

Infecção por Papilomavírus Humano e Câncer Oral: Revisão da literatura atual

Human Papillomavirus infection and oral cancer: review of current literature

Brunno Santos de Freitas Silva¹

Fernanda Paula Yamamoto²

Maria Dorotéa Pires Cury³

Sérgio Elias Vieira Cury⁴

Artigo
Original

Original
Paper

Palavras-chave:

Câncer

Papilomavirus

Infecção

Resumo:

A infecção pelo HPV tem sido reconhecida como fator de risco individual para o desenvolvimento de carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço, sendo relacionada ao desenvolvimento de lesões em pacientes que não apresentam os fatores clássicos de risco, como o tabagismo e o etilismo. O contato oral-oral e oral-genital possivelmente se apresentam como vias de transmissão do HPV entre humanos, justificando ainda, a relação entre o câncer e o comportamento sexual. A literatura atual sugere que os carcinomas epidermóides HPV-positivos apresentam um comportamento biológico diferenciado, e isso tem estimulado a investigação da relação entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento destas neoplasias, além dos possíveis benefícios de uma campanha de imunização contra o HPV na prevenção deste tipo de câncer.

Recebido em
03/2011

Aprovado em
12/2011

Abstract

HPV infection has been recognized as individual risk factor for developing squamous cell carcinoma of head and neck, it is being related to the development of tumours in patients without classic risk factors, such as smoking and alcoholism. The oral-oral and oral-genital contact can possibly present as routes of HPV transmission between humans, justifying the relation between cancer and sexual conduct. Current literature suggests that HPV-positive squamous cell carcinomas have a different biologic behavior; this has stimulated the investigation of the relation between HPV infection and the development of these tumors, and the possible benefits of a campaign of immunization against HPV in oral cancer prevention.

Key words:

Cancer

Papillomavirus

Infection

¹ Mestre e Doutor - Disciplina de Patologia Bucal - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FO-USP).

² Professora Adjunta do Departamento de Ciências Estomatológicas - Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás (UFG).

³ Mestre e Docente - Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA.

⁴ Doutor e Docente - Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA.

1. Introdução

Atualmente, mais de 120 tipos de HPV foram identificados e classificados de acordo com o potencial oncogênico que apresentam¹. O HPV tem sido apontado como responsável pelo desenvolvimento de uma variedade de neoplasias malignas, incluindo as das regiões cérvico-vaginais, ânus, vulva, pênis, e boca³. Em países desenvolvidos, o câncer oral representa a sexta neoplasia mais comum, apresentando em média 13.000 óbitos por ano somente nos Estados Unidos, totalizando 5% dos tumores malignos diagnosticados na Europa⁴. O carcinoma epidermoide bucal é uma doença genética de patogênese multifatorial, sua causa envolve fatores intrínsecos, relacionados a alterações moleculares e celulares, e fatores extrínsecos, iniciadores ou promotores, como o tabaco e o álcool⁵. O uso de tabaco e álcool é considerado fator de risco primário para o desenvolvimento dos carcinomas epidermoides bucais em homens e mulheres das mais diversas regiões do mundo, sendo o fumo o principal fator associado ao desenvolvimento destas neoplasias. No entanto, 15-20% desses tumores acometem pacientes não fumantes⁶. A infecção pelo HPV16 tem sido reconhecida como fator de risco individual para o desenvolvimento de carcinomas epidermoides de cabeça e pescoço⁷, sendo relacionada ao desenvolvimento de lesões em pacientes que não apresentam os fatores clássicos de risco, como o tabagismo e o etilismo⁸. Isto posto, este trabalho teve por objetivo revisar a literatura atual acerca das características biológicas mais relevantes do HPV, e sua possível relação com a carcinogênese oral.

2. Revisão da Literatura

2.1. Características biológicas do HPV

O papilomavírus humano (HPV), pertencente à família papillomaviridae, é um vírus de DNA circular de fita dupla, não envelopado, de pequeno diâmetro (52-55 nm), que apresenta tropismo por células epiteliais^{7,8}. O capsídeo viral do HPV é constituído por 72 capsômeros, com arranjo icosaédrico, conferindo uma morfologia esférica à microscopia eletrônica⁹.

O genoma do HPV é constituído por cerca de 7.200 a 8.000 pares de bases⁸, contendo 8 esquadros de leitura (Open Reading Frames, ORFs). Estes ORFs são expressos a partir de mensagens policistrônicas de mRNA transcritos a partir de uma única fita de DNA¹⁰. Funcionalmente o genoma do HPV pode ser dividido em região precoce (E ou Early), região tardia (L ou Late), e região de controle (LCR ou Longcontrolregion)⁸. A região precoce (E) codifica os genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7 responsáveis pela síntese das proteínas de mesmo nome¹⁰, e a região tardia (L) codifica os genes L1 e L2 relacionados à formação e maturação do capsídeo viral. Os genes precoces (E) são expressos imediatamente após a infecção, e apresentam nos seus produtos a função de regular a replicação e a expressão do DNA viral⁸. Nos casos dos HPV com potencial oncogênico, alguns destes genes precoces (E5, E6 e E7) estão envolvidos na transformação celular¹¹.

Baseando-se na sequência de seus nucleotídeos, mais de 120 tipos de HPV foram completamente sequenciados até então¹². Estes HPV são classificados em alto ou baixo risco, de acordo com o potencial oncogênico, ou seja, conforme sua capacidade em induzir a transformação neoplásica³. Dentre os HPV de alto risco são encontrados os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66, 68^{8,13}, 73⁸ e 82¹², sendo os tipos 16 e 18 os mais frequentes em neoplasias malignas de colo uterino (70% dos casos)^{14,15}. Dentre os diferentes tipos de HPV, são considerados os de baixo risco os tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81¹², sendo os 6 e 11 os mais frequentes na cavidade oral.

3. Mecanismos de infecção do HPV

Durante a infecção das células epiteliais pelo HPV, os genes E e L são ativados sucessivamente, de acordo com o ciclo de replicação do vírus⁸. Essa infecção ocorre pela penetração do vírus no epitélio, através de microfissuras na superfície do mesmo, atingindo e infectando as células da camada basal. No entanto, grande parte das infecções é eliminada pelo sistema imune, não resultando em doença clínica⁷. Quando o sistema imunológico não consegue

frear a invasão do vírus, ocorre interação entre o capsídeo viral e a membrana citoplasmática da célula do hospedeiro ocasionando a penetração e desnudamento do ácido nucléico viral. A replicação do DNA viral acontece nas células da camada basal e parabasal do epitélio, por meio da transcrição dos genes E. A transcrição de outros genes virais, incluindo a formação do capsídeo ocasionada pela transcrição do genes tardios L1 e L2, ocorrem nas camadas mais superiores do epitélio, tendo sua maturação conforme o estágio de diferenciação das células epiteliais⁷. Tais estágios replicativos e maturacionais dos vírus são responsáveis por alterações citopáticas características no epitélio infectado pelo HPV como a formação de inclusões eosinofílicas, halo perinuclear e pleomorfismo nuclear. Após atingirem sua maturação final as partículas virais são liberadas nas camadas mais superiores do epitélio, podendo assim, infectar outros tecidos¹³.

4. Vias de infecção do HPV na cavidade oral

Devido a recente associação entre o comportamento sexual com os cânceres de orofaringe e de cabeça e pescoço HPV16-positivos¹⁶, D'Souza et al.¹⁷, em 2009, conduziram um estudo com o objetivo de investigar a possível relação entre o comportamento sexual de jovens com a infecção pelo HPV. Nesse estudo, os autores demonstraram associação entre a prática de sexo oral e do contato da língua com a boca de outro indivíduo com a infecção pelo HPV, ou seja, o contato oral-oral e oral-genital possivelmente são vias de transmissão do HPV entre humanos, justificando ainda, a relação entre o câncer de orofaringe com o comportamento sexual. O referido estudo também demonstrou que a probabilidade de infecção aumenta concomitantemente com o número de parceiros, tanto para o contato oral-oral quanto para o oral-genital. Dado este, que pode implicar na decisão da escolha da idade para administração da vacina profilática anti-HPV¹⁷.

5. HPV e sua relação com o câncer

Por volta de 1972, ZurHausen iniciou alguns estudos que visavam estabelecer uma relação entre a infecção pelo HPV e o câncer de colo de útero^{3, 18, 19}. Tais estudos foram impulsionados por relatos na literatura médica que demonstravam a conversão de lesões de condiloma acuminado (lesão benigna que tem como fator etiológico os HPV 6 e 11) em carcinomas epidermóides, dando origem a hipótese de que os cânceres de colo uterino poderiam surgir da infecção pelo HPV¹⁹.

A identificação de alterações citopáticas nas células epiteliais²⁰, causadas pela infecção por HPV, e o isolamento dos HPV 6 e 11 em verrugas genitais²¹ e papilomas laríngeos^{3, 22}, trouxeram novos dados que corroboravam com a participação do HPV na transformação celular.

Estudos conduzidos na década de 80 identificaram a presença do DNA do HPV 11 em amostras de carcinoma cervical^{23, 24}, permitindo, através da utilização de sondas para este tipo de HPV, a identificação posterior do HPV 16^{3, 24}. Pouco tempo depois, o HPV 18 também foi identificado e caracterizado em biópsias de câncer cervical²⁵. Com base em dados epidemiológicos e evidências moleculares trazidas por esses estudos e por outros, através dos anos, em 1995, a agência internacional de pesquisa do câncer (Agency for Researchon Câncer) reconheceu os HPV de alto risco 16 e 18 como sendo carcinogênicos em humanos⁸.

A maior parte das neoplasias malignas relacionadas ao HPV apresenta o DNA de algum tipo de HPV de alto risco integrado ao genoma das células do hospedeiro. Os HPV de alto risco expressam os genes virais E6 e E7, que codificam as oncoproteínas de mesmo nome, e, individualmente, são capazes de imortalizar as células infectadas pelo vírus³. Uma variedade de funções são atribuídas as oncoproteínas E6 e E7, como a interação entre E6 e o supressor tumoral p53, e a degradação da supressor tumoral retinoblastoma (RB) mediada por E7¹¹.

6. Funções das oncoproteínas E6 e E7

Com o passar dos anos, muitos estudos têm observado uma série de interações entre as proteínas produzidas pelas células epiteliais do hospedeiro e a oncoproteína E6, proveniente dos HPV de alto risco²⁶⁻²⁸. Elencado como um dos principais eventos responsáveis pela instabilidade cromossômica presente em células infectadas pelos HPV de alto risco, a degradação ubiquitino-mediada do supressor tumoral p53, pela oncoproteína E6 via proteossomo, ocasiona um descontrole do efeito antiapoptótico promovido por essa proteína do hospedeiro, expondo essas células a uma maior chance de ocorrência de mutações adicionais¹¹. A degradação de p53 mostra-se importante no que tange a resistência a apoptose presente nas células infectadas pelo HPV, sobrepondo o ponto de checagem G1/S do ciclo celular nas células com danos genéticos. Contudo, essa degradação sozinha não é capaz de causar a imortalização das células infectadas pelo HPV¹¹. Uma das principais funções atribuídas a E6 no processo de imortalização celular é o estímulo do crescimento celular promovido pela degradação das quinases da família src. A degradação destas quinases, associadas ao estímulo da telomerase e a degradação do p53, são responsáveis pelo estímulo excessivo de crescimento da célula infectada¹³, tornando esta, mais suscetível a mutações que podem desencadear o processo de carcinogênese.

A oncoproteína E7 interage e degrada a proteína RB (retinoblastoma), ocasionando a liberação do fator de transcrição E2F, estimulando diretamente as ciclinas A e E¹³. Esses eventos parecem sobrepor a ação inibitória que p16 exerce, pois, as células que expressam tanto a oncoproteína E6 quanto a E7, mesmo mantendo a integridade do gene CDKN2A, não são capazes de interromper o processo de imortalização celular. Esses dados sugerem uma relação de sinergismo entre E6 e E7 nos eventos que regem a imortalização celular causada pelos HPV de alto risco^{13,29}.

7. Relação entre o carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço e o HPV

No Brasil, estimativas do INCA (Instituto Nacional do Câncer) para o ano de 2009, válidas

também para o ano de 2010, apontam 14.160 novos casos de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço. Esses mesmos estudos apontam que no Brasil essas neoplasias apresentam grandes taxas de mortalidade, e, por isso, constituem um grande problema de saúde pública³⁰.

O carcinoma epidermóide bucal é uma doença genética de patogênese multifatorial. Sua causa envolve fatores intrínsecos, relacionados a alterações moleculares e celulares, e fatores extrínsecos, iniciadores ou promotores, como o tabaco e o álcool⁵. O uso de tabaco e álcool é considerado fatores de risco primários para o desenvolvimento dos carcinomas epidermóides bucais em homens e mulheres das mais diversas regiões do mundo, sendo o fumo o principal fator associado ao desenvolvimento destas neoplasias. No entanto, 15-20% desses tumores acometem pacientes não fumantes.

O HPV16 tem sido reconhecido como fator de risco individual para o desenvolvimento de carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço⁷, sendo relacionado ao desenvolvimento de lesões em pacientes que não apresentam os fatores clássicos de risco, como o tabagismo e o etilismo⁸.

Há mais de 20 anos, estudos apontam a presença do HPV em espécimes de carcinomas de cabeça e pescoço. Em 1985, De Villiers et al., foram os primeiros a averiguar a presença de alguns tipos de HPV em espécimes de carcinomas de língua e orofaringe³¹. Investigações atuais apontam uma maior associação do HPV16 de alto risco aos tumores de orofaringe^{32,33}, no entanto, existem evidências que este tipo de HPV apresenta correlação significativa com os carcinomas epidermóides de base de língua³⁴. Essa correlação é reforçada por um estudo prévio conduzido por Mork et al., um dos maiores trabalhos a cerca da presença do HPV16 nos carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço. Seus resultados demonstraram que 50% dos tumores de orofaringe e 14% dos tumores localizados na base da língua apresentaram esse tipo de HPV, demonstrando uma forte relação entre esse tipo de HPV e estas neoplasias nestas localizações³⁵.

Outro fator que reforça a associação do HPV de alto risco com o desenvolvimento dos carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço, é o fato de os tumores positivos para o DNA do HPV apresentarem uma modificação do padrão de expressão das proteínas controladoras

do ciclo celular, particularmente p16 e p53, sabidamente influenciadas pelas oncoproteínas virais E6 e E7³⁴. Entre outras particularidades encontradas nos tumores HPV positivos, são observadas, também, a presença de uma morfologia pouco diferenciada de aspecto basalóide e a ausência de áreas de queratinização nas ilhas e lençóis de células neoplásicas⁷.

As características moleculares e morfológicas singulares dos carcinomas epidermóides HPV-positivos conferem a esses tumores um comportamento menos agressivo em comparação aos tumores HPV- negativos⁷, apresentando bom prognóstico, melhor resposta aos tratamentos químico e radioterápicos³⁶, além de exibirem uma maior taxa de sobrevida após o tratamento³⁷.

Esse comportamento biológico diferenciado dos tumores HPV positivos tem estimulado a busca de marcadores que auxiliam a identificação destas lesões de forma prática na rotina anátomo-patológica. Com esse objetivo, um estudo conduzido por Singhi & Wesdra³⁸ sugeriu a utilização do marcador imuno-histoquímico p16 como auxiliar na identificação das possíveis lesões causadas pelo HPV16. Esse marcador foi sugerido por conferir dados em relação atividade da oncoproteína E7. De acordo com os autores deste estudo, a superexpressão de p16 é observada quando pRb é inativada pela oncoproteína E7 do HPV. Em contraste, a expressão de p16 não é detectável em carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço HPV-negativos devido a um silenciamento epigenético.

8. Métodos de detecção do HPV

A reação em cadeia da polimerase (PCR – Polymerasechainreaction) é uma das técnicas mais sensíveis e comumente utilizadas para detecção do HPV³⁹. PCR é um método de biologia molecular baseado na amplificação seletiva de uma sequência de DNA específica. Essa técnica permite amplificação exponencial das sequências virais presentes no espécime investigado. A análise dos produtos amplificados da PCR pode ser realizada de diferentes formas, incluindo a

eletroforese em gel (agarose ou poliacrilamida), hibridização em pontos (dotblot), hibridização reversa em linhas (reverseline-blotmethod), e o sequenciamento direto do DNA⁴⁰.

A imuno-histoquímica é uma técnica bastante específica, porém, pouco sensível, por necessitar de grandes quantidades virais com capsídeo íntegro. Essa metodologia detecta antígenos do capsídeo viral através de um anticorpo específico. Esse procedimento apresenta compatibilidade com os tecidos processados por métodos tradicionais utilizados em histologia, sendo capaz de detectar amostras virais em tecidos parafinados através da associação de sistemas de evidencição imunoenzimáticos (peroxidase) a cromógenos³⁸.

A detecção do HPV nos espécimes parafinados de carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço, através da imuno-histoquímica, demonstra um papel valioso no diagnóstico, pois relaciona a presença direta do HPV com possíveis áreas de morfologia menos diferenciada, relacionada diversas vezes com um aspecto basalóide das células neoplásicas. A partir da confirmação dessa presença e possível participação do HPV nas lesões, consegue-se distingui-las de outros carcinomas de aspecto basalóide, que apresentam comportamento biológico mais agressivo. Desta forma, a detecção do HPV parece ter um caráter relevante como ferramenta de diagnóstico, conferindo dados importantes quanto ao comportamento biológico dos carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço³⁸.

9. Conclusão

Apesar de muitos estudos sugerirem a participação dos HPV de alto risco no desenvolvimento dos carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço, o verdadeiro papel dessas infecções na carcinogênese oral ainda não foi elucidado. No entanto, alguns estudos sugerem que semelhantemente ao que ocorre nos cânceres de colo uterino, o comportamento sexual exerce certa influência na infecção oral por HPV, podendo representar um fator de risco para o desenvolvimento do câncer oral.

10. Referências

1. GUTKIND, D. M. J. Human tumor-associated viruses and new insights into the molecular mechanisms of cancer. **Oncogene**; v. 27, p. 31-42, 2009.
2. ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. **Virology**, v. 384, p. 260-5, 2009.
3. JEON, G. A.; LEE, J. S.; PATEL, V. Global gene expression profiles of human head and neck squamous carcinoma cell lines. **Int J Cancer**, v. 112, p. 249-58, 2004.
4. SILVERMAN, S. J. **Oral Cancer**. London: BC Decker inc, 1998.
5. CHEN, J. S.; PARDO, F. S.; WANG-RODRIGUEZ, J. EGFR regulates the side population in head and neck squamous cell carcinoma. **Laryngoscope**, v. 116, p. 401-6, 2006.
6. HENNESSEY, P. T.; WESTRA, W. H.; CALIFANO, J. A. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. **J Dent Res**, v. 88, p. 300-6, 2009.
7. MANNARINI, L.; KRATOCHVIL, V.; CALABRESE, L.; et al. Human Papilloma Virus (HPV) in head and neck region: review of literature. **Acta Otorhinolaryngol Ital**, v. 29, p. 119-26, 2009.
8. HOWLEY, P. M. Role of the human papillomaviruses in human cancer. **Cancer Res**, v. 51, p. 5019s-22s, 1991.
9. CONWAY, M. J.; MEYERS, C. Replication and assembly of human papillomaviruses. **J Dent Res**, v. 88, p. 307-17, 2009.
10. ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. **J Natl Cancer Inst**, v. 92, p. 690-8, 2000.
11. CHAUDHARY, A. K.; SINGH, M.; SUNDARAM. S.; et al. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. **Head Neck Oncol**, v. 1, p. 22, 2009.
12. ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nat Rev Cancer**, v. 2, p. 342-50, 2002.
13. DESRUISSEAU, A. J.; SCHMIDT-GRIMMINGER, D.; WELTY, E. Epidemiology of HPV in HIV-positive and HIV-negative fertile women in Cameroon, West Africa. **Infect Dis Obstet Gynecol**, v. 2009, p. 810596, 2009.
14. BOSCH, F. X.; MANOS, M. M.; MUNOZ, N. et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. **J Natl Cancer Inst**, v. 87, 796-802, 1995.
15. GLOMBITZA, F.; GUNTINAS-LICHIUS, O.; PETERSEN, I. HPV status in head and neck tumors. *Pathol Res Pract*; 206: 229-34.
16. LINDEL, K.; BEER, K.T.; LAISSUE, J. et al. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer*, v. 92, p. 805-13, 2001.
17. D'SOUZA, G.; KREIMER, A.R.; VISCIDI, R. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, v. 356, p. 1944-56, 2007.
18. D'SOUZA, G.; AGRAWAL, Y.; HALPERN, J. et al. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis*, v. 199, p. 1263-9, 2009.

19. ZUR HAUSEN, H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res*, v. 36, p. 794, 1976.
20. ZUR HAUSEN, H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol*, v. 78, p. 1-30, 1977.
21. MEISELS, A.; FORTIN, R.; ROY, M. Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol*, v. 21, p. 379-90, 1977.
22. DE VILLIERS, E.M.; GISSMANN, L.; ZUR HAUSEN, H. Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. *J Virol*, v. 40, p. 932-5, 1981.
23. GISSMANN, L.; DIEHL, V.; SCHULTZ-COULON, H.J. et al. Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma. *J Virol*, v. 44, p. 393-400, 1982.
24. GISSMANN, L.; WOLNIK, L.; IKENBERG, H. et al. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 80, p. 560-3, 1983.
25. DURST, M.; GISSMANN, L.; IKENBERG, H. et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 80, p. 3812-5, 1983.
26. BOSCHART, M.; GISSMANN, L.; IKENBERG, H. et al. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J*, v. 3, p. 1151-7, 1984.
27. BAND, V.; ZAJCHOWSKI, D.; KULESA, V. et al. Human papilloma virus DNAs immortalize normal human mammary epithelial cells and reduce their growth factor requirements. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 87, p. 463-7, 1990.
28. WERNESS, B.A.; LEVINE, A.J.; HOWLEY, P.M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science*, v. 248, p. 76-9, 1990.
29. WHITE, A.E.; LIVANOS, E.M.; TLSTY, T.D. Differential disruption of genomic integrity and cell cycle regulation in normal human fibroblasts by the HPV oncoproteins. *Genes Dev*, v. 8, p. 666-77, 1994.
30. REZNIKOFF, C.A.; BELAIR, C.; SABELIEVA, E. et al. Long-term genome stability and minimal genotypic and phenotypic alterations in HPV16 E7-, but not E6-, immortalized human uroepithelial cells. *Genes Dev*, v. 8, p. 2227-40, 1994.
31. ZERFASS, K.; SCHULZE, A.; SPITKOVSKY, D. et al. Sequential activation of cyclin E and cyclin A gene expression by human papillomavirus type 16 E7 through sequences necessary for transformation. *J Virol*, v. 69, p. 6389-99, 1995.
32. JONES, D.L.; ALANI, R.M.; MUNGER, K. The human papillomavirus E7 oncoprotein can uncouple cellular differentiation and proliferation in human keratinocytes by abrogating p21Cip1-mediated inhibition of cdk2. *Genes Dev*, v. 11, p. 2101-11, 1997.
33. (INCA) INDC. Estimativa 2010: Incidência do câncer no Brasil. In., 2009.
34. DE VILLIERS, E.M.; WEIDAUER, H.; OTTO, H. et al. Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. *Int J Cancer*, v. 36, p. 575-8, 1985.
35. LIANG, X.H.; LEWIS, J.; FOOTE, R. et al. Prevalence and significance of human papillomavirus in oral tongue cancer: the Mayo Clinic experience. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 66, p. 1875-80, 2008.
36. CHATURVEDI, A.K.; ENGELS, E.A.; ANDERSON, W.F. 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.

37. MORK, J.; LIE, A.K.; GLATTRE, E. et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, v. 344, p. 1125-31, 2001.
38. KUMAR, B.; CORDELL, K.G.; LEE, J.S. et al. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*, v. 26, p. 3128-37, 2008.
39. FAKHRY, C.; WESTRA, W.H.; LI, S. et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 100, v. 261-9, 2008.
40. SINGHI, A.D.; WESTRA, W.H. Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. *Cancer*, v. 116, p. 2166-73, 2008.
41. WINDER, D.M.; BALL, S.L.; VAUGHAN, K. et al. Sensitive HPV detection in oropharyngeal cancers. *BMC Cancer*, v. 9, p. 440, 2009.
42. IFTNER, T.; VILLA, L.L. Chapter 12: Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr*, v. 2003, p. 80-8, 2003.
43. GRAVITT, P.E.; PEYTON, C.L.; ALESSI, T.Q. et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol*, v. 38, p. 357-61, 2000.
44. FUESSEL HAWS, A.L.; HE, Q.; RADY, P.L. et al. Nested PCR with the PGMY09/11 and GP5(+)/6(+) primer sets improves detection of HPV DNA in cervical samples. *J Virol Methods*, v. 122, p. 87-93, 2004.

Endereço para Correspondência:

Sérgio Elias Vieira Cury

sergiocury@usp.br

Faculdade de Odontologia da UNIFOA

Disciplina de Patologia

Campus Universitário Oleezio Galotti

Av. Paulo Erlei Alves Abrantes, nº 1325

Três Poços - Volta Redonda - RJ

CEP: 27240-000

Informações bibliográficas:

Conforme a NBR 6023:2002 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), este texto científico publicado em periódico eletrônico deve ser citado da seguinte forma: SILVA, Bruno Santos de Freitas; YAMAMOTO, Fernanda Paula; CURY, Maria Dorotéa Pires; CURY, Sérgio Elias Vieira. Infecção por Papilomavírus Humano e Câncer Oral: Revisão da literatura atual. *Cadernos UniFOA*. Volta Redonda, Ano VI, n. 17, dezembro 2011. Disponível em: <<http://www.unifoa.edu.br/cadernos/edicao/17/103.pdf>>