



**Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas Integradas
Área de Concentração em Biociências**

MARCONDES PAIVA SERRA

**ESTUDO EPIDEMIOLOGICO DE LESÕES ORAIS RELACIONADAS AO
PAPILOMAVÍRUS (HPV)**

Cuiabá, 2015

MARCONDES PAIVA SERRA

**ESTUDO EPIDEMIOLOGICO DE LESÕES ORAIS RELACIONADAS AO
PAPILOMAVÍRUS (HPV)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas, da Universidade de Cuiabá – UNIC como requisito parcial para a obtenção do título de mestre no Curso de Mestrado em Ciências Odontológicas Integradas, Área de Concentração em Biociências.

Orientador: Prof. Dra. Cyntia Rodrigues de Araújo Estrela.

Co-Orientador: Prof. Dr. Luiz Evaristo Ricci Volpato

Cuiabá, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA
Catálogo na Fonte

S487e	Serra, Marcondes Paiva. Estudo Epidemiológico de lesões orais relacionadas ao papilomavírus (HPV) / Marcondes Paiva Serra – Cuiabá, 2015. 51 f. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas Integradas da Universidade de Cuiabá – UNIC, para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas – Área de Concentração em Biociências. Orientadora: Profª Drª Cyntia Rodrigues de Araújo Estrela. Co-Orientador: Prof. Dr. Luiz Evaristo Ricci Volpato 1. Carcinoma 2. Lesões orais. 3. Papilomavírus. I. Título.
-------	---

CDU: 616.311

Normalização e Ficha Catalográfica
Valéria Oliveira dos Anjos
Bibliotecária – CRB1/1713

MARCONDES PAIVA SERRA

**ESTUDO EPIDEMIOLOGICO DE LESÕES ORAIS RELACIONADAS AO
PAPILOMAVÍRUS (HPV)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas, da Universidade de Cuiabá – UNIC como requisito parcial para a obtenção do título de mestre no Curso de Mestrado em Ciências Odontológicas Integradas, Área de Concentração em Biociências.

Orientadora: Prof. Dra. Cyntia Rodrigues de Araújo Estrela.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof. Dra. Cyntia Rodrigues de Araújo Estrela

Membro Titular: Prof. Dr. Daniel de Almeida Decúrcio

Membro Titular: Prof. Dr Orlando Aguirre Guedes

Cuiabá, 17 de março de 2015

Conceito Final: _____

A Deus primeiramente por minha vida, família e amigos.

AGRADECIMENTOS

A Universidade UNIC, especialmente a Faculdade de Odontologia, pela oportunidade de fazer este curso.

A minha orientadora Prof^a. Cyntia Estrela, pelo suporte, correções e imenso incentivo para a concretização deste sonho.

Ao Prof. Dr. Arthur Aburad pela abertura das portas do MT laboratório, fator decisivo para a elaboração deste trabalho e ao Prof. Carlo Ralf pela análise estatística.

Ao MT Laboratório, pelo apoio incondicional a este trabalho.

Aos meus colegas e amigos mestrandos, especialmente Sandra Altoe, pelo apoio nas difíceis horas de realização deste trabalho.

A todos os professores do curso de Mestrado, em nome do Prof. Álvaro, que nessa árdua luta de proporcionar o conhecimento, não mediram esforços em apoiar e ensinar, meus eternos agradecimentos.

A Catia Balduino, secretaria deste curso de mestrado, arigatô.

Agradeço a minha mãe Elza, fortaleza de todas as horas difíceis, de desânimo e cansaço.

Ao meu pai Sebastião que espiritualmente me fortaleceu.

Obrigado aos meus irmãos pelos valiosos incentivos.

A meu amigo Marcus Vinicius pelo incentivo e apoio na conclusão deste objetivo.

E a todos os amigos e companheiros de trabalho que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, e que vão continuar presentes em minha vida com certeza, o meu muito obrigado.

“Nossa maior fraqueza está em desistir. O caminho mais certo para vencer é tentar mais uma vez.”

Thomas Edson

RESUMO



RESUMO

SERRA, M. P. **Estudo Epidemiológico de lesões orais relacionadas ao Papilomavírus humano (HPV)**. 2015. 51 f. Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Universidade de Cuiabá, Cuiabá, 2015.

O Papiloma vírus humano (HPV) é o agente etiológico de algumas lesões benignas que ocorrem na cavidade bucal, tais como a verruga vulgar, o papiloma e câncer bucal. Para tanto, foram analisados todos os registros de diagnóstico histopatológico do Laboratório de Histopatologia Bucal do Governo Estadual do Mato Grosso (MT Laboratório) realizados no período de 09 anos (2005 a 2013). Os casos que apresentaram diagnóstico histopatológico positivo para o vírus HPV foram mais detalhadamente estudados. As informações contidas nos registros selecionados foram avaliadas pelo mesmo examinador com relação aos seguintes dados: a) lesões: diagnóstico histopatológico da lesão (verruga vulgar, papiloma e carcinoma de células escamosas da orofaringe (CCEO)); localização anatômica; b) paciente: gênero e faixa etária. Os resultados evidenciaram que a prevalência do diagnóstico positivo para lesões relacionadas ao HPV nos registros estudados foi de 234 casos num total de 7.176 (3,26%). Dentre os diagnósticos positivos a lesão com diagnóstico mais frequente foi o carcinoma espinocelular(144), seguido do papiloma(73) e da verruga vulgar(17). A verruga vulgar e o carcinoma espinocelular foram mais encontrados no lábio e em indivíduos do gênero masculino, enquanto o papiloma foi observado na mucosa bucal e em indivíduos do gênero masculino. A verruga vulgar e o papiloma ocorreram com maior frequência entre 41 a 50 anos de idade, enquanto o carcinoma espinocelular foi mais frequente entre 51 a 60 anos. A prevalência do diagnóstico positivo associado ao HPV foi de 3,26 % nos registros estudados no período de 9 anos no Estado de Mato Grosso.

Palavras-chave: Lesões Orais. HPV. Papiloma. Verruga vulgar. Carcinoma epidermoide. Carcinoma de células escamosas de orofaringe.



ABSTRACT

ABSTRACT

SERRA, M.P. **Epidemiological study of oral lesions related to human papillomavirus (HPV)**. 2015. 51 f. Dissertation (Master's Degree in Integrated Dental Clinic) - Post-Graduate Program, University of Cuiabá – UNIC, Cuiabá, 2015.

The human papilloma virus (HPV) is the etiologic agent of some benign lesions that occur in the oral cavity, such as the common wart papilloma and oral cancer. Therefore, we analyzed all histopathology records of Oral Histopathology Laboratory of the State Government of Mato Grosso (MT Lab) performed between 09 years (2005-2013). The cases with positive histopathological diagnosis for HPV virus were studied in more detail. The information contained in the selected records were evaluated by the same examiner with regard to the following data: a) injuries: Histopathological diagnosis of the lesion (verruca vulgaris, anogenital and oropharyngeal squamous cell (OSCC)); anatomic location ; b) patient: gender (male, female); age group .The results showed that the prevalence of diagnosed positive for HPV-related lesions in the records studied was 234 cases for a total of 7,176 (3.26%). Among the positives injury more frequent diagnosis was squamous cell carcinoma (144), followed by the papilloma (73) and the common wart (17). The common wart and squamous cell carcinoma were more frequent in the lip and in males, while the papilloma was observed in the oral mucosa and in male individuals. The common wart and papilloma occurred more frequently between 41-50 years of age, while squamous cell carcinoma was more frequent among 51 to 60 years. The prevalence of positive diagnosis associated with the HPV was 3.26% in the records studied from nine years in the State of Mato Grosso.

Keywords: Oral Lesions. HPV. Papilloma. Verruca vulgaris. Squamous cell carcinoma. Squamous cell carcinoma of the oropharynx.



LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos diagnósticos de lesões associadas ao HPV de acordo com o tipo de lesão e ano de diagnóstico.....	33
Tabela 2 - Distribuição das lesões de acordo com a localização anatômica.....	33
Tabela 3 - Distribuição das lesões bucais de acordo com o gênero	33
Tabela 4 - Distribuição das lesões de acordo com a faixa etária	33



LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

CCE - Carcinoma de Células Escamosas

CCEO - Carcinoma de células escamosas de orofaringe

DNA - Ácido desoxirribonucleico

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HPV - Papiloma vírus humano

Pb - Pares de base

PCR - Polymerase Chain Reaction (Reação da Polimerase em cadeia)

SUMÁRIO



SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	21
3	MATERIAL E MÉTODO	30
4	RESULTADOS	32
5	DISCUSSÃO.....	35
6	CONCLUSÕES.....	40
7	REFERÊNCIAS	42
	ANEXOS.....	49
	ANEXO A - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIC	50
	ANEXO B - AUTORIZAÇÃO DO LABORATÓRIO DE HISTOPATOLOGIA BUCAL DO GOVERNO ESTADUAL DO MATO GROSSO – MT.....	51

UNIVERSIDADE DE GUARULHOS



1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus que pertence à família Papovaviridae. Apresenta forma icosaédrica não envelopada, com 72 capsômeros. Seu genoma é circular e composto por dupla fita de DNA. Estes vírus não se multiplicam em culturas e, em sua maioria são epiteliotrópicos, isto é, infectam o epitélio da pele e das mucosas e promovem a proliferação do mesmo. O papilomavírus pode levar ao desenvolvimento de várias lesões benignas, pré-malignas e malignas em superfícies mucosas e cutâneas (MATTHEWS, 1982; PELCZAR-JR., 1993; SLOTS; TAUBMAN, 1992; ZUR et al., 1994; TORTOTA et al., 2005, 2009).

Estudos no mundo comprovam que 80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas por um ou mais tipos de HPV em algum momento de sua vida e no Brasil, a OMS estima que 685 mil pessoas entre a população sexualmente ativa são infectadas pelo HPV a cada ano (OKADA, 2000).

A literatura registra a existência de mais de 200 tipos de papilomavirus humano identificados (BERNARD, 2005). Esses vírus são classificados de acordo com seu material genético. Podem também ser classificados, de acordo com o potencial de malignidade: baixo potencial (tipos 6, 11, 13, 32, 34, 40, 42, 44, 53, 54, 55 e 63) e alto (tipos 16, 18, 31, 33 e 35) (DE VILLERS, 1989; SYRJANEM, 2000; ZHANG, 2004; DE VILLIERS et al., 2004; DE VILLIERS; GUNST, 2009). Dos 200 tipos virais identificados, 24 já foram encontrados em lesões da cavidade bucal (tipos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 58, 59, 69, 72 e 73) (TERAI et al., 1999).

A incidência de carcinoma bucal tem aumentado significativamente nas últimas três décadas em vários países, e o HPV têm sido diretamente implicado como a causa (CHATURVEDI, et al., 2008).

O HPV é responsável por infecções disseminadas por todo o mundo, como as doenças sexualmente transmissíveis. As vias de transmissão do HPV podem ser sexual, não sexual (familiar ou nosocomial por fômites) ou materno – fetal, podendo ser gestacional, intra e periparto (PELCZAR-JR., 1993; ESTRELA; ESTRELA et al., 2003). Dentre estas, a via sexual representa a grande maioria dos

casos (CHAPPUIS et al., 1998; CARVALHO, 2004). Okada (2000) relata que o papilomavirus penetra no hospedeiro através de pequenas lesões associadas à traumatismos, sendo que o período de incubação pode variar de 2 semanas a 8 meses. Com relação à via não sexual, é provável que o HPV, assim como as verrugas cutâneas, possa ser transmitido por “fômites” (toalhas, roupas íntimas etc.) e, também, pelo instrumental ginecológico, quando não esterilizado (PEREYRA et al., 2003).

A existência de HPV de alto risco oncogênico não representa necessariamente que ocorrerá o desenvolvimento de neoplasias. As lesões cancerígenas relacionadas ao HPV devem estar associadas a cofatores, como a queda de resistência imunológica, entre outros (GARLICK et al., 1991).

O diagnóstico do papilomavirus é feito através da associação entre as manifestações clínicas do paciente, biópsias e exames laboratoriais (LANCELLOTTI et al., 2000).

Na cavidade bucal o HPV é o agente etiológico de lesões benignas tais como o papiloma, a hiperplasia epitelial focal, a verruga vulgar, o condiloma, além de alguns casos de câncer (SCULLY et al., 1985; SLOTS; TAUBMAN, 1992; SOARES et al., 2005; CASTRO et al., 2006; PIVA et al., 2008; REGEZI et al., 2008).

Considerando a frequência da associação do vírus HPV e a presença de lesões na cavidade oral, incluindo casos de câncer bucal, e a carência de dados pertinentes ao estado de Mato Grosso, ressalta-se a importância deste estudo epidemiológico para implantação futura de serviços com o objetivo de prevenção e diagnóstico precoce de infecções por HPV na população.



2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

O papilomavírus humano (HPV) foi considerado um vírus da família Papovaviridae, nas décadas de 50 e 60, juntamente com os poliomavírus, pois ambos apresentam como material genético o DNA circular e de fita dupla, com aproximadamente 7.500 a 8.000 pares de bases (pb) e forma icosaédrica não envelopada (HOWLEY, 1994; MAJEWSKI, 1997; ZUR HAUSEN, 2002). Entretanto, o avanço nas técnicas de identificação, mostrou que há algumas diferenças, como por exemplo, o tamanho do genoma, o processo de transcrição e também diferenças quanto à composição de nucleotídeos e aminoácidos, que justificam que estes vírus sejam classificados em famílias distintas: família Papovaviridae e Papillomaviridae (DANOS et al., 1982; REBRIKOV et al., 2002; DE VILLIERS et al., 2004). Os vírus da família Papillomaviridae são descritos pelas letras HPV, do inglês Humanpapillomavíruses, e também por números que indicam a sequência em que foram descritos (BERNARD, 2005).

Estudos no mundo comprovam que 80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas por um ou mais tipos de HPV em algum momento de sua vida e no Brasil, a OMS estima que 685 mil pessoas entre a população sexualmente ativa são infectadas pelo HPV a cada ano (OKADA, 2000).

Atualmente há mais de 200 tipos de HPV identificados (BERNARD, 2005). Considerando o potencial de malignidade do vírus, pode-se classificá-lo em baixo potencial (os tipos 6, 11, 13, 32, 34, 40, 42, 44, 53, 54, 55 e 63) e alto (tipos 16, 18, 31, 33 e 35 (DE VILLERS, 1989; SYRJANEM, 2000; ZHANG, 2004; DE VILLIERS et al., 2004; de VILLIERS; GUNST, 2009). Dos 200 tipos virais, 24 já foram encontrados em lesões da cavidade bucal (tipos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 58, 59, 69, 72 e 73) (TERAI et al., 1999; SYRJANEN, 1999; KREIMER et al., 2010).

As infecções por HPV ocorrem em todo o mundo. O HPV infecta a pele e as mucosas através de micro traumatismos e podem induzir a formação de tumores epiteliais benignos e malignos (PFISTER, 1999). O alvo do HPV são as células basais do epitélio estratificado da mucosa e da pele onde a divisão celular é intensa e o vírus encontra ambiente propício para a iniciação do ciclo infeccioso, ao contrario

das camadas superficiais onde as células são diferenciadas e sofrem processo de divisão com menos frequência. Após penetrar na célula do hospedeiro através de micro-abrasões o HPV integra seu genoma ao material genético do hospedeiro de forma que ocorra a replicação de seu material genético, expressando a partir daí as proteínas virais. Algumas destas têm poder inibitório da diferenciação celular, fato que é decisivo para a perpetuação da replicação viral, pois o vírus é dependente da continuidade da divisão celular e esse fator inibidor da maturação celular estimulará continuamente a proliferação celular, perpetuando o ciclo vital do vírus. O crescimento incessante das células é, portanto, a característica primordial da infecção pelo HPV (FRAZER et al., 2006). As diretrizes para o diagnóstico e tratamento do HPV na rede municipal do estado de São Paulo relatam que o período de incubação varia de três semanas até oito meses, evidenciando que a progressão da fase de incubação para a de expressão depende da permissividade celular, do tipo de vírus e do estado imunológico do hospedeiro (OKADA et al., 2000; CASTRO; BUSSOLOTI FILHO, 2006).

A transmissão do HPV se dá principalmente pelo ato sexual, entretanto existe a transmissão por via não sexual, através de materiais contaminados, também denominados fômites (MURTA, 2008). Também há relatos na literatura da transmissão vertical perinatal do HPV, apesar de ser baixa (2,8%) (COLEMAN et al., 2002).

A maior incidência de infecção por HPV ocorre entre os 20 e 40 anos de idade, que coincide com o pico de atividade sexual (DE PALO et al., 1993). Entretanto, muitas vezes as infecções por HPV não são diagnosticadas clinicamente, apresentando três estágios: latente (são diagnosticados por métodos de biologia molecular); subclínica (não tem evidência clínica exata, mas possuem alterações que induzem a ter o diagnóstico inicial de lesão associada ao HPV, sendo confirmado por meio de biópsia) e clínica (através das características clínicas se faz o diagnóstico da lesão) (SYRJÄNEN, 2000).

Uma das formas de manifestação das lesões por HPV é o condiloma ou verruga, comumente conhecida como crista de galo, porém pode haver o desenvolvimento de lesões planas ou ainda não haver desenvolvimento de lesões. Quando do aparecimento de lesões, estas podem ser transitórias, desaparecendo sem deixar vestígios, podendo ressurgir tempos depois ou nunca mais aparecer

lesões. Desta forma, quando é feito o diagnóstico, não é possível saber se se trata de uma infecção recente ou não.

A infecção persistente pelo HPV é considerada como a causa mais importante de câncer de colo de útero, assim como de outras neoplasias genitais, do anus e da cavidade bucal (WALBOOMERS et al., 1999; SYRJÄNEN et al., 2000; RINGSTROM et al., 2002)

O diagnóstico das lesões causadas pelo HPV é feito através da associação entre as manifestações clínicas, biópsias, exames citológicos e métodos moleculares que possibilitam a identificação do tipo específico de HPV, tais como estudo imuno-histoquímico (IH) e de biologia molecular (Hibridização in situ, Captura Híbrida e PCR (Reação em Cadeia de Polimerase)), esse último considerado padrão ouro para HPV (BERNARD et al., 1994; MCKAIG et al., 1998; FOCCHI et al., 2000; TAVARES et al., 2000).

No diagnóstico do HPV, a biópsia permite o estudo anatomopatológico de amostra representativa da lesão, para confirmar e graduar a mesma. O aspecto citológico da infecção do HPV caracteriza-se por:

Critérios maiores: coilócitos (halos citoplasmáticos perinucleares e displasia nuclear).

Critérios menores: disceratocitos, metaplasia imatura atípica, macrócitos e binucleação (LANCELOTTI et al., 2000; ZAHM; NINDL; SCHNEIDER, 1999).

SYRJÄNEN et al. (1983), relatam que a coilocitose constitui sinal patognomônico de infecção por HPV, servindo como base para os estudos de biologia molecular.

Na mucosa oral muitas lesões já foram associadas ao HPV, entretanto Piva et al. (2008) relataram que as lesões que apresentam o HPV como principal fator etiológico são a verruga vulgar, o condiloma acuminado, o papiloma, o carcinoma verrucoso e a hiperplasia epitelial focal. Gambhir et al. (2011) relataram que o papiloma é a lesão associada ao HPV mais frequente, sendo prevalente nas primeiras cinco décadas de vida embora ocorram também abaixo de 10 anos de idade (SCULLY et al., 1985) e representam cerca de 8% dos tumores orais em crianças (PIGNATARI et al., 1995), enquanto o carcinoma verrucoso é mais frequente em pessoas de idade mais avançada (CARMO et al., 2011; SOARES et

al., 2005). A literatura apresenta dados variados com relação à frequência de HPV em lesões da cavidade bucal (FORNATORA et al., 1996; D’COSTA et al., 1998; MIGUEL et al., 1998; FREGONESI et al., 2003).

A prevalência de HPV oral em mucosa oral normal de indivíduos saudáveis tem se mostrado variável na literatura em torno de 0% a 81%. (MILLER, 2001; RAUTAVA; SYRJÄNEN, 2011). Através de exames de biologia molecular como o PCR (Reação em cadeia de polimerase) foi verificado que o HPV muitas vezes se encontra na forma latente ou subclínico, sendo os tipos 6, 11,16 e 18 os mais encontrados em mucosa oral normal (PRAETORIUS, 1997).

A verruga comum ou vulgar é uma lesão cutânea comum, principalmente em crianças, e são clinicamente indistinguíveis do condiloma, aparecendo como lesão esbranquiçada, séssil, papilomatosa e de superfície grosseira (SYRJANEM, 1999). Localizam-se principalmente em lábios, palato duro, gengiva e superfície dorsal da língua (NASSIF FILHO; BOROS; JUNIOR, 2003). A lesão apresenta características clínicas e histológicas de uma verruga vulgar da pele, confirmada pela identificação dos tipos virais de HPV da verruga cutânea (SYRJANEN, 2003).

Frequentemente o papiloma afeta o palato mole, a língua, o freio lingual e o lábio inferior e geralmente são únicos e pequenos (<1cm) (CHANG et al.,1991). Apresenta um crescimento exofítico e aparece na forma de uma intumescência ovoide de base ampla ou como lesão pediculada. Sua superfície pode ter um contorno verrucoso grosseiro ou se apresentar como pequenas projeções digitiformes. Sua cor pode variar desde branca ate rosa, dependendo dos graus de vascularização e de queratinização (SYRJANEN, 1999).

No trato genital, os termos papiloma e condiloma foram usados separadamente, até o ano de 1970 e desde então as duas lesões são chamadas de condilomas. Esta modificação pode também ser aplicada nas lesões orais, porque o papiloma e condiloma contêm os mesmos tipos de HPV encontrados em condilomas genitais (SYRJANEM, 2003).

O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) ou também chamado carcinoma epidermóide ou espinocelular (CEC) oral representa 90% de todos os tumores malignos que afetam a cavidade bucal (NEVILLE et al., 1998). Vários estudos evidenciaram o HPV16 como o tipo mais prevalente no câncer oral,

(D'SOUZA, 2007; KINGMA et al., 2010). Na revisão de Kreimer et al. (2005), a prevalência de HPV em CCEO foi de 23,5%. Entre eles 16,0% eram de HPV 16, o que representa a 70% dos casos positivos de HPV. O HPV 18 foi o segundo mais comum tipo de HPV oncogênico encontrado e foi detectado em 8% dos CCEO (KREIMER et al., 2009; ADELSTEIN, 2009).

A literatura demonstra que os casos de lesões de câncer de cabeça e pescoço relacionados ao HPV incluem os casos de câncer bucal, orofaringe e laringe. Apesar de a maioria dos casos estarem relacionados ao tabagismo e uso de álcool, de 33% a 72% dos casos de câncer de orofaringe e 10% dos casos de lesões na laringe são atribuídos a infecções por HPV (WORKING..., 2007; KOJIMA et al., 2002; OSTWALD et al., 1994).

Apesar de a incidência de câncer na orofaringe ter mudado pouco de 1987 a 2007, pode-se verificar que houve aumento do número de lesões malignas associadas ao HPV, de 16,3% em 1984 – 1989 para 71,7% em 2000 – 2004 (CHATURVEDI, 2008, 2011).

Kreimer et al. (2005) reportaram que 25,9% de todas as lesões de câncer de cabeça e pescoço foram positivas para o DNA do HPV, com prevalência mais elevadas para o câncer de orofaringe (35,6%) seguido do câncer bucal (23,5%). E ainda relataram que o HPV 16 é o tipo mais associado com as lesões de cabeça e pescoço (MICHAUD et al., 2014; GARBUGLIA, 2014).

Chaturvedj et al. (2008) relataram que a proporção de casos de câncer de orofaringe e cavidade bucal relacionados ao HPV aumentou e a tendência ainda é de crescimento do número de casos na população dos Estados Unidos.

Mazon (2007) avaliou a associação entre a presença do HPV, o câncer oral utilizando a técnica de imunohistoquímica. O autor verificou a presença do HPV em 38% das lesões de cavidade oral, com a presença dos tipos de HPV de baixo risco (HPV6/11) em lesões benignas e tipos de alto risco (HPV 16/18) em lesões malignas.

Tinoco et al. (2004) estudaram a relação entre a infecção por HPV e o desenvolvimento de lesões malignas (carcinoma de células escamosas) e benignas (hiperplasia epitelial papilomatosa e papiloma) de cavidade oral e orofaringe empregando a imunohistoquímica. A presença do DNA viral (HPV) em 16 dos 38

casos de carcinoma (42,5%), 19 em 20 casos de hiperplasia (95%) e em todos os oito casos de papilomas (100%). Mediante a metodologia empregada, os autores concluíram que as lesões papilomatosas e hiperplásicas da boca e orofaringe estão associadas ao HPV, ao contrário do carcinoma de células escamosas que não apresentou correlação estatística significativa com este agente infeccioso.

Castro et al. (2006) reportaram que a prevalência do HPV na cavidade oral e orofaringe ainda não está bem esclarecida. Desta forma estes autores fizeram uma revisão da literatura com o objetivo de verificar a prevalência do papilomavírus humano nestes locais. Os autores verificaram a prevalência do HPV 16 na mucosa normal, enquanto as lesões benignas associadas ao HPV mostraram uma prevalência do HPV 6 e 11 em papilomas de células escamosas e condilomas, e, nas verrugas, uma prevalência do HPV 2 e 57. Na hiperplasia epitelial focal prevaleceram os HPVs 13 e 32, e no câncer oral, principalmente, no carcinoma de células escamosas (CCE), foi evidenciada elevada prevalência do HPV 16. Entretanto eles relataram que as técnicas de identificação para o HPV disponíveis atualmente podem influenciar o resultado, de forma que mais estudos são necessários para o aperfeiçoamento das técnicas de coleta e detecção do HPV de forma que ocorra mínima interferência nos resultados e se alcance maior esclarecimento sobre a infecção do HPV, e sua prevalência na cavidade oral e orofaringe.

Correa (2012) analisou a prevalência de lesões associadas ao HPV. O autor verificou que de um total de 5.081 lesões avaliadas 2,57% eram lesões associadas ao HPV. O papiloma foi a lesão mais prevalente com um total de 60,30%, ocorrendo mais no sexo feminino, enquanto o carcinoma verrucoso e o condiloma acometeram mais pacientes do sexo masculino. Quanto à faixa etária, o papiloma ocorreu mais da 1^o à 6^o década de vida, o condiloma da 1^o à 4^o década de vida, a verruga vulgar ocorreu mais da 1^o à 5^o década de vida e o carcinoma verrucoso mais na 8^o década de vida. Quanto à localização, o papiloma acometeu mais a língua, o lábio e o palato; o condiloma o lábio e a língua; a verruga vulgar acometeu mais a língua e o lábio enquanto o carcinoma ocorreu mais na área de mucosa.

O método mais eficaz para reduzir o risco de transmissão do HPV e outras DST é o uso de preservativos masculinos ou femininos. Atualmente pode-se

contar também com a vacina para HPV, que protege contra os vírus HPV tipos 6, 11, 16 e 18, responsáveis por 70% dos casos da doença e 90% dos casos de verrugas genitais. Vários estudos enfatizam a redução do número de lesões associadas ao HPV após a imunização (GIULIANO et al., 2010; FAIRLEY et al., 2009).

Nielsen et al. (2007, 2009) analisaram o efeito da imunização com a vacina quadrivalente para o HPV em mulheres de 12 a 26 anos e verificaram redução na incidência de verrugas genitais.

Baandrup et al. (2013) avaliaram a incidência de verrugas genitais na Dinamarca para avaliar a efetividade de um programa nacional de imunização contra HPV utilizando a vacina quadrivalente, podendo concluir que houve efetividade da imunização contra HPV.

O Brasil começou em março de 2014 a sua primeira campanha nacional de imunização em massa contra o vírus HPV. Atualmente, existem duas vacinas comercializadas no Brasil. Uma delas é quadrivalente e previne contra os tipos 16 e 18, de alto risco e presentes em 70% dos casos de câncer de colo do útero, e contra os tipos 6 e 11, presentes em 90% dos casos de verrugas genitais. A outra é específica para os subtipos 16 e 18. Na rede pública só está disponível a vacina quadrivalente.

A vacina aumenta a proteção contra quatro deles (9, 11, 16 e 18). O foco desta campanha é adolescente do sexo feminino na faixa de 11 a 13 anos, pois para se obter melhores resultados, a vacina deve ser aplicada antes do início da vida sexual e nessa faixa etária. Esta campanha continuará em 2015, quando serão vacinadas adolescentes de nove a 11 anos e, a partir de 2016, as de nove anos de idade. Cada adolescente deverá tomar três doses da vacina para completar a proteção, sendo a segunda, seis meses depois da primeira, e a terceira, cinco anos após a primeira dose.

Considerando a importância dos estudos epidemiológicos relacionados a lesões orais associadas ao HPV, o objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de diagnósticos histopatológicos positivos para o vírus HPV, em lesões bucais em uma população de pacientes da região central do Brasil. Os diagnósticos positivos para o vírus HPV serão relacionados quanto ao diagnóstico histopatológico à faixa etária da população, gênero, localização da lesão na cavidade bucal e

procedência do paciente. Também pode se considerar que este estudo servirá de base para comparação com os dados após as campanhas de imunização contra o HPV.



3 MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Cuiabá (UNIC), com o número 37414814.2.0000.5165 (Anexo A). O acesso aos registros de diagnósticos histopatológicos foi obtido, posterior a autorização do Laboratório de Histopatologia Bucal do Governo Estadual do Mato Grosso (MT Laboratório) (Anexo B).

Todos os registros de diagnóstico histopatológico do MT Laboratório, no período de 09 anos (2005 a 2013) foram analisados. Os casos que apresentaram diagnóstico histopatológico positivo para o vírus HPV foram incluídos no banco de dados. Os registros que não apresentaram os dados completos foram excluídos do estudo.

As informações contidas nos registros selecionados foram avaliadas pelo mesmo examinador com relação aos seguintes dados:

I) Paciente

- a) Gênero (masculino e feminino);
- b) Faixa etária (0 a 10 anos, 11 a 20 anos, 21 a 30 anos, 31 a 40 anos, 41 a 50 anos, 51 a 60 anos, 61 a 70 anos e mais de 71 anos de idade);

II) Lesões:

- a) Diagnóstico histopatológico da lesão (verruga vulgar, papiloma e carcinoma espinocelular);
- b) Localização anatômica (assoalho bucal, face, gengiva, lábio, língua, mucosa bucal, orofaringe e palato).

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel 2007 e a análise foi estruturada a partir de uma distribuição estatística.

UNIVERSIDADE DE CUIABÁ



4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

No período de 2005 a 2013 todos os registros de diagnóstico histopatológico do MT Laboratório foram analisados e estavam completos e, portanto, todos foram utilizados neste estudo. A prevalência do diagnóstico positivo para lesões relacionadas ao HPV nos registros estudados foi de 234 casos num total de 7.176 (3,26%). A Tabela 1 evidencia a distribuição dos diagnósticos de lesões associadas ao HPV de acordo com o tipo de lesão e ano de diagnóstico

Os resultados evidenciam que dentre as 234 lesões positivas para o HPV a lesão com diagnóstico mais frequente foi o carcinoma espinocelular, com 144 registros (61,53 %) seguidos do papiloma com 73 registros (31,19%) e da verruga vulgar com 17 registros (7,26%).

A verruga vulgar e o carcinoma espinocelular foram mais encontrados no lábio, 35,29% e 20,80%, respectivamente, enquanto o papiloma foi observado mais frequentemente na mucosa bucal (26,02%). Em 5 casos de carcinoma espinocelular a lesão ocorreu em mais de uma localização anatômica. A Tabela 2 apresenta a distribuição das lesões bucais de acordo com a localização anatômica.

Considerando-se o gênero, pode-se verificar que todas as lesões consideradas neste estudo ocorreram mais frequentemente em indivíduos do gênero masculino, como pode ser verificado na Tabela 3.

A análise dos registros em relação à faixa etária evidenciou que a verruga vulgar e o papiloma ocorrem com maior frequência entre 41 a 50 anos de idade, enquanto o carcinoma espinocelular foi mais frequente entre 51 a 60 anos, como mostra a Tabela 4 .

Tabela 1 - Distribuição dos diagnósticos de lesões associadas ao HPV de acordo com o tipo de lesão e ano de diagnóstico

Ano de Diagnóstico	Verruga Vulgar	%	Papiloma	%	Carcinoma	%	Total de lesões	%	Total de Registros	%
2005	1	5,88	6	8,21	8	5,55	15	6,41	294	4,09
2006	4	23,52	10	13,69	21	14,58	35	14,95	914	12,73
2007	2	11,76	14	19,17	30	20,83	46	19,65	1025	14,28
2008	2	11,76	11	15,06	20	13,88	33	14,10	928	12,93
2009	2	11,76	9	12,32	23	15,97	34	14,52	1061	14,78
2010	1	5,88	9	12,32	14	9,72	24	10,25	919	12,80
2011	2	11,76	5	6,84	11	7,63	18	7,69	688	9,58
2012	2	11,76	6	8,21	3	2,08	11	4,70	610	8,50
2013	1	5,88	3	4,10	14	9,72	18	7,69	737	10,27
Total	17	0,23	73	1,01	144	2,00	234	3,26	7176	100

(A porcentagem foi calculada para cada tipo de lesão, o que irá demonstrar diferente distribuição no número total de casos).

Tabela 2 - Distribuição das lesões de acordo com a localização anatômica

Localização	Verruga vulgar	%	Papiloma	%	Carcinoma	%	Total	%
Assoalho bucal	0	0,00	2	2,73	24	16,10	26	10,87
Face	2	11,76	0	0,00	6	4,02	8	3,34
Gengiva	0	0,00	3	4,10	14	9,39	17	7,11
Lábio	6	35,29	17	23,28	31	20,80	54	22,59
Língua	4	23,52	15	20,54	26	17,44	45	18,82
Mucosa Bucal	2	11,76	19	26,02	28	18,79	49	20,50
Orofaringe	0	0,00	0	0,00	2	1,34	2	0,83
Palato	3	17,64	17	23,28	18	12,08	38	15,89
Total	17	7,11	73	30,54	149	62,34	239	100

(A porcentagem foi calculada para cada tipo de lesão, o que irá demonstrar diferente distribuição no número total de casos).

Tabela 3 - Distribuição das lesões bucais de acordo com o gênero

Gênero	Verruga vulgar	%	Papiloma	%	Carcinoma	%	Total	%
Masculino	11	64,70	39	53,42	108	75	158	67,52
Feminino	6	35,29	34	46,57	36	25	76	32,47
Total	17	7,26	73	31,19	144	61,53	234	100

(A porcentagem foi calculada para cada tipo de lesão, o que irá demonstrar diferente distribuição no número total de casos).

Tabela 4 - Distribuição das lesões de acordo com a faixa etária

Faixa etária (anos)	Verruga vulgar	%	Papiloma	%	Carcinoma	%	Total	%
0 a 10	2	11,76	13	17,80	0	0,00	15	6,41
11 a 20	1	5,88	6	8,21	0	0,00	7	2,99
21 a 30	2	11,76	11	15,08	3	2,08	16	6,83
31 a 40	2	11,76	13	17,80	5	3,47	20	8,54
41 a 50	4	23,52	17	23,87	40	27,97	61	26,06
51 a 60	3	17,64	8	10,95	43	29,86	54	23,07
61 a 70	3	17,64	4	5,47	26	18,05	33	14,10
Mais de 71	0	0,00	1	1,36	27	18,75	28	11,96
Total	17		73		144		234	100

(A porcentagem foi calculada para cada tipo de lesão, o que irá demonstrar diferente distribuição no número total de casos.)



5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O papilomavírus pode levar ao desenvolvimento de várias lesões benignas, pré-malignas e malignas em superfícies mucosas e cutâneas (MATTHEWS, 1982; PELCZAR JR., 1993; SLOTS; TAUBMAN, 1992; ZUR et al., 1994; TORTOTA et al., 2005, 2009). A prevalência de HPV em mucosa oral normal de indivíduos saudáveis tem se mostrado variável na literatura em torno de 0% a 81%, amplas variações estas encontradas, devido provavelmente a diferentes técnicas laboratoriais empregadas (MILLER, 2001), porém, Castro et al. (2006) relataram que a prevalência do HPV na cavidade oral e orofaringe ainda não está bem esclarecida. Gillison et al (2012) relataram que, nos Estados Unidos, a prevalência de infecções orais pelo vírus HPV na população com faixa etária entre 14 a 69 anos foi igual a 6,9%.

Neste estudo foram analisados 7176 registros de diagnóstico histopatológico do MT Laboratório, no período de 2005 a 2013. Este período foi selecionado, uma vez que corresponde ao início das atividades do setor de histopatologia bucal do MT Laboratório, e o término em 2013, devido ao fato que em 2014 iniciou-se a campanha de vacinação para HPV no Estado de Mato Grosso. Assim os dados deste estudo poderão ser comparados no futuro com resultados de outros estudos pós-vacinação, o que poderá inferir dados a respeito da relação entre a imunização para HPV e a ocorrência de lesões bucais associadas a este vírus.

O primeiro ano de funcionamento da política pública de atenção às doenças da boca foi 2005, ano de fundação do MT Laboratório, criado pela Lei nº. 8.342 de 30 de julho de 2005, não havendo registros anteriores de casos de lesões de boca no MT Laboratório. No primeiro ano foram encaminhadas ao MT Laboratório 358 lesões de boca, sendo que em 2006 registrou-se 966 lesões de boca, evidenciando um aumento de 269% entre 2005 e 2006 nos registros de lesões bucais (BORGES, 2008). A partir de 2011 houve uma queda do número de exames encaminhados aquele laboratório por falta provavelmente de uma política de educação continuada e migração dos profissionais anteriormente treinados no interior, mostrando que deve ser retomada a política de saúde bucal no estado de Mato Grosso.

A prevalência do diagnóstico positivo para lesões relacionadas ao HPV nos registros estudados foi de 234 (3,26%) casos num total de 7.176. Considerando o total de registros pode-se verificar que a verruga vulgar correspondeu a 0,23%, o papiloma a 1,01% e o carcinoma espinocelular a 2,00% de todas as lesões. Resultado semelhante foi encontrado por Correa (2012) que verificou que de um total de 5.081 lesões avaliadas 2,57% eram lesões associadas ao HPV. (BERTOJA et al., 2007; COLOMBO et al., 2009; PASSARELLI et al., 2010; MOREIRA et al., 2011. Já Gillison et al (2012) encontrou 6,9% de prevalência numa população de 14 a 69 anos nos EUA.

As amostras de lesões bucais foram enviadas de 70 municípios de um total de 141 municípios do estado de Mato Grosso (IBGE, 2014) onde existem equipes de Saúde Bucal na Estratégia Saúde da Família. Hoje, a cobertura de Saúde Bucal no Estado é de 53,44% (SES, MT, 2012).

Considerando as lesões associadas ao HPV (234), a lesão com diagnóstico mais frequente foi o carcinoma espinocelular, com 144 registros (61,53 %) seguidos do papiloma com 73 registros (31,19%) e da verruga vulgar com 17 registros (7,26%) (SOARES et al., 2005).

Com relação à localização anatômica das lesões a verruga vulgar e o carcinoma espinocelular foram mais encontrados no lábio, 35,29% e 20,80%, respectivamente, enquanto o papiloma foi observado mais frequentemente na mucosa bucal (26,02%). Os dados deste estudo relativos à localização da verruga vulgar correspondem a dados descritos previamente (NASSIF FILHO et al., 2003; SOARES et al., 2005). O câncer bucal e de orofaringe apresenta taxa de incidência variável de uma região para outra. De acordo com Pillai et al. (1999) regiões como a Índia e sudoeste da Ásia apresentam taxas elevadas, sendo que cerca de 30% de todos os cânceres ocorrem na região da orofaringe.

Todas as lesões consideradas neste estudo ocorreram mais frequentemente em indivíduos do sexo masculino conforme descrevem outros autores (SOARES et al., 2005; GAMBHIR et al., 2011; MARTINELLI et al., 2011; D'SOUSA et al., 2014), porém há estudos que relataram uma frequência maior de papiloma no gênero feminino (CAVALCANTE et al., 1999; CARMO et al., 2011). Gillison et al (2012) demonstraram uma prevalência de HPV oral três vezes maior

em indivíduos do gênero masculino e entre estes a prevalência de HPV-16 foi cinco vezes maior, o que poderia explicar a maior incidência de lesões malignas em homens, conforme pode ser verificado neste estudo. Uma explicação para a prevalência maior entre os homens poderia ser maior probabilidade de transmissão do HPV através do sexo oral em mulheres do que homens (HERNANDEZ et al,2008). Diferenças hormonais entre os sexos pode afetar a duração da infecção de HPV oral, dada influências hormonais sobre história natural do HPV cervical (por exemplo, o uso de anticoncepcionais). A maior taxa de soroconversão entre as mulheres em resposta à infecção genital pelo HPV (MARKOWITZ et al, 2009) também poderia, em teoria, conferir maior proteção contra infecção oral subsequente.

Miller et al. (1996, 2001) analisaram se o papiloma pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas. Nesta meta-análise os autores verificaram que HPV é detectado mais frequentemente nas lesões displásicas e carcinomatosas. O papel do HPV na carcinogênese oral parece ser menor em comparação com fumo e álcool, mas grupos especiais da população como adultos jovens masculinos, podem estar em risco, pelo fato que nestes o CCEO tem o HPV como fator etiológico.

A análise dos registros em relação à faixa etária evidenciou que a verruga vulgar e o papiloma ocorrem com maior frequência entre 41 a 50 anos de idade, enquanto o carcinoma espinocelular foi mais frequente entre 51 a 60 anos. Estes dados estão de acordo com aqueles descritos previamente (CEBECI et al., 2009; GAMBHIR et al., 2011; CARMO et al., 2011). Llewellyn et al. (2001) descreveram que o câncer bucal ocorre em indivíduos por volta de 50 anos, mas é mais evidente entre 60 e 70 anos de idade, além disso relatou que essa lesão é um problema de saúde pública no Brasil, correspondendo a 4% de todos os tipos de câncer.

Considerando a importância dos estudos epidemiológicos relacionados a lesões orais associadas ao HPV, o objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de diagnósticos histopatológicos positivos para o vírus HPV, em lesões bucais em uma população de pacientes da região central do Brasil (Mato Grosso). Os diagnósticos positivos para o vírus HPV foram relacionados quanto ao diagnóstico histopatológico à faixa etária da população, gênero, localização da

lesão na cavidade bucal e procedência do paciente. Também pode se considerar que este estudo servirá de base para comparação com os dados após as campanhas de imunização contra o HPV.



6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

A prevalência do diagnóstico positivo para lesões relacionadas ao HPV no estado de Mato Grosso antes da introdução da vacina quadrivalente para o HPV foi de 3,26%. A lesão com diagnóstico mais frequente associado ao HPV foi o carcinoma espinocelular seguido do papiloma e da verruga vulgar. A verruga vulgar e o carcinoma espinocelular foram mais encontrados no lábio enquanto o papiloma na mucosa bucal. Todas as lesões foram mais frequentes no sexo masculino. A verruga vulgar e o papiloma foram mais frequentes na faixa etária de 41 a 50 anos e o carcinoma espinocelular entre 51 e 60 anos.



7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

- BAANDRUP, L. et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination. **Program Sex Transm Dis.**, v. 40, n. 2, p. 130-5, Feb. 2013.
- BERNARD, H. U. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. **J Clin Virol.**, v. 32, Suppl. 1, S 1-6, Mar. 2005.
- BERNARD, H. U.; CHAN, S. Y.; MANOS, M. M. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. **J Infect Dis.**, v. 170, p. 1077-85, 1994.
- BERTOJA, I. C. et al. Prevalência de lesões bucais diagnosticadas pelo laboratório de histopatológica da UNICEMP. **RSBO**, v. 4, n. 2, p. 41-6, 2007.
- BORGES, F. T. Epidemiologia do câncer de boca em laboratório público. **Cad Saúde Pública**, v. 24, n. 9, p. 1977-82, set. 2008.
- CARMO, E. D. et al. Estudo retrospectivo de tumores benignos bucais: análise de 42 anos. **Rev Bras Cir Cabeça e Pescoço**, v. 40, n. 2, p. 81-6, 2011.
- CARVALHO, J. J. M. Papilomavírus humano. In: CARVALHO, J. J. M. **Manual prático do HPV: papilomavírus humano**. São Paulo: Instituto Garnet, 2004. p.13-4.
- CASTRO, T. P. P. G.; FILHO, I. B. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. **Rev Bras Otorrinolaringol.**, v. 72, n. 2, p. 272-82, 2006.
- CAVALCANTE, A. S. R. et al. Lesões bucais de tecido mole e ósseo em crianças e adolescentes. **Rev Facul Odontologia São José dos Campos**, v. 1, n. 2, p. 67-75, 1999.
- CEBECI, A. R. I. et al. Prevalence and distribution of oral mucosa lesions in an adults Turkish population. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 6, p. 11-4, 2009.
- CHANG, F. et al. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. **J Oral Pathol Med.**, v. 20, p. 305-17, 1991.
- CHAPPUIS, J. M. et al. Patologia blanca de La mucosa oral. **Arch Argent Dermatol.**, v. 48, p. 209-33, 1998.
- CHATURVEDI, A. K. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. **J Clin Oncol.**, v. 29, p. 4294-301, 2011.
- CHATURVEDI, A. K. et al. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. **J Clin Oncol.**, v. 26, p. 612-9, 2008.

CHATURVEDI, A. K. et al. Incidence trends for human papillomavirusYrelated and Yunrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. **J Clin Oncol.**, v. 26, p. 612-9, 2008.

COLEMAN, N.; BIELEY, H. D.; RENTON A. M. et al. Immunological events in regressig genital warts. **Am J Clin Pathol.**, v. 102, n. 6, p. 768-74, 1994.

COLOMBO. C. E. D. et al. Levantamento epidemiológico dos casos clínicos diagnosticados no serviço de patologia do curso de odontologia da FCS - UNIVAP. **Anais... Encontro Latino Americano de Iniciação Científica**, 9.; Encontro Latino Americano de Pós-Graduação Universidade do Vale do Paraíba, 5., 2005. p. 1561-4.

CORREA, M. M. S. S. **Lesões bucais associadas ao HPV: estudo epidemiológico**. 2012. Dissertação (Mestrado) - Universidade do Grande Rio "Professor José de Souza Herdy" – UNIGRANRIO, Rio de Janeiro, 2012.

CRAIG, S. et al. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma: a retrospective review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 82, p. 57-68, 1996.

D'COSTA, J. et al. Detection of HPV-16 genome in human oral cancers and potentially malignant lesions from India. **Oral Oncol.**, v. 34, p. 413-20, 1998.

DANOS, O.; KATINKA, M.; YANIV, M. Human papillomavirus 1a complete DNAsequence: A novel type of genome organization among papovaviridae. **EMBO**, v. 1, p. 231–6, 1982.

DE PALO, G.; STEFANON, B.; OTTI, S. Infecção pelo Papiloma Vírus. In: DEPALO, G. **Colposcopia e patologia do trato genital inferior**. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 1993. Cap. 9, p. 133-88.

DE VILLERS, E. M. et al. Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, p. 17-27, 2004.

DE VILLERS, E. M. Heterogeneity of the human papillomavirus group. **J Virol.**, v. 63, p. 4898-903, 1989.

DOUGLAS, W. et al. HPV Genotype distribution in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using seven in vitro amplification assays. **Anticancer Research**, v. 30, p. 5099-104, 2010.

ESTRELA, C.; ESTRELA, C. R. A. **Controle de infecção em odontologia**. São Paulo: Artes Médicas, 2003. 188 p.

FAIRLEY, C. K. et al. Rapid decline in presentations for genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination program for young women. **Sex Transm Infect.**, v. 85, p. 499-502, 2009.

FOCCHI, J.; BOVO, A. C.; SILVA, I. D. C. G. Papiloma vírus humano (HPV). **J SOGESP**, v. 10, p. 61-2, 1999.

FORNATORA, E. M. et al. Human papillovirus-associated oral epithelial dysplasia (koilocyticdisplasia): an entity of unknow biologic potential. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod.**, v. 82, n. 1, p. 47-56, 1996.

FREGONESI, P. A. et al. Immunohistochemical lover expression in premalignant and malignant oral lesions infected with human papillomavirus. **J Histochem Cytochem**, v. 51, n. 10, p. 1291-7, 2003.

GAMBHIR, L. S. et al. The prevalence of oral mucosa lesions in the patients visiting a dental school in Nouthern India in relation to sex, site and distribution: A retrospective study. **J Clin Exp Dent.**, v. 3, n. 1, p. 10-7, 2011.

GAMBHIR, L. S. et al. The prevalence of oral mucosa lesions in the patients visiting a dental school in Nouthern India in relation to sex, site and distribution: a retrospective study. **J Clin Exp Dent.**, v. 3, n. 1, p. 10-17, 2011.

GARBUGLIA, A. R. Human Papillomavirus in Head and Neck Cancer. **Cancers**, v. 6, p. 1705-26, 2014.

GARLICK, J. A.; TAICHMAN, I. B. Human papillomavirus infection of the oral mucosa. **Am J Dermatopathol.**, v. 13, p. 386-95, 1991.

GILLISON, M. L. Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009-2010. **JAMA**.v.307,n.7, p.693-703, 2012.

GIULIANO, A. R. et al. The efficacy of quadrivalent HPV vaccine in preventing HPV 6/11/16/18-related external genital disease and anogenital infection in young men. **N Engl J Med.**, v. 364, n. 5, p. 401-11, 2011.

GYPSYAMBER, D'Souza et al. Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection among Unvaccinated High-Risk Young Adults. **Cancers**, v. 6, p. 1691-704, 2014.

GYPSYAMBER, D'SOUZA. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. **N EnglMed.**, v. 356, p. 1944-56, 2007.

HERNANDEZ, B.Y., WILKENS, L.R., ZHU,X., et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. **Emerg Infect Dis.**,v.14,n.6, p.888-894,2008.

HOWLEY, P. Papillovirinae: The viruses and their replication. In: FIELDS, B. et al. **Fields Virology**. New York: Lippincott-Raven, p. 2045-76, 1994.

KOJIMA, A. et al. Human papillomavirus type 38 infection in oral squamous cell carcinomas. **Oral Oncology**, v. 38, p. 591-6, 2002.

KREIMER, A. R. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 14, n. 2, p. 467-75, 2005.

KREIMER, A. R. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 14, p. 467-75, 2005.

LANCELLOTTI, C. L. P. et al. Diagnóstico laboratorial. In: CARVALHO, J. J. M.; OYAKAWA, N. I. **Consenso Brasileiro do HPV**. São Paulo: BG Cultural, 2000. v. 4. P. 45-60.

LLEWELLYN, C. D.; JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, K. A. A. S. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people - a comprehensive literature review. **Oral Oncology**, v. 37, p. 401-18, 2001.

MAJEWSKI, S.; JABLONSKA, S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. **J Am Acad Derm.**, v. 36, p. 659-85, 1997.

MARTINELLI, K. G. et al. Análise retrospectiva das lesões da região bucomaxilofacial do serviço de anatomia patológica bucal-odontologia/UFES. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v. 13, n. 2, p. 24-31, 2011.

MARKOWITZ, L.E. et al. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. **J Infect Dis.**, v.200,n.7,p.1059-1067, 2009.

MATTHEWS, R. E. F. Classification and nomenclature of viruses. **Intervirolgy**, v. 17, p.1-199, 1982.

MAURA, L. et al. Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009-2010. **AMA**, v. 26, Jan. 2012.

MAZON, R. C. **Papilomavírus Humano (HPV) e a carcinogênese de mucosa oral**: avaliação imunohistoquímica das proteínas p27, mdm2 e cathepsina B. 2007. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo – UNESP, Araraquara, 2007.

MCKAIG, R. G.; BARIC, R. S.; OLSHAN, A. F. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. **Head Neck**, v. 20, p. 250-65, 1998.

MICHAUD, D. S. et al. High-risk HPV types and head and neck cancer. **Int J Cancer**, v. 135, p. 1653-61, 2014.

MIGUEL, R. E. Low prevalence of human papillomavirus in a geographic region with a high incidence of head and neck cancer. **Am J Surg.**, v. 176, p. 428-9, 1998.

MILLER, C. S.; JOHNSTONE, B. M. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology**, v. 91, n. 6, p. 622-35, 2001.

MOREIRA, A. R. O. et al. Levantamento epidemiológico das doenças epiteliais da região bucomaxilofacial: casuística de 20 anos. **RGO**, v. 59, n. 1, jan./mar. 2011.

MURTA, E. F. C. et al. Persistência da infecção por papilomavirus: análise da idade, sexo, cor, hábito de fumar e método contraceptivo. **J Bras Ginecol.**, v. 108, p. 117-20, 1998.

NASSIF FILHO, A. C.; BOROS, L. F.; JÚNIOR, J. B. Infecção da cavidade oral pelo papilomavírus humano. In: CAMPOS, C. A.; COSTA, H. O. **Tratado de otorrinolaringologia (SBORL)**. São Paulo: Roca, 2003. v. 3, p. 314-16.

NASSIF FILHO, A. C.; BOROS, L. F.; JÚNIOR, J. B. Infecção da cavidade oral pelo papilomavírus humano. In: CAMPOS, C. A.; COSTA, H. O. **Tratado de otorrinolaringologia (SBORL)**. São Paulo: Roca, 2003. p. 314-16.

NEVILLE, B. W. et al. **Patologia oral e maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998. p. 705.

NIELSEN, A. et al. Awareness of human papillomavirus in 23 000 Danish men from the general male population. **Eur J Cancer Prev.**, v. 18, p. 236-9, 2009.

NIELSEN, A. et al. Awareness of human papillomavirus. **Proceedings...** Presented at International Papillomavirus Conference, 25, Denmark. Clinical & Educational Workshop, 2009.

OKADA, M. M. K.; GONÇALVES, M. A. G.; GIRALDO, P. C. Epidemiologia e Patogênese do Papilomavírus humano (HPV). In: I Consenso Brasileiro de HPV, 1. 2000. **Anais...** São Paulo: BG Editora, 2000. p. 01-06.

OKADA, M. M. K.; GONÇALVES, M. A. G.; GIRALDO, P. C. **Epidemiologia e patogênese do papiloma vírus humano (HPV)**. São Paulo: BG Editora, 2000. (Consenso Brasileiro de HPV, 1).

OSTWALD, C. et al. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa. **J Oral Pathol Med.**, v. 23, p. 220-5, 1994.

PASSARELLI, D. H. C.; PRADO, B. N.; TREVISA, S. Estudo epidemiológico das lesões bucais no período de 5 anos. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 22, n. 1, p. 25-29, jan./abr. 2010.

PELCZAR-JR, M. J.; CHAN, E. C. S.; KRIEG, N. R. **Microbiology: concept sand applications**. New York: McGraw-Hill, Inc., 1993. p. 210-28, 1993.

PEREYRA, E. A. G.; PARELLADA, C. I. **Entendendo melhor a infecção pelo papilomavírus humano**. São Paulo: Artmed, 2003.

PFISTER, W. H. Papillomavirus em patologia humana: Epidemiologia, patogênese e papel oncogenico. In: GROSS, G. E.; BARROSO, R. **Infecção por papiloma vírus humano: atlas clínico de HPV**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. p. 1-18.

PIGNATARI, S. S.; WEEKX, L. L.; BORDASCH, A. Biologia molecular no diagnóstico das infecções por papilomavirus humano (HPV) em otorrinolaringologia. **Rev Bras de Otorrinolaringologia**, v. 61, n. 2, p. 91-5, 1995.

PILLAI, M. R. et al. Cellular Manifestations of Human Papillomavirus Infection in the Oral Mucosa. **J Surg Oncol.**, v. 71, p. 10-15 1999.

PIVA, M. R. et al. Detecção de HPV em lesões orais através da técnica de Hibridização in situ. **Ver Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.**, v. 8, n. 4, p. 61-8,

2008.

RAUTAVA, J.; SYRJÄNEN, S. Human papillomavirus infections in the oral mucosa. **JADA**, v. 142, n. 8, 2011.

REBRIKOV, D. V. et al. A new planarian extra chromosomal virus-like element revealed by subtractive hybridization. **Mol Biol.**, v. 36, p. 813-20, 2002.

REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J.; JORDAN, R. C. K. **Patologia oral: correlações clinicopatológicas**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

RINGSTROM, E. et al. Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. **Clin Cancer Res.**, v. 8, p. 3187-92, 2002.

SÃO PAULO. Secretaria de Saúde. **Diretrizes para o diagnóstico e tratamento do HPV na rede municipal especializada em DST / AIDS – SMS-SP**. 3. ed. São Paulo: Secretaria de Saúde, 2010.

SCHNEIDER, A. et al. Sensitivity of the cytologic diagnostic of cervical condyloma in comparison with DNA-HPV hybridization studies. **Diag Cytopathol.**, v. 3, p. 250-55, 1987.

SCULLY, C.; PRIME, S. S.; MAITLAND, N. J. Papillomaviruses: their possible role in oral disease. **Oral Surg.**, v. 60, p. 166, 1985.

SLOTS, J.; TAUBMAN, M. A. **Contemporary oral microbiology and immunology**. St Louis: Mosby, 1992. 649 p.

SOARES, C. P. et al. The effect of laser therapy on the proliferation of oral KB carcinoma cells: an in vitro study. **Photomed Laser Surg.**, v. 23, n. 6, p. 586-9, 2005.

SOARES, P. C. et al. Presença do papilomavírus humano em lesões malignas de mucosa oral. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 5, p. 439-44, 2002.

SOARES, R. C. et al. Lesões verrucosas orais. **RGO**, v. 53, n. 3, p. 201-5, 2005.

SYRJANEM, K.; SYRJANEM, S. **Papillomavirus infection in human disease**. New York: Wiley, 2000. p. 266-72.

SYRJÄNEN, S. Cavidade oral e trato respiratório superior: diagnóstico e tratamento. In: GROSS, G. E.; BARRASSO, R. **Infecção por papilomavírus humano: atlas clínico de HPV**. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. p. 399-409.

SYRJÄNEN, S. Humanpapillomavirus infections and oral tumors. **Med Microbiol Immunol.**, v. 192, p. 123-8, 2003.

TERAI, M. et al. Oral wart associated with human papillomaviruses type 2. **J Oral Pathol Med.**, v. 28, p.137-40, 1999.

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

TORTORA, G. J. et al. **Microologia**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 894 p.

TORTORA, G. J; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiology**: an introduction. 10th ed. San Francisco: Benjamin Cummings, 2009. p. 960, 2009.

WALBOOMERS, J. M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol.**, v. 189, p. 12-9, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**: Human Papillomaviruses. Lyon, France: IARC, 2007. v. 90.

XAVIER, S. D. et al. Frequency of appearance of human papillomavirus (HPV) in oral mucosa of men with anogenital HPV by a molecular technique. **Arq Int Otorrinolaringol.; Int. Arch Otorhinolaryngol.**, v. 11, n. 1, p. 36-44, 2007.

ZAHM, D. M.; NIND, L.; SCHNEIDER, A. **Princípios gerais do diagnóstico: detecção do papilomavírus humano**. In: GROSS, G. E.; BARRASSO, R. Infecção por papilomavírus humano: atlas clínico. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. p. 21-45.

ZANG, Z. Y. Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and anormal mucosa. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v. 33, n. 1, p. 71-4, 2004.

ZHANG, Z. Y. Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and anormal mucosa. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v. 3, n. 1, p. 71-4, 2004.

ZUR, H. H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nat Rev Cancer**, v. 2, p. 342-50, 2002.

ZUR, H.; DE VILLIERS, E. M. Human papillomaviruses.(Review). **Ann Rev Microbiol.**, v. 48, p. 427-47, 1994.

ANEXOS



ANEXO A - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIC

**ANEXO B - AUTORIZAÇÃO DO LABORATÓRIO DE HISTOPATOLOGIA
BUCAL DO GOVERNO ESTADUAL DO MATO GROSSO – MT**