated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: An Entity with Distinct Morphologic and Clinical Features. *Head and Neck Pathology.*2022;16(4):1073–81.
32. Gondim DD, Haynes W, Wang X, Chernock RD, El-Mofty SK, Lewis JS Jr. Histologic Typing in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A 4-Year Prospective Practice Study With p16 and High-Risk HPV mRNA Testing Correlation. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(8):1117-1124.