

PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) E SUA IMPLICAÇÃO NA CAVIDADE ORAL

Carolina Schulz¹
Eduardo M. Almeida¹
Luana A. Gomes¹
Maheda K. Peters¹
Sabrina P. Sartori¹
Sara Geltner¹
Tatiani V. Partelli¹
Ester Correia Sarmiento Rios²

RESUMO

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é uma doença sexualmente transmissível (DST), o condiloma é reconhecido como a DST mais frequente e pode ser classificado por benigno (baixo risco) ou por Maligno (alto risco), popularmente conhecido como crista de galo ou verruga venérea é causador do condiloma acuminado. Dos tipos existentes de HPV, 24 são relacionados com lesões orais. Atualmente foi produzida vacina para prevenir o HPV, sendo que no Brasil são vendidos dois tipos: bivalente e quadrivalente. Obter o diagnóstico imediato do HPV é importante para que se inicie o tratamento para que haja melhor resultado e prevenir de um possível câncer, o tratamento para retirada das verrugas pode ser realizada pela técnica de criocirurgia, cirurgia de eletro cauterização, crioterapia e o uso de antimetabólitos, o tratamento clínico por sua vez é realizado com uso de agentes cáusticos como o tricloacético que promovem a destruição do tecido lesionado. O HPV está relacionado aos fatores socioeconômicos, gênero, hábitos sexuais, tabaco e alcoolismo e nem sempre apresenta lesões. O estudo relata uma revisão literária tratando conceitos, prevenção, formas de diagnóstico, tratamento, onde é encontrado, qual o seu fator de risco (benigno e maligno).

Palavras-chaves: HPV oral, DST, Papiloma escamoso.

ABSTRACT

Human Papilloma Virus (HPV) is a sexually transmitted disease (STD), condyloma is recognized as the most frequent STD and can be classified as benign (low risk) or malignant (high risk), popularly known as rooster comb or venereal wart causes condyloma acuminata. Of the existing types of HPV, 24 are related to oral lesions. Currently, a vaccine has been produced to prevent HPV, and two types are sold in Brazil: bivalent and quadrivalent. Obtaining the immediate diagnosis of HPV is important to start the treatment so that there is a better result and to prevent a possible cancer, the treatment to remove the warts can be performed by the cryosurgery technique, electrocautery surgery, cryotherapy and the use of antimetabolic agents, clinical treatment in turn is performed with the use of caustic agents such as trichloroacetic acid that promote the destruction of the injured tissue. HPV is related to socioeconomic factors, gender, sexual habits, tobacco and alcoholism and does not always present lesions. The study reports a literature review dealing with concepts, prevention, forms of diagnosis, treatment, where it is found, what is its risk factor (benign and malignant).

Keywords: oral HPV, STD, Squamous papilloma.

¹ Graduando de Odontologia da Universidade Multivix Campus Nova Venécia, Espírito Santo, Brasil.

² Professora Doutora na Faculdade Multivix de Nova Venécia, Espírito Santo, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

A Abreviação (HPV) expressa o Vírus Papiloma Humano. Pertence ao gênero Papillomavirus da família Papovaviridae. Cada tipo de HPV consiste em um número, denominado tipo de HPV. O vírus é conhecido como Papiloma pois em alguns casos surgem verrugas ou papilomas (são tumores que não são cancerosos). O vírus é constituído por DNA circular, fita dupla, não envelopada. Se classifica regularmente com neoplasias benignas e malignas de cavidade oral, sendo o carcinoma espinho celular o mais comum. Com cerca de 7200 a 8000 pares de bases (CAMARGO, MELO, 2001; ALVARENGA et al., 2000).

As lesões orais benignas são relacionadas como HPV de baixo risco (2, 4, 6, 7, 11, 13 e 32) possuem baixa potencialidade de ser transformada em lesões malignas. As lesões orais malignas estão relacionadas como HPV de alto risco (16,18,31,33,35,39,42,45,51,52,56,58,59 e 66). (TAVARES et al.; 2000; PFISTER, 1999).

O HPV é imensamente predominante, pois encontra em cerca de 10% a 20% do público sexualmente ativo, sendo de idade de 15 e 49 anos. (BEZERRA, GONLÇALVES, FRANCO, 2005; PINTO, TULIO, CRUZ, 2002) De acordo com pesquisas tem se observado que a união do HPV no início da progressividade das neoplasias orais tem resultados conflitantes. A divergência considerada é destinada, especialmente pela variação da sensibilidade de métodos e motivos epidemiológicos. (BOUDA et al., 2000).

Nos últimos tempos, tem sido constatado um crescimento em relação ao número de infectados pelo vírus do papiloma vírus, entre homens e mulheres. Por estar mais frequente no ano-genital, pelo habito do sexo oral, o HPV está sendo mais identificado na região da mucosa bucal. (SARRUF, DIAS, 1997).

O vírus também podem ser classificados em três diferentes formas: clínica, subclínica e latente. A forma clínica naturalmente encontrada sob vista desarmada, através de uma verruga. A subclínica é mais constante na região do colo do útero, sendo 80% de acordo com diagnostico sob o uso de colposcópico. Por fim, a latente é descoberta e encontrada somente por realização dos exames de biologia celular. (PEREYRA, TACLA, 2000).

Na maioria dos casos de infecção dos vírus, não é considerada qualquer tipo de consequência, pois em 10% das pessoas afetadas surgirão verrugas, papilomas ou displasia. (MAGI, MAGI, RECHE, 2002).

Além de não existir comprovações que o preservativo é capaz de prevenir a contaminação do HPV (MANHART, KOUTSKY, 2002), portanto o seu uso irá encurtar a possibilidade de ocorrer a contaminação pelo vírus, tendo uma relação sexual protegida. (MINISTÉRIO DE SAÚDE, 2006)

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA

O HPV também conhecido como crista de galo ou verruga venérea é causador do condiloma acuminado (do gregokondilus: tumor redondo, e do latim acuminare: tornar pontudo). ((MINISTÉRIO DE SAÚDE, 2006; GIRALDO et al.; 1996).

A transmissão do HPV ocorre devido ao contágio da mucosa oral com o vírus, através de auto-inoculação e do contato direto com lesões infectadas durante o sexo oral. Na região oral, a língua apresenta maior frequência de lesões por HPV, tendo como incidência 55% em um estudo realizado por Premoli de Percoco&Christensen em 1992. Outros locais atingidos na boca são: palato, mucosa bucal, gengiva, lábios, tonsilas, úvula e assoalho da boca. (PREMOLI-DE-PERCOCO, CHRISTENSEN, 1992) Locais onde a produção salivar é mais abundante, estão propensas a agentes cancerígenos, como álcool e fumo, permitem maior incidência da ação deletéria viral. (SARRUF, DIAS, 1997).

Segundo o cirurgião Mahiban Tomas, do Royal Darwin Hospital, na Austrália, outra forma muito comum de adquirir a doença é beijar pessoas que estejam infectadas. Nem sempre o HPV oral irá causar verrugas. O parceiro pode estar com vírus de forma assintomática. Ele acrescentou que 70% dos casos de câncer de cabeça e pescoço acontecidos nos Estados Unidos são oriundos de infecções por HPV “Se o indivíduo tem uma infecção por HPV tem 250 vezes maiores chances de desenvolver câncer se comparado com as que não apresentam o vírus”.

O HPV na mucosa oral torna-se carcinoma quando o semelhante entra em contato direto com lesões genitais. O vírus se aloja nas células da boca e com o

passar do tempo induz a transformações celulares progredindo para o câncer bucal. O mesmo ocorre na parte mais profunda da boca conhecida como orofaringe.

Em pesquisas realizadas nas instituições Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer no ano 2006, correlacionaram à presença de lesões orais em pacientes do sexo masculino portadores de HPV na região ano genital. Nos dez pacientes submetidos à pesquisa, todos apresentaram exames macroscópicos normais na cavidade oral. O raspado em cavidade oral para estudos em biologia molecular para HPV foi negativo para ambos examinados. (ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO, 2017)

2.2. TIPOS DE HPV ORAL

Já foram apresentados mais de 100 tipos de HPV. Desses, 24 tipos foram relacionados com lesões orais os HPVs-1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 31, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72 e 73. (OLIVEIRA, PINTO, COSTA, 2003)

Na cavidade oral, 24 tipos são relacionados com lesões benignas (baixo risco) e 12 tipos (HPVs-2, 3, 6, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 57) com lesões malignas (alto risco). (LEITE et al., 2008).

Todos os 24 tipos de HPV relacionados a lesões orais apresentam feridas bucal e alguns também em outras partes do corpo, porém, mesmo eles sendo relacionados a lesões orais, alguns desses tipos se sobressaem em outros locais do corpo. (OLIVEIRA, PINTO, COSTA, 2003; DOORBAR, 2005; METTZER, 2014)

Entretanto, na mucosa bucal, tem sido vigorosamente implicado como um agente etiológico do papiloma, condiloma, verruga vulgar, leucoplasias, líquen plano, hiperplasia epitelial focal e carcinoma. (KELLOKOSKI et al., 1992).

HPV- 1 É o mais estudado e provoca verrugas vulgares e palmares. (VILLIERS et al., 2004). Ocasiona verrugas que agridem principalmente as plantas dos pés. (PINHEIRO, 2015)

HPV- 2 e HPV- 4 A verruga vulgar é uma hiperplasia do epitélio escamoso estratificado benigna, influenciada por vírus e focal. (REGEZI, SCIUB, 1999; SYRJANEN et al., 1983). Encontram-se associados às verrugas comuns de pele. (PINHEIRO, 2015). Ocorrem mais repetidamente na língua e lábio. (SARRUF, DIAS, 1997; MILLER, WHITE, 1996).

HPV- 3 e HPV- 10 São os tipos de HPV mais detectados em lesões de verrugas planas. (STERLING et al., 2004; LABLONSKA et al.; 1997).

HPV-6 e HPV-11 Possui um baixo nível de risco de associação com malignidade e são conhecidos como benignos ou de pequeno risco. (LEITE et al., 2003). Descobertos na maior parte das verrugas genitais ou condilomas genitais e papilomas laríngeos, parecem não apresentar qualquer risco relacionado a progressão para malignidade, porém são encontrados em baixa proporção de tumores malignos. (TEIXEIRA, PETTA, KRIKOR, 2010)O Líquen plano é uma doença com relação comum de etiologia não descoberta que pode atacar a pele e mucosa oral. Na cavidade bucal, se apresenta por lesões que consistem em pápulas esbranquiçada radiadas ou cinzentas, aveludadas, filiformes, em arranjo linear, anular ou retiforme na mucosa oral. Em 1987, Syrjânenet al. Identificou a aparência do Papiloma vírus humano 6 e 11 em biópsia do Líquen plano, porém o papel etiológico virótico ainda não está bem explicado. (CHANG et.al., 1991; NASSIF, BÓROS, JÚNIOR, 2003).

O HPV- 7 É o tipo mais encontrado em verrugas de açougueiros e, também, é exposto em manipuladores de peixe e aves domésticas. (KEEFE et.al., 1994).

HPV- 13 e HPV-32 A hiperplasia epitelial focal (HEF) ou também conhecido como doença de Heck,é uma doença rara da mucosa bucal benigna. (VERA-IGLESIAS et al., 2007) A hiperplasia epitelial focal acomete com menor regularidade o lábio superior, a língua, a mucosa jugal, a orofaringe, o palato e o assoalho da boca.

HPV- 16 Conhecido como o tipo de HPV mais contínuo relacionado a carcinoma orais. (HOFFMANN et al., 1998)

HPV- 18 O condiloma acuminado é apresentado pela proliferação coordenada por vírus do epitélio escamoso estratificado na parte da genitália, acomete as localidades da boca, perianal e laringe. (KUI, XIU, NING, 2003)

HPV- 31 e HPV- 35 Têm sido encontrados em lesões de PB. (HAMA, OHTSUKA, YAMAZAJI, 2006). Papulosebowenoide está relacionado a lesões papulosas multifocais. (MAJEWSKI, JABLONSKA, 1997).

HPVs- 33- 35- 45- 52- 59 e 73 Estão geralmente relacionados às lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau – lesões pré-cancerosas. (METTZZER, 2014)

HPVs- 55- 57 e 72 Acomete a mucosa oral e assim como todos os tipos de HPV

bucal, são benignos (LEITE et al., 2008), entretanto o HPV 57 ele pode ser apresentado em forma mais severa, com malignidade.

2.3. PREVENÇÃO

Atualmente foi produzida uma vacina que pudesse prevenir o HPV, que assim iria diminuir o número de pacientes que poderia progredir algum tipo de câncer em decorrência da infecção pelo vírus. No Brasil, são vendidas dois tipos de vacina, sendo uma bivalente que escolta contra o HPV 16 e 18, e outra que é quadrivalente que previne contra o HPV 6, 11, 16, 18. (CARVALHO, 2012)

As vacinas devem ser aplicadas via intramuscular, sendo três doses, cada uma 0,5 ml, a primeira com 0 dias, a segunda com 60 dias e a terceira com 180 dias. Assim protege até cinco anos o cidadão que for corretamente imunizado. É importante lembrar que o SUS deve disponibilizar as doses da vacina gratuitamente. (MANNARINI et al., 2009).

Em vinte e oito de agosto de dois mil e seis (28/08/2006) foi aprovado pela ANVISA a aplicação da vacina quadrivalente em pessoas do sexo feminino entre as idades de 9 a 26 anos. (PASSOS, 2005; INSTITUTO DO CANCER, 2009)

Há uma necessidade de implementação de programas educativos que sensibilizem a população a se proteger e se imunizar contra o vírus HPV, promovendo fatores de riscos associados e medidas preventivas pessoais, não deixando a oportunidade passar e aproveitar e transmitir informação sobre as demais DST, para que as pessoas tenham consciência de que foram imunizadas do vírus HPV, mas que existem tantas outras doenças que são sexualmente transmissíveis para que as mesma não deixem de se cuidarem quanto as DSTs. Observa-se que este método é de extrema importância e que é de responsabilidade do Estado. Tais programas educativos devem transmitir total informação da doença, lembrando que a vacina não protege todos os tipos de HPV, entende-se então que os programas educativos não terminam em passar informação sobre a doença, mas também conscientizar a população de que se deve continuar realizando o rastreamento e exames preventivos dos demais tipos de HPV. (ROSENBLATT ET AL., 2005).

O condiloma é reconhecido como a DST mais frequente e há relatos como sendo

uma ocorrência rara, pode ser transmitido através do sexo oral, podendo acontecer por auto inoculação, e também tem relação com fatores extrínsecos como cigarro e álcool. Então observa-se que há a necessidade de transmitir o conhecimento a população, através de projetos sustentados pelo Estado.

Lembrando que nessa transmissão de informações deve conter o método de como realizar a correta higiene bucal e como realizar o autoexame, neste aspecto vemos a importância de um cirurgião dentista estar implantado neste projeto. Tendo também a conscientização do uso de preservativos onde resguarda o parceiro bastante mas não totalmente, a vacinação como método preventivo primário, o diagnóstico precoce como método preventivo secundário, a transmissão de conhecimento em saúde, e a frequência em clínicas tanto odontológicas, como geral e ginecológica. (TERAI et al., 1999; APPLEBAUN et al., 2009)

Faz-se necessário criar um serviço de referência, onde garanta tratamento, acompanhamento e reabilitação a pacientes que tenha suspeita de infecção do vírus ou que realmente tenha sido infectado pelo HPV, tendo convenio com universidades e outras organizações para que possam apresentar a população métodos que possam prevenir, bem como tratamento, diagnóstico e recuperação do câncer bucal. Também é importante a implantação de um centro de referência em estomatologia. (BRASIL, 2004)

2.4 TRATAMENTO

Logo após ser diagnosticado com HPV oral é de extrema importância que o paciente inicie de imediato o tratamento para que haja melhores resultados e prevenindo assim um possível câncer de cabeça ou pescoço. (GALBIATTI et al.; 2013; SAMPAIO et al., 2015). O tratamento para a retirada das verrugas, papiloma ou condiloma provenientes do HPV que aparecem na mucosa oral pode ser realizado por, criocirurgia a qual é uma técnica alternativa, mas se mostra com grande eficácia por ser simples, proporcionando rápida cicatrização e o mínimo de desconforto ao paciente (EIDT, NETO, 2013), o método de eletro cauterização cirúrgica também é bastante recomendado e utilizado entre os profissionais, assim como a crioterapia um método terapêutico, e o uso de antimitóticos que impedem a mitose das células, a injeção intralesional também se mostra útil em determinados

casos (MODA, 2011); CASTRO et. al., 2004). O tratamento clínico por sua vez é realizado com uso de agentes cáusticos como o tricloácetico que promovem a destruição do tecido lesionado, (CASTRO et al., 2004) porém em casos de crianças que adquiriram o HPV durante o parto e este se instala em suas cordas vocais provocando lesões verrucosas então se faz necessário a realização de inúmeros procedimentos cirúrgicos, por se tratar de lesões agressivas que podem levar a criança a adquirir consequências mais severas (MACHADO, 2015).

3. DISCUSSÃO

A OMS (Organização Mundial de Saúde) relata a presença de mais de 630 milhões de homens e mulheres infectados pelo vírus HPV no mundo, sendo esta, a doença sexualmente transmissível mais comum e abrangente já existente.

Infecções por HPV indicam ter relação direta com níveis socioeconômicos. Relatos que os baixos índices de infecção por HPV na Europa estão diretamente ligados ao alto nível socioeconômico (CENTURIONI et al., 2005). Em países desenvolvidos, mesmo apresentando grande prevalência do vírus, são baixos os níveis de incidência da neoplasia. Desta forma, mesmo que o vírus se apresente como agente causal, existem outros fatores associados, como aos relacionados ao estilo de vida, sendo importantes na ação da HPV, não acontecendo em regiões mais desenvolvidas. (LIMA, PALMEIRA, CIPOLOTTI, 2006)

Pesquisa realizada no “Journal of the American Medical Association” evidenciou que cerca de 7% da população Norte Americana com idades entre 14 e 64 anos apresentam HPV na cavidade Oral, sendo a taxa de incidência na população masculina de 10.1%, enquanto a feminina 3.6%, indicando que tal público é mais propenso ao HPV oral. Por sua vez, bibliografias consideram o Papilomavírus Humano um agente universal, que não apresenta preferências por gênero, idade ou raça.

A idade da primeira relação sexual pode influenciar um aumento no risco de infecção, devido ao número de parceiros ou mudança frequente do mesmo, evidenciou também como um fator intermediário de risco mulheres com quatro ou mais gestações e também comportamentos sexuais. (TROTTIER, FRANCO, 2006) Um estudo também relatou este sendo um fator de risco intermediário. (MENDONÇA

et al., 2010). Em relação aos comportamentos sexuais, apesar do hábito frequente do sexo oro genital, esta é considerada a principal via de contaminação do HPV oral, (TOMINAGA et al., 1996) outros autores dizem não haver uma comprovação, de que a prática de sexual desta maneira resulte em maior predisposição à infecção oral pelo HPV (XAVIER, 2007).

Locais com produção salivar abrangente, propensos a agentes cancerígenos como o álcool e fumo, permitem uma maior incidência da ação deletéria viral. (SARRUF, DIAS, 1997). Apesar de relatos indicarem o fumo e álcool como fatores de risco para carcinomas orais e faríngeos, a incidência elevada do CEC em populações onde o consumo do tabaco e álcool foi diminuído por um período de tempo, indicaram a probabilidade de outros fatores de risco (SYRJANEN, 2004). A relação entre HPV e tabagismo parece haver um efeito preventivo na cavidade oral e orofaríngea, uma vez que promove o aumento da queratinização das mucosas, tornando-a mais resistente a pequenos traumatismos e menor suscetibilidade a infecção celular da camada basal pelo vírus HPV (SINOGAS, RODRIGUES, REIS, 2004).

A vacina quadrivalente deveria ser aplicada em mulheres que não tiveram contato com o vírus HPV, que assim garantiria maior eficácia. (NADAL, 2008) Já em outra pesquisa mostrou que em mulheres que já foram infectadas com algum tipo de HPV, entre a idade de 24 a 45, mostrou eficácia na vacinação quadrivalente. (MUNOZ et al., 2003) Entretanto concluiu-se que não há que não há diferença em ambas dosagens. (GONDIM et al., 2016). Mas o Ministério da Saúde diz que a terceira dose é para garantir a eficácia e manter um efeito contra o HPV por mais tempo. Em relação a vacina bivalente há flexibilidade na aplicação da segunda dose, podendo ser entre 5 e 13 meses depois da primeira dose e 18 meses para a vacina quadrivalente. (LEUNG et al., 2015). Em contrapartida a vacina bivalente deve ter este determinado intervalo (1ª dose), 30 dias (2ª dose) e 180 dias (3ª dose) e a quadrivalente este (1ª dose), 60 dias (2ª dose) e 180 dias (3ª dose). (CALIL et al., 2010). Estudada a possibilidade de produzir vacinas eficazes com única dose (SCHILLER, LOWY, 2014).

Justifica a vacinação no sexo masculino devido as lesões penianas e de acordo com o INCA, pois se o sexo masculino fosse vacinado as mulheres estariam protegidas, pois o HPV é uma doença sexualmente transmissível (NADAL, NADAL; 2008).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Já foram identificados mais de 100 tipos de HPV, sendo 24 deles associados ao HPV oral e pode ser classificado como benigno e maligno. Portanto o Papiloma Vírus é considerado uma doença sexualmente transmissível, podendo afetar tanto o homem quanto a mulher.

As manifestações de HPV normalmente apresentam o aparecimento de verrugas podendo ter variados tamanhos. As manifestações orais ocasionam lesões e podem ocorrer na garganta e na boca, em alguns casos os indivíduos contaminados podem não apresentar nenhum tipo de sintoma.

Entende-se que as lesões benignas comumente pode se tornar malignas, pois estão relacionadas as verrugas, na maioria das vezes, mas não são encontradas nos tumores malignos. Devido a esse fato encontra-se a classificação do HPV de baixo risco e de alto risco.

Contudo, é de grande importância que as pessoas realizem exames para diagnóstico de DSTs periodicamente, pois com diagnóstico precoce o tratamento será melhor administrado, prevenindo assim manifestações mais severas e obtendo melhores resultados. Também é importante ressaltar que o SUS tem importante papel na prevenção e disseminação de informação para a população sobre o HPV. Por fim, o HPV está sendo cada vez mais frequente e por sua vez assegurando a associação do vírus ao se desenvolver.

REFERÊNCIAS

- ABLONSKA S, et al. Cutaneous wart. **Clin Dermatol**. 1997.
- ALVARENGA, GC, SÁ, E.M, PASSOS, M.R, PINHEIRO, V.M. Papilomavírus Humano e carcinogênese no colo do útero. **J Bras Doenças Sex Transm**, 2000; 12(1): 28-38.
- APPLEBAUM, E. et al. Oral cancer knowledge, attitudes and practices. A survey of dentists and primary care physicians in Massachusetts. **Journal of American Dental Association**, 2009, 140, pp. 461–467.

- ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO. **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil)**: Resultados preliminares – Associação Hospitalar Moinhos de Vento – Porto Alegre, 2017.
- BEZERRA, S.J.S., GONÇALVES, P.C, FRANCO, E.S. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo de útero. **DST - J Bras. Doenças Sex Transm.** 2005,17(2): 143-148.
- BOUDA, M. et al. “High risk” HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa not in normal oral mucosa. **Mod Pathol**, 2000; 13(6):644-53.
- BRASIL. **Diretrizes da Política Nacional de Saúde Bucal**, Art.5, Parágrafo 2, Referente às Ações de Recuperação que envolvem o diagnóstico e o tratamento de doenças, a importância dada à identificação precoce das lesões bucais. Brasília, 2004.
- CALIL, KF et al. **Papilomavírus humano (HPV)**. – São Paulo: Doctor Press, 2010.
- CAMARGOS, A.F, HUGO DE MELO, V. **Ginecologia ambulatorial**. Coopamed Belo Horizonte; 2001. p. 397-400.
- CARVALHO, J.J.M. Papilomavírus humano. In: Carvalho JJM. **Manual prático do HPV: papilomavírus humano**. São Paulo: Instituto Garnet; 2004. p.13-4.
- CARVALHO. **HPV online**. 2ª Edição, São Paulo: Instituto Garnet, 2012.
- CASTRO, T.M.P.G. et al. Manifestações orais associadas ao papilomavírus humano (hpv) conceitos atuais: revisão bibliográfica. **Rev Bras Otorrinolaringol** , 70 (4) , 2004.
- CENTURIONI, M.G., et al. Prevalence of human papillomavirus cervical infection in an Italian asymptomatic population. **BMC Infect Dis**, 2005;5:77.
- CHANG, F, et al. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. **J Oral PatholMed** , 1991; 20: 305.
- CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA. Papilomavírus Humano (HPV):: diagnóstico e tratamento. **Ética Revista**, Brasília, v. 4, n.3 , p.10-13, mar. 2006.
- DOORBAR, J. The papillomaviruses life cycle. **J ClinViro**. 2005;32: Suppl1:S7
- EIDT, G.,NETO, M.A.A.S. Criocirurgia como tratamento de papiloma escamoso em odontopediatria: relato de caso. **RFO UPF**, 18.2, 2013: 201-205.
- ELUF NETO J., et al. Prevenção da infecção pelo Papilomavírus Humano. **DST – J bras Doenças Sex Transmissíveis**, 2000; 12(1): 39-42.

- EUF-NETO J. A vacina contra o Papilomavírus Humano. **Rev. bras. epidemiol.**,v. 11, n. 3, p. 521-523, set. 2008.
- FEDRIZZI, E.N. Vacina quadrivalente anti-HPV. São Paulo: Merk, 2012.
- GALBIATTI, A.L.S. et al. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. **Braz J Otorhinolaryngol**, 2013, vol.79, n.2, pp.239-247.
- GIRALDO CP, et al.. Avaliação Citológica da Orofaringe de Mulheres portadoras de HPV genital. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 1996. Acesso em 17 de agosto de 2017.
- GIRALDO, PC. et al. Prevenção da infecção por HPV e lesões associadas com o uso de vacinas. **J Bras Doenças Sex Transm**, v. 20, n. 2, p. 132-140, jul. 2008.
- GONDIM, M.R. et al. Vacina contra HPV: adequando incoerências. **Parlatorium**, 2016 v. 9, p. 183-197.
- HAMA, N, OHTSUKA, T., YAMAZAKI. S. Detection of mucosal human papilloma virus DNA in bowenoidpapulosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma of the skin. **J. Dermatol.** 2006; 33:331-7.
- HAZARD, K. Cutaneous Human Papillomaviruses [Thesis]. Malmo: LundUniversity; 2007.
- HIRATA, C.H.W. Oral manifestations in AIDS. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, 81.2 (2015): 120-123.
- HOFFMANN M, et al. Prevalence of Human Papilomavirus in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck determined by Polymerase reaction and Southern Blot Hybridization: Proposal for Optimized Diagnostic Requirements. **Acta Otolaryngol (Stockh)**,1998; 118:138.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. HPV - Perguntas e respostas mais frequentes. 2009.
- KEEFE M, et al. Cutaneous warts in butchers [see coments]. **Br J Dermatol**, 1994; 130:9-11.
- KELLOKOSKI JK, et al. Southern blot hybridization and PCR in detection of oral human papillomavirus (HPV) infections in Women with gwnital HPV infections. **J Oral Pathol Med.**, 1992.
- KUI, L.L., XIU, H.Z., NING, L.Y. CondylomaAcuminatum and Human Papilloma Virus Infection in the Oral Mucosa of Children. **Pediatric Dentistry**, 25(2) ,2003.
- LEITE, C.A. et al. Detecção do papilomavírus humano em lesões verrucosas orais por meio da técnica de hibridização in situ. **Revista gaúcha de odontologia**, v. 56,

n.3, p. 237-243, 2008.

LEUNG, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)- 16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV- 6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9– 14 years: Results to month 12 from a randomized trial. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, 2015, v. 11, n. 7..

LIMA, C.A., PALMEIRA, J.A.V., CIPOLOTTI, R. Fatores associados ao câncer do colo uterino em Propriá, Sergipe, Brasil. **Cad. Saúde Pública** [online]. 2006, vol.22, n.10, pp.2151-2156. ISSN 1678-4464.

LINHARES, A.C.; VILLA, L.L. Vacinas contra rotavírus e papilomavírus humano (HPV). **J. Pediatr.**, v. 82, n. 3, p. 25-34, jul. 2006.

MACHADO. G. Papiloma vírus humano na cavidade oral e orofaringe. **Rev Saúde Integrada**, 6.11-12 (2015): 145-159.

MAGI, J.C. et al. Anuscopia com exacerbação para diagnóstico de Papilomavirus humano ano-retal na forma subclínica. **Rev bras Coloproct**, 2002; 22(3): 178- 183.

MAJEWSKI, S., JABLONSKA S. Human papillomaviruses-associated tumors of the skin and mucosa. **J. Am. Acad. Dermatol.** 1997;36:658-9.

MANHART, L.E, KOUTSKY, L.A. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia?: a meta-analysis. **Sex Transm Dis.** 2002, Nov; 29: 725-35.

MANNARINI, L. et al. Human Papilloma Virus (HPV) in head and neck region: review of Literature. **Acta Otorhinolaryngologia Italica**, 2009, 29(3), pp. 119-126.

MENDONÇA, V.G. et al. Infecção cervical por papilomavírus humano: genotipagem viral e fatores de risco para lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo do útero. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** [online]. 2010, vol.32, n.10, pp.476-485.

METTZZER, B. O que é o HPV? **Fetal Med**, Curitiba, 2014.

MILLER, C.S., WHITE, D.K. 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** ,1996; 82:57.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASIL. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de Atenção Básica**. HIV/aids, Hepatites e outras DST. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006.

- MODA, M.D. Relato de caso clínico: condiloma acuminado oral e suas considerações sobre diagnóstico e tratamento. 2011. 24 f. **Trabalho de conclusão de curso** (bacharelado - Odontologia) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 2011.
- MUNOZ, N. et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. New England, **Journal of Medicine** 2003; 348:518-27.
- NADAL, L.R.M.; NADAL, S.R. Indicações da vacina contra o papilomavirus humano. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, jan./mar. 2008.
- NADALL, S.R.R.; MANZIONE, C.R. Vacinas contra o Papilomavirus humano. **Rev bras. colo-proctol.**, v. 26, n. 3, p. 337-340, jan./mar. 2006.
- NASSIF, A.C.F., BÓROS, L.F., JÚNIOR, J.B. Infecção da Cavidade Oral pelo Papilomavírus Humano. In: Campos CAH, Costa HO. **Tratado de Otorrinolaringologia**. 1ª edição. São Paulo: Roca; 2003. p.314-6.
- NELSON, L.M; ROSE, R.C; MOROIANU, J. Nuclear import strategies of high-risk HPV16 L1 major capsid protein. **J BiolChem**. 2002;277(26):23958-964.
- OLIVEIRA, M.C., et al. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Rev Bras Otorrinolaringol**, 2003 jul/ago; 69(4): 553-9.
- PASSOS, M. **HPV: Que bicho é esse?**. Pirai, RJ: RQV, 2005.
- PASSOS, M.R. L. DST - **Doenças sexualmente transmissíveis**. Rio de Janeiro, RJ: Cultura Médica, 1995.
- PEREYRA, E.A., TACLA, M. HPV na mulher - **Colposcopia**. In: Carvalho JM, Oyakawa N. 1ª Consenso Brasileiro do HPV. São Paulo: Editora BG Cultural, 2000.p.17-34.
- PFISTER, W.H. Papilomavírus em patologia humana: epidemiologia, patogênese e papel oncogênico. In Gross GE, Barrasso R. **Infecção por papilomavírus humano: Atlas clínico de HPV**. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas; 1999. 1: 01-18.
- PINHEIRO, P. **HPV – Sintomas, transmissão e tratamento**. MD.SAÚDE, 2015.
- PINTO, A.P., TULIO, S., CRUZ, O.R. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, 2002, 48 (1).
- PREMOLI-DE-PERCOCO, G, CHRISTENSEN, R. Human Papillomavirus in Oral Verrucal-Papillary Lesions. **Pathologica**, 1992; 84: 383-92.

- REGEZI, J.A., SCIUB, J.J. Patologia bucal. **Correlações clinicopatológicas**. 3ª ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, p. 144-57, cap. 6, 1999.
- ROSENBLATT, C. et al. **HPV na prática clínica**. São Paulo, SP: Atheneu, 2005.
- SAMPAIO, E.T. et al.. Acesso ao tratamento do câncer bucal na região do colegiado de gestão regional de Campinas-SP: estudo de caso. **Rev Odontol Univ Cid São Paulo**, 2015, Aug;27(2).
- SANTINI, L.A. Editorial: uma vacina à procura de uma política. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2007 53(4), pp. 403-404.
- SARRU, F. M.B.J., DIAS, E.P. Avaliação Citopatológica da cavidade bucal em pacientes portadores de infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV). **J Bras Doenças Sex Trans**, 1997; 9(2): 4-18.
- SARRUF, M.B.J.; DIAS, E.P. Avaliação Citopatológica da cavidade bucal em pacientes portadores de infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV). **J Bras Doenças Sex Trans**, 1997; 9(2):4-18.
- SCHILLER, J.T., LOWY, D.R. Raising Expectations For Subunit Vaccine. **Oxford Journals**, Londres, 2014.
- SILVERMAN, S. et al. (2010) Oral and Pharyngeal Cancer Control and Early Detection, **Journal of Cancer Education**. 25(3), September, pp. 279–281
- SINOGAS, C., ROFRIGUES, A. REIS, D. Papilomavírus Humano *Biologia e Epidemiologia*. Universidade de Évora, Departamento de Biologia. 2004.
- STERLING, J.C. VIRAL INFECTIONS. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, ed. *Textbook of Dermatology*. 7 ed. Oxford: Blackwell Science; 2004. p. 25.37- 60.
- SYRJÄNEN, K., et al. Morphological and Immunohistochemical evidence suggesting human Papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. **Int J Oral Surg** ,12:418-24, 1983.
- SYRJANEN, S. HPV infections and tonsillar carcinoma. **J Clin Pathol.**, 2004, 57:449-55.
- TATTI, A.S., et al. Conso em la metodologia diagnóstica y terapêutica para lãs verrugas anogenitales. **Revista de Obstretícia y Ginecologia Latino-Americanas**, 2001; 59(3): 117-31.
- TAVARES et al., R. Condiloma genital em homens e soropositividade para HIV. DST. **J. Bras. Doenças sexualmente transmissíveis**. 2000; 12(1): p.4-27.

TEIXEIRA, J.C.,PETTA, C. A., KRIKOR. Vacina contra HPV. João Pessoa – PB, **Jornal do Cremesp** nº 235, 2010.

TERAI, M., et al. High prevalence of human papillomaviruses in the normal oral cavity of adults. **Oral Microbiol and Immunology**, 1999; 14:201-5.

TOMINAGA S, et al.. Presence of human papillomavirus type 6f in tonsillar condiloma acuminatum and clinically normal tonsillar mucosa. **Jpn J Clin Oncol**. 1996;26:393-6.

TROTTIER, H., FRANCO, E.L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Vaccine**. 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S1-15.

VERA-IGLESIAS, E., et al. Focal epithelial hyperplasia. **Actas Dermosifiliogr**. 2007;98:621-3.

VILLIERS, E.M., et al. Classification of papillomaviruses. **Virology**.2004;324:17-27.

XAVIER, D., FILHO, L. Prevalência de achados sugestivos de papilomavírus humano (HPV) em biópsias de carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe: estudo preliminar. **Rev Bras Otorrinolaringol**, 2005: 510-519.

XAVIER, S.D. Frequência de aparecimento do papilomavírus humano (HPV) na mucosa oral de homens com HPV genital confirmado por biologia molecular. **Tese** (Mestrado). São Paulo; 2007.

ZEFERINO, L.C. et al. **Prevenção**. In: Carvalho JJM, Oyakawa N. I Consenso Brasileiro do HPV. 1ª edição. São Paulo: BG Cultural 2000; p.135-42.