

UNIVERSIDADE TIRADENTES

CATIELMA NASCIMENTO SANTOS

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) COMO FATOR
DE RISCO PARA O CÂNCER BUCAL

ARACAJU

2012

CATIELMA NASCIMENTO SANTOS

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) COMO FATOR
DE RISCO PARA O CÂNCER BUCAL

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Coordenação do
Curso de Odontologia da
Universidade Tiradentes como
partes dos requisitos para obtenção
do grau de Bacharel em
odontologia.

ALLAN ULISSES CARVALHO
DE MELO

ARACAJU

2012

CATIELMA NASCIMENTO SANTOS

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) COMO FATOR
DE RISCO PARA O CÂNCER BUCAL

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Coordenação do
Curso de Odontologia da
Universidade Tiradentes como
partes dos requisitos para obtenção
do grau de Bacharel em
odontologia.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Orientador: ALLAN ULISSES CARVALHO DE MELO

1º Examinador: _____

2º Examinador: _____

AUTORIZAÇÃO PARA ENTREGA DO TCC

Eu, Allan Ulisses Carvalho de Melo orientador da discente Catielma Nascimento Santos atesto que o trabalho intitulado: “PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) COMO FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER BUCAL” está em condições de ser entregue à Supervisão de Estágio e TCC, tendo sido realizado conforme as atribuições designadas por mim e de acordo com os preceitos estabelecidos no Manual para a Realização do Trabalho de Conclusão do Curso de Odontologia.

Atesto e subscrevo,

Orientador

*Aos meus pais, que sempre me mantiveram no
caminho dos estudos.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por nunca me deixar desistir. Aos meus pais, Josielma e Pedro, por acreditarem que eu fosse capaz. Sem vocês, não teria chegado até aqui. As minhas irmãs, Catia e Karolaine. Aos amigos, Genecy Calado, Christiano Amorim e Tchene Lima, pelo apoio incondicional durante a confecção deste trabalho. Ao meu orientador, Profº. Allan Ulisses, que muito me ensinou. Aos demais professores, por terem contribuído durante a minha caminhada.

“Pois a coragem cresce com a ocasião.”

William Shakespeare

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) COMO FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER BUCAL

Catielma Nascimento Santos^a; Allan Ulisses Carvalho de Melo^b

^(a)Graduanda em Odontologia – Universidade Tiradentes; ^(b) PhD. Professor Titular do Curso de Odontologia – Universidade Tiradentes.

Resumo

Mais de 300.000 casos de câncer bucal ocorrem anualmente em todo mundo, sendo ele responsável por aproximadamente 130.000 mortes por ano. Dentre os cânceres de boca, o carcinoma espinocelular- CEC representa mais de 90% das neoplasias malignas. Os fatores de risco já estabelecidos para o CEC incluem o tabaco, o álcool e a exposição solar. Porém, devido a um número crescente de pacientes com tal neoplasia, que não estão dentro do grupo de risco (homens acima de 40 anos etilistas e fumantes) questiona-se um possível fator de risco viral, como o papilomavírus humano-HPV. O objetivo deste trabalho foi analisar evidências científicas sobre a ação carcinogênica do HPV e se ele pode ser considerado como fator de risco isolado para o carcinoma bucal. Segundo a literatura consultada, percebemos que a ação do HPV no câncer bucal ainda é incerta, pois não há parâmetros idênticos em todas as pesquisas buscadas o que poderiam levar a discrepâncias entre os resultados quando comparados entre si.

Palavras-chaves: HPV; fator de risco; câncer bucal.

Abstract

More of the 300,000 cases of oral cancer occur annually worldwide, being responsible for approximately 130,000 deaths per year. Among the oral cancers, squamous cell carcinoma, SCC, represent over 90% of malignant neoplasms. The established risk factors for SCC include tobacco, alcohol and sun exposure. Due to an increasing number of patients with this cancer, which are not within the risk group (smokers and alcoholic men over 40 years old) a possible viral risk factor is questioned, such as the Human Papilloma virus, HPV. The objective of this study was to analyze scientific evidence on the carcinogenic action of HPV and it can be considered as an isolated risk factor for oral carcinoma. According to the literature, it is evident that the action of HPV in oral cancer is still uncertain, hence There are no identical parameters in all analysed researches which could lead to discrepancies between the results when compared.

Keywords: HPV; risk factor; oral cancer.

1. Introdução

Em todo o mundo, 300 000 casos de câncer bucal ocorrem anualmente, sendo ele responsável por quase 130 000 mortes por ano. Além de reduzir significativamente a qualidade de vida dos pacientes tratados em termos funcionais, estéticos e psicológicos, produz um alto custo social, com um gasto anual global tão elevado que se estima um montante de quatro bilhões de dólares americanos, em todo mundo (PETTI; SCULLY, 2010).

Dentre os cânceres de boca, o carcinoma espinocelular (CEC) representa aproximadamente 90% das

neoplasias malignas. Acomete principalmente indivíduos do sexo masculino, com mais de 40 anos de idade, embora nos últimos anos um número crescente de casos venha sendo documentado em adultos jovens (SIMONATO; MIYAHARA, 2007).

Os fatores de risco estabelecidos incluem: cigarro, cachimbo, fumo de charuto, uso de tabaco sem fumaça, abuso de álcool e exposição solar excessiva. Além de susceptibilidade genética inerente, deficiência nutricional e costumes dietéticos nutricionais. No entanto, 15 a 20% dos pacientes com CEC não fazem uso tabaco ou álcool e incluem um elevado

número de mulheres e adultos jovens (SIMONATO; MIYAHARA, 2007). Cada vez mais, as pesquisas buscam a identificação de um possível fator etiológico viral; principalmente, o papilomavírus humano (HPV) oncogênicos (RIGSTRÖM et al., 2002; SYRJÄNEN, 2005; CAMPISI; GIOVANNELLI, 2009; SOUZA; GONÇALVEZ, 2009; TUCCI et al., 2010).

Algumas evidências ligam o contato orogenital com a transmissão do papilomavírus humano a partir da zona genital para cavidade bucal. A frequência de infecção bucal por HPV é diferente comparada a infecção cervical, sendo associada à idade e aos diferentes parceiros sexuais (DAYYANI et al., 2010; SÁNCHEZ-VARGAS; DÍAZ-HERNÁNDEZ; MARTINEZ-MARTINEZ, 2010). Pode também ser transmitido ainda precocemente, durante o nascimento, do trato genital da mãe para a cavidade bucal da criança (OLIVEIRA et al., 2003; CASON; MANT, 2005; FERRARO et al., 2011).

Segundo Tinoco et al., (2004), o HPV foi detectado em lesões pré-malignas do trato genital feminino, onde predominou o mesmo tipo de neoplasia em localização anatômica sujeita a traumas e infecções contínuas.

Os Papilomavírus Humano (HPV) pertencem a uma grande família de vírus, os *Papillomaviridae*. São pequenos, epiteliotrópicos e têm cerca de 55nm de diâmetro. São formados por um capsídeo sem envelope lipoprotéico em uma única molécula circular dupla de DNA (CASTRO; FILHO, 2006; SIMONATO; MIYAHARA, 2007; NAKAGAWA; SCHIRMER; BARIERI, 2010; FERRARO et al., 2011).

São um grupo heterogêneo de vírus, e as análises de sequências de DNA têm permitido identificar mais de 100 tipos virais, 24 destes associados com lesões bucais. Os tipos 6 e 11 estão envolvidos nas lesões benignas do epitélio bucal, e os tipos 16 e 18 são comprovadamente carcinogênicos e possivelmente envolvidos na etiologia de determinados carcinomas epidermóide de cabeça e pescoço, como o de orofaringe (SIMONATO; MIYAHARA, 2007; WESTRA, 2009).

O HPV-16 foi estabelecido como um fator de risco em câncer cervical, e mais recentemente, pesquisadores sugeriram que a infecção por HPV (especialmente os tipos 16 e 18) seria um fator de risco para CEC bucal. A transmissão do papilomavírus humano poderia ocorrer através da relação sexual na qual um dos parceiros estivesse contaminado (DAHLSTROM et al., 2003; SCULLY, 2005).

O objetivo deste trabalho é através de uma revisão da literatura, analisar as evidências científicas a respeito da ação carcinogênica do papilomavírus humano (HPV) e se, o vírus pode ser considerado como fator de risco isolado para o carcinoma bucal.

2. Revisão de literatura

Por meio da base de dados do Pubmed e SciELO, foram pesquisados artigos da literatura médica, em inglês e português, de 2001 a 2011, que relataram a prevalência do HPV em carcinogênese bucal e os exames utilizados para sua identificação, bem como artigos de meta-análise.

Para a busca dos artigos utilizou-se os termos “*oral cancer*”; “*virus*”; “*HPV oral cancer systematic review*”; “*HPV oral cancer meta-analysis*” nos referidos sites.

Foram incluídos ainda, artigos científicos sobre o assunto que não estavam dentro da faixa pré-determinada bem como, artigos sobre câncer cervical utilizado como comparação para os mecanismos moleculares de HPV no câncer.

2.1 Mecanismos moleculares de carcinogênese

O HPV possui uma molécula com DNA duplo com três regiões: uma região tardia L (*late*), contendo os genes L1 e L2, codificantes das proteínas da cápsula viral; uma região precoce E (*early*), que codifica as proteínas envolvidas na replicação viral e controle de transcrição do DNA; e, uma região longa de controle (LCR), na qual existem sequências estimuladoras e repressoras da transcrição viral, além da

origem de replicação e compreende cerca de 10% do genoma (SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005; SIMONATO; MIYAHARA, 2007; NAKAGAWA; SCHIRMER; BARIERI, 2010).

A região E, expressa logo após a infecção, codifica as proteínas envolvidas na indução e regulação da síntese de DNA. É formada pelos genes E1, associado à replicação viral; E2, associado à transcrição e replicação; E4, associado à maturação viral e a alteração da matriz intracelular; E5, E6 e E7, envolvidos na transformação celular (FERRARO et al., 2011).

As proteínas E6 e E7 são importantes para o papilomavírus e a expressão desta é controlada pela LCR (Região Longa de Controle), que regula a transcrição de muitos fatores encontrados no núcleo das células. É o tipo de arranjo desses fatores que determina à célula a especificidade do HPV, se é de baixo ou alto risco (SHILLITOE, 2009).

O potencial oncogênico do HPV é atribuível à sua capacidade de inserir fragmentos de DNA específicos (genes precoces E6 e E7) no genoma do hospedeiro celular. Como resultado dessa integração, várias funções-chave de genes supressores tumorais (proteínas p53 e pRb) são inativadas, levando a defeitos de reparo do DNA como apoptose, mecanismos de regulação do ciclo celular e, imortalização celular, sendo assim induz e mantém o fenótipo maligno (SHILLITOE, 2009; TERMINE et al., 2008; CAMPISI; GIOVANNELLI, 2009; NAKAGAWA; SCHIRMER; BARIERI, 2010).

As proteínas p53 e pRb são genes supressores de tumores que regulam no ciclo celular pontos de verificação na fase G1. Se inativadas, as células são mais propensas, através da divisão e replicação, a mutações prejudiciais no gene, conduzindo a uma doença maligna (HA; CALIFANO, 2004).

2.2 Métodos de detecção do HPV

Segundo Castro e Filho (2006), pode-se desconfiar de um diagnóstico

HPV+ na mucosa bucal através exame clínico da lesão, que será confirmado por biópsia e análise histológica. O aspecto histológico da infecção por HPV caracteriza-se por: coilócitos clássicos, halos citoplasmáticos perinucleares e displasia nuclear; considerados critérios maiores, e, disceratócitos, metaplasia imatura atípica, macrócitos e binucleação, critérios menores.

Para detecção do DNA do HPV utilizam-se métodos como: PCR, *Southern blotting*, hibridação *in situ*, imunoperoxidase, hibridização *northern blot*, hibridação reversa, sequenciamento de DNA (MILLER; JOHNSTONE, 2001; TERAJ; TAKAGI, 2001; CASTRO; FILHO, 2006).

Miller e Johnstone (2001), concluíram que, ensaios de baixa sensibilidade incluíam microscopia eletrônica, imunoperoxidase, imunofluorescência e hibridação *in situ*. Ensaios de sensibilidade moderada incluíam *Southern blot* e hibridação reversa. Ensaios de alta sensibilidade incluíam a reação de polimerização em cadeia (PCR).

Ha, et al, (2002), relataram que havia uma taxa significativamente mais elevada de HPV positivo utilizando a técnica PCR. Um fato questionável é que amostras contaminadas e erro durante a execução da técnica poderiam levar a resultados falso-positivos.

A utilização da hibridização *in situ* na detecção de HPV é controversa. Esta reação sempre foi considerada uma metodologia de baixa sensibilidade quando comparada aos métodos mais sensíveis como a reação de polimerização em cadeia (PCR). Entretanto, tem a vantagem de permitir a demonstração de informação genética específica dentro de um contexto morfológico e com grande aplicabilidade em materiais fixados e parafinizados (SOARES et al., 2002).

2.3 Prevalência do papilomavirus humano na cavidade bucal

Ferraro et al., (2011), discutiram os fatores que podem estar associados ao carcinoma de células escamosas em pacientes jovens, visto que, os fatores de risco (fumo e álcool), que são frequentemente observados em pacientes mais velhos, não são verificados nos pacientes jovens. Para explicar a etiologia do carcinoma de células escamosas nestes indivíduos podem citar: predisposição genética, infecção viral prévia, hábitos alimentares, imunodeficiência, exposição ocupacional a fatores carcinogênicos, condição socioeconômica, higiene oral e trauma.

A prevalência do HPV no câncer bucal é bastante variável (Tabela 1). Esta variabilidade pode ser justificada pela falta de homogeneidade no quadro amostral, metodologia utilizada e nos fatores envolvidos nas pesquisas.

Tabela 1: Prevalência do HPV

Autor, Ano	Nº da Amostra	Tipo	Método	Fator envolvido	Prevalência (%)
D'Costa et al., 1998	100	6, 11, 16, 18 e 38	PCR	Tabaco	15 - tipo 16
Schwartz et al., 1998	284	16	PCR	Idade, sexo, tabaco e álcool	16, 5
Premoll-De-Percoco; Ramirez, 2001	50	6, 11, 16 e 18	PCR	Tabaco, álcool, saúde bucal e condição social	60
Rigström et al., 2002	89	16	PCR	Álcool	5
Dahlstrom et al., 2003	120	16	ELISA	Tabaco	9,2
Herrero et al., 2003	1670	16	PCR	Tabaco	3,9
Zhang et al., 2004	113	16 e 18	PCR	Tabaco, álcool, localização do tumor, grau histológico e estadiamento do tumor	74
Smith et al., 2004	201	16 e 18	PCR	Tabaco e álcool	22,9
Syrjänen, 2005	4768	16	PCR	Tabaco e álcool	22
Ibieta et al., 2005	51	16	PCR	Tabaco e álcool	66
Rivero; Nunes, 2006	40	16 e 18	PCR	-	...
Pintos et al., 2008	72	16, 18 e 31	PCR	Tabaco, álcool e condição social	19
Dayyani et al., 2010	5681	16	PCR	Tabaco e álcool	86,7
Agoston et al., 2010	126	16	PCR	-	81

O método de detecção viral pode ser uma fonte importante de heterogeneidade de resultados. A resolução da discrepância de resultados, seria a busca de mais estudos usando os métodos, examinando associações separadamente (fumo e álcool, exclusivamente por exemplo) e em diferentes sítios de localização do tumor (RAGIN et al., 2006).

D' Costa et al., (1998), analisaram os HPV tipos 6, 11, 16, 18 e 38 em 100 pacientes com câncer bucal. Todos os pacientes mascavam folha do tabaco. O método de análise utilizado foi o PCR (Reação de Polimerase em Cadeia). Os resultados obtidos com a pesquisa foram: há maior prevalência no tipo HPV 16 com 15% (15-100); nos demais tipos não houve resultados positivos.

Schwartz et al., (1998), estudaram 284 pacientes HPV+ (indivíduo-caso) comparando-os com 477 indivíduos, chamados de controle. Foi analisado com o método PCR o tecido bucal esfoliado do grupo controle e tecido tumoral dos indivíduos-caso. Os resultados obtidos foram: 26% dos tumores possuíam DNA HPV; 16,5% dos tumores tinha DNA Tipo 16. A incidência de pacientes que fumavam e bebiam foi maior em relação àqueles que não possuíam este hábito.

Premoll-de-Percoco e Ramirez, (2001), utilizaram em sua pesquisa um quadro amostral de 50 mulheres com diagnóstico de CEC. Para avaliar a incidência de DNA HPV tipo 6, 11, 16 e 18 usaram o método PCR. Os resultados obtidos: 60% (30/50) positivos para HPV. Os critérios fumo, álcool, número de gestações, saúde bucal e baixo status sócio-econômico foram incluídos. Os resultados indicam um aumento na incidência dos tipos de HPV em lesões malignas da cavidade bucal, apoiando, também, a causa multifatorial do câncer.

Rigström et al., (2002), observaram em seu estudo 89 pacientes com carcinoma de células escamosas

em cabeça e pescoço, utilizando a técnica PCR para detectar o tipo do HPV. Como resultados: 18 (20%) HPV tipo 16; No qual, 64% foram encontrados em tumor maligno nas amígdalas; 52% na orofaringe, e 5% na cavidade bucal. Todos os pacientes desta pesquisa eram jovens etilistas.

Dahlström et al., (2003), realizaram um estudo caso-controle com 120 pacientes (60 fumantes e 60 não fumantes) com carcinoma de cabeça e pescoço e, 120 indivíduos sem câncer. Foi utilizado o sistema ELISA para identificar anticorpos HPV-16 tanto no grupo dos fumantes como dos não-fumantes. Os pacientes foram separados por sexo, localização do tumor e tempo do aparecimento do câncer. Obtendo como resultado 40,8% (49/120) para HPV+ e 9,2% para HPV tipo 16. O HPV-16 foi mais comum em câncer de orofaringe e em tumores pouco diferenciados. A relação entre a diferença dos resultados de fumantes e não-fumantes foi estatisticamente, insignificante.

Herrero et al., (2003), utilizaram 1670 pacientes (1415 com câncer na cavidade bucal e 225 com câncer de orofaringe) que fumavam e possuíam vários parceiros sexuais além de, praticarem sexo bucal e 1732 como grupo controle. Usaram então, células bucais esfoliadas e amostra de sangue de todos os indivíduos, e amostras biopsiadas dos pacientes-caso. A pesquisa tinha como objetivo buscar o HPV tipo 16 nos pacientes-caso e controle, para isso o método laboratorial escolhido para análise do material foi o PCR. Como resultados obtiveram presença de HPV+ em 3,9% de 799 pacientes com câncer bucal e, 18,2 % de 142 com câncer de orofaringe. O HPV tipo 16 foi encontrado em 94,7% dos HPV-DNA+.

Zhang et al., (2004), em seu estudo foram utilizados 113 amostras de tecido embutido em parafina (73 com

CEC e 40 com mucosa normal). O método de escolha foi o PCR. Nos resultados obteve: 74% (54/73) de CEC e 55% (22/44) de mucosa normal foram positivos para HPV tipo 16 e 18. Nenhuma associação foi feita com tabaco, álcool, localização do tumor, grau histológico ou estadiamento do tumor. Conclui-se que o HPV pode ser comum em mucosa normal.

Smith et al., (2004), estudaram 201 pacientes-caso com câncer de cabeça e pescoço e 333 pacientes-controle, separados por idade, sexo e frequência. As células da mucosa bucal e do tecido tumoral foram esfoliadas e avaliadas em PCR, usando sequenciamento do DNA-HPV. Resultados alcançados: HPV de alto risco (16 e 18) foram encontrados em 22,9% dos pacientes com câncer e 10,8% dos pacientes-controle. O HPV 16 foi o tipo mais frequente: 19% (pacientes com câncer) e 10% (pacientes-controle). Ao analisar os pacientes que fumavam e/ou bebiam perceberam que, estes fatores atuam com efeito sinérgico para o HPV.

Syrjänen (2005) estudou 4768 carcinomas bucais nos quais 22% continham DNA-HPV. Dentre os 422 casos de carcinoma nas amígdalas houve um índice de 51% de DNA-HPV e o tipo 16 era o mais prevalente com 84% do DNA-HPV+ nos tumores. Em 1041 casos de papiloma sinusal 33% (347) eram positivos para HPV. Nos 322 carcinomas sinusais avaliados 22% (70) tiveram resultado positivo para o tipo 16.

Ibieta et al., (2005), analisaram 51 amostras positivas de b-globina nas quais, 21 (42%) dos casos foram HPV+, e 14/21 foram positivos para HPV 16. Não houve diferença entre pacientes fumantes e etilistas. HPV presente em 42% dos pacientes com CEC sendo o tipo 16 o mais frequente com 66%.

Rivero e Nunes (2006) usaram em seus estudos uma amostra de 40

casos de carcinoma epidermóide de boca, sendo o PCR o método escolhido para avaliação. O controle utilizado foi de condiloma, positivo para HPV tipo 16 e 18 na hibridização *in situ*. Não houve detecção de HPV positivo nos casos de carcinoma epidermóide, sugerindo que nem sempre o HPV participa do processo de carcinogênese.

Pintos et al., (2008), utilizaram 72 casos e 129 casos-controle. O estudo foi realizado com pacientes dos hospitais de Montreal, Canadá. Os pacientes escolhidos eram recém-diagnosticados com câncer de células escamosas da cavidade bucal e orofaringe separada por gênero, idade e hospital de origem. Usou-se na pesquisa, anticorpos séricos contra HPV 16, 18, e 31. Como resultados obtiveram DNA-HPV+ em 19% (14/72) dos casos, 5% (6/129) dos casos-controle e 43% (9/21) em câncer de amígdala. Os fatores uso do tabaco, álcool e características sócio-demográficas também foram incluídos na pesquisa.

Agoston et al., (2010), analisaram 126 casos de câncer de orofaringe, utilizando o método PCR, no qual 102 casos foram positivos para HPV com uma taxa de 81%.

Dayyani et al., (2010), na meta-análise pesquisaram a presença de HPV em 5681 pacientes de 34 estudos. A prevalência de HPV+ nos tumores foi de 22%, com 86,7% de HPV-16 +. Foram analisados em método PCR.

Conforme Syrjänen (2005), seus estudos em 1983 relataram as primeiras evidências sobre HPV como um fator etiológico de CEC bucal, através da análise da presença de antígenos do HPV em 40 carcinomas utilizando imunohistoquímica. Das 40 lesões, 16 (40%) mostraram na microscopia de luz alterações sugestiva de HPV, e daqueles, 8/16 expressaram proteínas estruturais do HPV.

3. Discussão

Há uma dificuldade em estabelecer através de aspectos microbiológicos, histológicos ou genéticos, a predisposição dos indivíduos para o desenvolvimento do câncer bucal anterior aos sinais e sintomas da doença, por ser o diagnóstico eminentemente clínico e histopatológico e feito somente após surgimento da lesão. Outra dificuldade reside em não existir ainda um exame que possa estabelecer o grau de disponibilidade ou de risco do desenvolvimento de câncer bucal (CASTRO; FILHO, 2006).

Talvez uma hipótese aceitável quanto ao surgimento do câncer e sua relação com o HPV seja que, a infecção viral possa ser capaz de alterar a ação de oncogenes e genes supressores de tumor, ou até mesmo de causar anomalias genéticas, levando ao desequilíbrio da homeostase celular e aparecimento do câncer bucal (PETTI; SCULLY, 2010).

Segundo os estudos, o método com maior sensibilidade seria o PCR-Reação de Polimerização em Cadeia, porém existem autores que ainda avaliam os casos com exames menos sensíveis como, a hibridização *in situ*, e isto poderia levar a discrepâncias entre os resultados encontrados na literatura (JAYAPRAKASH et al, 2011).

As dificuldades encontradas no método PCR estão baseadas na sua extrema sensibilidade, pois amostras contaminadas poderiam refletir em resultados falso-positivo (HA et al., 2002).

O seu achado comum em epitélio de mucosa bucal normal, divulgado na literatura, não permite afirmar precisamente se seu papel na carcinogênese pode ser considerado como fator de risco principal, coadjuvante ou apenas um habitante do epitélio de revestimento da mucosa bucal. As pesquisas estudadas apresentam diferenças no número das amostras avaliadas, no método de detecção empregado e nos fatores de risco envolvidos para o câncer bucal. (OLIVEIRA et al., 2003; CASTRO; FILHO, 2006; SOUZA; GONÇALVES, 2009).

O HPV pode encontrar-se de forma latente em mucosa bucal sem trazer prejuízos para a saúde do indivíduo, mas infelizmente, o mesmo não pode ser dito para o câncer de colo uterino, pois já está comprovado que o papilomavírus humano (HPV- tipo 16) é um fator central e causal da infecção. O papel do HPV na cavidade bucal permanece indefinido e limitado, uma vez que não se sabe ao certo se a infecção encontra-se apenas em estágio latente ou se a cavidade bucal funciona como um reservatório de HPV (TERAI; TAKAGI, 2001. HA, et al., 2002. ZHANG et al., 2004).

4. Considerações finais

A ação do papilomavirus humano na carcinogênese bucal ainda é incerta. A literatura demonstra há dificuldade em estabelecer o HPV como fator de risco isolado para o câncer bucal, em especial para CEC. Podemos sugerir que isso ocorre devido à falta de homogeneidade das amostras (diferente número amostral, idade e sexo), os diferentes fatores envolvidos e os métodos de análise que não coincidem nas diversas pesquisas analisadas.

Percebe-se que, o mecanismo molecular de oncogênese do HPV para a cavidade bucal tem um processo semelhante ao que ocorre no câncer de colo de útero, porém em virtude da variação de resultados nas pesquisas e a ausência da detecção das oncoproteínas E6 e E7, não se pode afirmar efetivamente a participação do vírus na carcinogênese bucal.

Conforme a literatura referenciada, o HPV ainda não pode ser tido como fator de risco exclusivo, pois há casos em que ele encontra-se na forma latente em mucosa bucal normal. Afirma-se então, que ele atua sinergicamente com os carcinógenos já confirmados, o tabaco e o álcool.

Referências

1. AGOSTON, E. S. ROBINSON, S. J. MEHRA, K. K. BIRCH, C. SEMMEL, D. MIRKOVIC, J. HADDAD, R. I. POSNER, M. R. KINDELBERGER, D. KRANE, J.

- F. BRODSKY, P. CRUM, C. P. Polymerase Chain Reaction Detection of HPV in Squamous Carcinoma of the Oropharynx. **American Society for Clinical Pathology**, n. 134, p. 36-41, 2010.
2. CAMPISI G, GIOVANNELLI L. Controversies surrounding human papilloma virus infection, head & neck vs oral cancer, implications for prophylaxis and treatment. **Head Neck Oncol**. n. 30, p.1-8, 2009.
3. CASTRO, T.P.P.G., FILHO, I.B., Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 2, n. 72. p. 272- 282, march/april 2006.
4. CASON, J. MANT, C. A. High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. **Journal of Clinical Virology**, n. 32, p. 52–58, 2005.
5. DAHLSTROM, K. R., ADLER-STORTHZ, K., ETZEL, K.J., ZHENSHENG LIU, DILLON, L., EL-NAGGAR, A. K., SPITZ, M. R., SCHILLER, J. T., WEI, Q., STURGIS, E. Human Papillomavirus Type 16 Infection and Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Never-Smokers: A Matched Pair Analysis. **Clinical Cancer Research**, v. 9, p. 2620–2626, July/2003.
6. DAYYANI, F. ETZEL, C. J. LIU, M. HO, C-H. LIPPMAN, S. M. TSAO, A. S. Meta -analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). **Head & Neck Oncology**, v. 2, n. 15, p. 1-11, 2010.
7. D'COSTA, J. SARANATH, D. DEDHIA, P. SANGHVI, V. MEHTA, A. R. Detection of HPV-16 genome in human oral cancers and potentially malignant lesions from India. **Oral Oncology**, n. 34, p. 413-442, 1998.
8. FERRARO, C. T. L.; CANEDO. N. H. S.; OLIVEIRA, S. P.;

- CARVALHO, M. G. C.; DIAS, E. P. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **J Bras Patol Med Lab**, v. 47, n. 4, p. 451-459, 2011.
9. HA, P. K., CALIFANO, J.A. The role of human papillomavirus In oral carcinogenesis. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 15, n.4, p. 188-196, 2004.
 10. HA, P. K., PAL, S. I., WESTRA, W. H. GILLISON, M.L., TONG, B.G., SINDRANSKI, D., CALIFANO, J.A. Real-Time Quantitative PCR Demonstrates Low Prevalence of Human Papillomavirus Type 16 in Premalignant and Malignant Lesions of the Oral Cavity. **Clinical Cancer Research**, v. 8, p. 1203-1209, May/2002.
 11. HERRERO, R. CASTELLSAGUÉ, X. PAWLITA, M. LISSOWSKA, J. KEE, F. BALARAM, P. RAJKUMAR, T. SRIDHAR, H. ROSE, B. PINTOS, J. FERNÁNDEZ, L. IDRIS, A. SÁNCHEZ, M. J. NIETO, A. TALAMINI, R. TAVANI, A. F. BOSCH, X. REIDEL, U. SNIJDERS, P. J. F. MEIJER, C. J. L. M. VISCIDI, R. MUNÓZ, N. FRANCESCHI, S. Human Papillomavirus and Oral Cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 95, n. 23, December/2003.
 12. IBIETA, B. R. LIZANO, M. FRÍAS-MENDIVIL, M. BARRERA, J. L. CARRILLO, A. RUÍZ-GODOY, L. M. MOHAR, A. Human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma in a Mexican population. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, n. 99, p. 311-315, 2005.
 13. JAYAPRAKASH, V. REID, M. HATTON, E. MERZIANU, M. RIGUAL, N. MARSHALL, J. GILL, S. JENNIFER FRUSTINO, J. WILDING, G. LOREE, T. POPAT, S. SULLIVAN, M. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: A meta-analysis, 1985-2010. **Oral Oncology**, n. 47, p. 1048-1054, 2011.
 14. KOJIMA, A. MAEDA, H. SUGITA, Y. TANAKA, S. KAMEYAMA, Y. Human papillomavirus type 38 infection in oral squamous cell carcinomas. **Oral Oncology**, n. 38, p. 591-596, 2002.
 15. MILLER, S. C. JOHNSTONE, B. M. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, n. 91, p. 622-635, 2001.
 16. NAKAGAWA, J. T. T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Rev Bras Enferm**, v. 63, n. 2, p. 307-311, march/april 2010.
 17. OLIVEIRA, M. C. SOARES, R. C. PINTO, L. P. COSTA, A. L. L. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Rev Bras Otorrinolaringol**, V.69, n.4, 553-559, jul./ago 2003.
 18. PETTI, S., SCULLY, C. Determinants of oral cancer at the national level: just a question of smoking and alcohol drinking prevalence? **Odontology**, v. 98, n. 2, p. 144-152, jul/2010.
 19. PINTOS, J. BLACK, M. J. SADEGHI, N. GHADIRIAN, P. ZEITOUNI, A. G. VISCIDI, R. P. HERRERO, R. COUtlÉE, F. FRANCO, E. L. Human papillomavirus infection and oral cancer: A case-control study in Montreal, Canada. **Oral Oncology**, v. 44, p. 242- 250, 2008.
 20. PREMOLI-DE-PERCOCO, G. RAMIREZ, J. L. High risk human papillomavirus in oral squamous carcinoma: evidence of risk factors in a Venezuelan rural population. Preliminary report. **J Oral Pathol Med**, v. 30, p. 355-361, 2001.
 21. RAGIN, C. C. R. TAIOLI, E. WEISSFELD, J. L. WHITE, J. S.

- ROSSIE, K. M. F MODUGNO, F. GOLLIN, S. M. 11q13 amplification status and human papillomavirus in relation top16 expression defines two distinct etiologies of head and neck tumours. **British Journal of Cancer**, v. 95, p. 1432 – 1438, 2006.
22. RIGSTRÖM, E., PETERS, E., HASEGAWA, M., POSNER, M., LIU, M., KELSEY, K.. T. Human Papillomavirus Type 16 and Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. **Clinical Cancer Research**, v. 8, p. 3187–3192, October/2002.
23. RIVERO, E. R. C., NUNES, F, D. HPV in oral squamous cell carcinomas of a Brazilian population: amplification by PCR. **Braz Oral Res**, v. 20, n.1, p. 21-24, 2006.
24. SÁNCHEZ-VARGAS, L.O., DÍAZ-HERNÁNDEZ, C., MARTINEZ-MARTINEZ, A. Detection of Human Papilloma Virus (HPV) in oral mucosa of women with cervical lesions and their relation to oral sex practices. **Infect Agent Cancer**, v. 5, n. 25, p. 1-6, dec/2010.
25. SCHWARTZ, S. M. DALING, J. R. DOODY, D. R. WIPF, G. C. CARTER, J. J. MADELEINE, M. M. MAO, E-J. FITZGIBBONS, E. D. HUANG, S. BECKMANN, A. M. MCDUGALL, J. K. GALLOWAY, D. A. Oral Cancer Risk in Relation to Sexual History and Evidence of Human Papillomavirus Infection. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 90, n. 21, November/1998.
26. SCULLY, C. Oral cancer; the evidence for sexual transmission. **British dental journal**, v. 199, n. 4, august/2005.
27. SHILLITOE, E.J. The role of viruses in squamous cell carcinoma of the oropharyngeal mucosa. **Oral Oncol**,; v.45, n. 4-5, p. 351-355, 2009.
28. SIMONATO, L. E. MIYAHARA, G. I. O Papel do Papilomavírus Humano na Carcinogênese Bucal. **Revista Brasileira de Cancerologia**,; Vol. 53, n.4, p. 471-476, 2007.
29. SMITH, E. M. RITCHIE, J. M. SUMMERSGILL, K. F. HOFFMAN, H. T. WANG, D. H. HAUGEN, T. H. TUREK, L. P. Human Papillomavirus in Oral Exfoliated Cells and Risk of Head and Neck Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 6, p. 449-455, march/2004.
30. SOARES, C. P., MALAVAZI, I., REIS, R. I., NEVES, K. A., ZUANON, J. A. S., BENATTI NETO, C., SPOLIDÓRIO, L. C., OLIVEIRA, M. R. B. Presença do papilomavirus humano em lesões malignas de mucosa oral. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 35, n.5, p. 439-444, set/out 2002.
31. SOUTO, R. FALHARI, J. P. B. CRUZ, A. D. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n.2, p. 155-160, 2005.
32. SOUZA, T. R. B. GONÇALVES, A. J. Papilomavírus humano e a detecção do DNA viral no carcinoma espinocelular da cavidade oral. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, vol. 38, n1, p. 62 - 66, janeiro / fevereiro / março 2009.
33. SYRJÄNEN, S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. **J Clin Virol**, v. 32, n. 1, p. 59-66, mar/2005.
34. TERAÍ, M.; TAKAGI, M.; Human Papillomavirus in the Oral cavity. **Oral Med Pathol**, v. 6, p. 1-12, 2001.
35. TERMINE, N. PANZARELLA, V. FALASCHINI, S. RUSSO, A. MATRANGA, D. LO MUZIO, L. CAMPISI, G. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007). **Annals of Oncology**, n. 19, p. 1681–1690, 2008.
36. TINOCO, J. Á.; SILVA, A. F.; OLIVEIRA, C. A.; RAPOPORT,

- A.; FAVA, A. S.; SOUZA, R. P. 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.252-256, Jul-Sep/2004.
37. TUCCI, R. BORGES, F. T. CASTRO, P. H. S. ABURAD, A. CARVALHOSA, A. A. Avaliação de 14 casos de carcinoma epidermóide de boca com diagnóstico tardio. **Rev Sul-Bras Odontol**, v. 7, n.2, p. 231-238, jun/2010.
38. WESTRA, W. The Changing Face of Head and Neck Cancer in the 21st Century: The Impact of HPV on the Epidemiology and Pathology of Oral Cancer. **Head and Neck Pathol**, n. 3, p. 78-8, 2009.
39. ZHANG, Z. Y. SDEK, P. CAO, J. CHEN, W. T. Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg**, v. 33, p. 71-74, 2004.