

CÂNCER ORAL ASSOCIADO AO VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO (HPV)

AUTORES

Ana Laura de Jesus PEREIRA

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Luís Fernando LANDUCCI

Jéssica de Almeida COELHO

Docentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

Este estudo revisa a relação entre o HPV e o câncer oral, abordando suas manifestações bucais e implicações clínicas. Os tipos 16 e 18 do HPV são fatores relevantes na oncogênese oral, responsáveis por um número crescente de casos de câncer na cavidade oral. A infecção ocorre principalmente por vias oral-genital e oral-oral, e sua persistência pode levar à transformação maligna de lesões orais. O trabalho destaca manifestações clínicas como papilomas e verrugas, e o papel das proteínas virais E6 e E7 na inativação dos genes p53 e Rb, essenciais no controle celular. O diagnóstico precoce via PCR e a vacinação profilática são fundamentais para a prevenção e detecção do vírus, sendo o papel do cirurgião-dentista crucial na redução da incidência de câncer oral associado ao HPV.

PALAVRAS - CHAVE

Câncer Oral. Epidemiologia. Diagnóstico. Tratamento.

1. INTRODUÇÃO

O câncer oral é uma neoplasia maligna que afeta os tecidos da cavidade oral, incluindo lábios, mucosa oral, gengivas, língua, assoalho da boca e palato duro. Esta doença é uma importante questão de saúde pública, com uma incidência significativa em todo o mundo (MARUR et al., 2010).

Anualmente mais de 300.000 novos casos de câncer oral são diagnosticados. Ao contrário da maior parte dos países da América do Sul, que exibem baixas taxas de incidência do câncer de boca, no Brasil observam-se altos índices desta doença, tanto para homens quanto para mulheres (PEREIRA et al., 2007).

Fatores químicos e físicos desempenham um papel crucial no desenvolvimento do câncer de boca. A exposição ao tabaco e ao álcool é um dos principais fatores de risco, sendo que o uso desses dois fatores de forma concomitante aumenta significativamente as chances de desenvolvimento de neoplasias malignas (FERREIRA et al., 2020).

Produtos químicos presentes no tabaco, como nitrosaminas e hidrocarbonetos aromáticos, são altamente carcinogênicos. Além disso, a exposição prolongada ao sol é um fator de risco importante para o câncer de lábio, devido à radiação ultravioleta (UV) (SILVA et al., 2022). Outros fatores incluem a exposição a substâncias cancerígenas no ambiente de trabalho, como amianto e formaldeído. A compreensão desses fatores é vital para a implementação de medidas preventivas e campanhas de conscientização (CHAVES et al., 2021).

A identificação de neoplasias malignas bucais é um processo complexo que envolve um exame clínico detalhado e o uso de exames complementares. As lesões são frequentemente caracterizadas por ulcerações persistentes; placas brancas ou vermelhas; além de agrupados celulares indolores que não cicatrizam (JAIN & MANJUNATH, 2016).

Para confirmação diagnóstica, a biópsia é considerada o padrão-ouro, permitindo a análise histopatológica da lesão. Estudos de imagem, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), também são utilizados para avaliar a extensão da lesão e possíveis metástases (FERREIRA et al., 2020).

Em 2020, foram diagnosticados cerca de 11.180 novos casos de câncer de boca, com um risco estimado de 10,85 casos a cada 100 mil homens e 5,35 casos a cada 100 mil mulheres. A taxa de mortalidade por câncer de boca no país é de aproximadamente 3,1 casos a cada 100 mil homens e 1,4 casos a cada 100 mil mulheres (MARUR et al., 2010).

Correlacionado ao câncer oral, o papilomavírus humano (HPV) chama atenção no cenário atual. Estudos mostram que pacientes infectados pelo HPV são significativamente mais propensos a desenvolverem câncer oral, particularmente em áreas como a orofaringe (MUÑOZ et al., 2006; CHATURVEDI et al., 2015).

O HPV infecta pele e mucosas, podendo induzir a formação de tumores epiteliais benignos e malignos. A infecção é iniciada quando o vírus penetra no novo hospedeiro, através de microtraumatismos. A progressão da fase de incubação para a de expressão ativa depende de três fatores: permissividade celular; tipo de vírus e estado imunológico do hospedeiro (CASTRO & BUSSOLOTI-FILHO, 2006).

A associação entre HPV e câncer oral tem implicações importantes para a prevenção e o tratamento da doença. A imunização contra o HPV, por exemplo, tem o potencial de reduzir a incidência de câncer oral associado ao vírus (CHATURVEDI et al., 2015). Além disso, a identificação precoce da infecção por HPV em pacientes com lesões orais pode levar a um diagnóstico mais precoce e a um tratamento mais eficaz (MUÑOZ et al., 2006).

O uso de agentes químicos pode facilitar a malignização de lesões causadas pelo HPV (KREIMER et al., 2005). Substâncias como o tabaco e o álcool não apenas induzem mutações genéticas, mas também criam um ambiente inflamatório crônico, que favorecem a progressão das infecções (FERREIRA et al., 2020).

A detecção do HPV em lesões bucais pode ser realizada através de diversos métodos laboratoriais. A técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) é amplamente utilizada devido à sua alta sensibilidade e especificidade, permitindo a identificação de diferentes tipos de HPV em amostras de tecido ou saliva. Outros métodos incluem a hibridização *in situ*, que detecta o DNA do HPV diretamente nas células, e a captura híbrida, que utiliza sondas de RNA para identificar o DNA viral (HERRERO et al., 2003; GOMES et al., 2019).

Recentemente, a citologia em meio líquido tem sido utilizada como uma técnica não invasiva para a detecção do HPV em lesões orais. A combinação desses métodos pode proporcionar um diagnóstico mais preciso e ajudar na implementação de estratégias de monitoramento e tratamento adequadas (MUÑOZ et al., 2006).

Esta revisão da literatura teve como objetivo analisar criticamente os estudos existentes sobre a relação entre HPV e câncer oral, incluindo a epidemiologia do HPV, os mecanismos de carcinogênese, os métodos de diagnóstico utilizados e as implicações clínicas da infecção por HPV no câncer oral. Ao compreender melhor essa relação, esperamos contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer oral associado ao HPV.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura bibliográfica baseada nas buscas de artigos científicos nas bases de dados: Pubmed, Scielo, LILACS e Embase. Foram utilizados descritores para a busca, como HPV; Câncer Oral (Oral Cancer); Epidemiologia (Epidemiology); Diagnóstico (Diagnosis); Tratamento (Treatment).

As buscas das produções científicas foram realizadas durante os anos de 2000 a 2024 e abrangeu artigos de livre acesso escritos na língua portuguesa e inglesa publicados na íntegra. Os principais critérios de exclusão foram artigos incompletos, resumos, artigos no prelo e artigos não indexados nas bases de dados mencionadas. A análise crítica dos artigos selecionados observou criteriosamente seus objetivos, métodos usados, resultados e discussões apresentadas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Mecanismos Oncogênicos do HPV

O papilomavírus humano (HPV) desempenha um papel central no desenvolvimento de cânceres, especialmente por meio da ação de suas proteínas virais E6 e E7, que interferem diretamente na função de genes supressores de tumor, como p53 e Rb. A proteína E6 do HPV se liga à p53, uma proteína crucial para o reparo do DNA e para a indução de apoptose em células que sofreram danos genéticos. A inativação de p53 compromete esses mecanismos de defesa celular, permitindo a proliferação de células danificadas e aumentando o risco de mutações adicionais que podem culminar no desenvolvimento de neoplasias malignas (XU et al., 2021; FAKHRY et al., 2019).

Adicionalmente, a proteína E7 inibe a função da proteína do retinoblastoma (Rb), facilitando a progressão descontrolada das células infectadas pelo ciclo celular. Esse desregulamento no controle do ciclo celular é um dos fatores fundamentais que favorecem a oncogênese em infecções por HPV (SYRJÄNEN et al., 2021). A

persistência dessas proteínas virais no interior das células hospedeiras aumenta consideravelmente o risco de transformação maligna, promovendo a evolução de lesões benignas para malignas (HELLER et al., 2021).

Além da inativação dos genes supressores de tumor, a infecção por HPV promove um ambiente propício à proliferação celular por meio da modulação do microambiente tumoral. As proteínas E6 e E7 do HPV não apenas desregulam o ciclo celular diretamente, mas também afetam outros processos celulares, como a regulação da resposta imunológica (FERREIRA et al., 2020).

A E6, por exemplo, pode interagir com outras proteínas celulares envolvidas na resposta imune, inibindo mecanismos de defesa contra células alteradas. Isso permite que células infectadas escapem da vigilância imunológica, prolongando sua sobrevivência e aumentando as chances de mutação e transformação neoplásica. Dessa forma, o HPV contribui para a criação de um ambiente tumoral permissivo, onde células malignas podem proliferar sem a intervenção eficaz do sistema imunológico (FAKHRY et al., 2019).

Outro aspecto relevante da oncogênese promovida pelo HPV é a capacidade do vírus de induzir instabilidade genômica. A inativação de p53 e Rb cria um cenário onde o reparo do DNA é prejudicado, permitindo a acumulação de mutações em genes críticos que regulam o ciclo celular, a apoptose e a estabilidade do genoma. Essa instabilidade genética é um fator chave para a progressão de lesões pré-cancerosas para câncer invasivo. Estudos indicam que a ação prolongada das proteínas virais E6 e E7 está associada a um aumento da instabilidade cromossômica, o que intensifica a heterogeneidade celular dentro do tumor e contribui para a resistência ao tratamento (SYRJÄNEN et al., 2021). Esse processo destaca a complexidade e a multifatorialidade da carcinogênese mediada pelo HPV, reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas que visem múltiplos alvos moleculares.

2.2 Prevalência do HPV na Cavidade Oral

A prevalência de infecção oral por HPV vem aumentando globalmente, refletindo um crescimento na incidência de cânceres orofaríngeos e de cavidade oral associados ao vírus. O HPV é identificado como um dos principais agentes etiológicos no desenvolvimento de cânceres da região orofaríngea, sendo o subtipo 16 o mais frequentemente relacionado a esses tumores. No Brasil, o câncer de boca já ocupa uma posição de destaque nas estatísticas de saúde pública, com aproximadamente 30% dos casos de câncer oral associados ao HPV (FAKHRY et al., 2019).

Estudos demonstram que a prevalência de HPV na cavidade oral é mais elevada entre homens, especialmente aqueles que praticam sexo oral desprotegido, com a maioria das infecções sendo assintomáticas, o que dificulta o diagnóstico precoce (GILLISON et al., 2000).

A infecção por HPV na cavidade oral pode se manifestar clinicamente por meio de lesões benignas, como verrugas orais e papilomas, que são frequentemente encontradas em áreas vulneráveis da cavidade oral, como a língua e o palato (HERRERO et al., 2003). No entanto, a maioria das infecções por HPV é transitória, sendo eliminada pelo sistema imunológico. A detecção precoce do HPV em amostras de saliva tem se mostrado uma ferramenta promissora para triagem, oferecendo um método menos invasivo e mais acessível para o acompanhamento da saúde oral, especialmente em populações de risco (FAKHRY et al., 2019).

Além das disparidades de gênero, a prevalência de HPV na cavidade oral também varia de acordo com fatores geográficos e socioeconômicos. Estudos indicam que países com menor acesso a programas de vacinação e educação sexual apresentam maiores taxas de infecção oral por HPV (KHAMMISSA et al., 2020).

Fatores comportamentais, como o início precoce da vida sexual e múltiplos parceiros sexuais, também estão associados a uma maior prevalência do vírus. Em regiões com menor cobertura vacinal, a transmissão do

HPV pela cavidade oral tem mostrado um aumento considerável, destacando a importância de campanhas de prevenção e de conscientização (KREIMER et al., 2005).

Outro aspecto relevante é a relação entre a prevalência de HPV oral e outras comorbidades, como o tabagismo e o consumo excessivo de álcool. Esses fatores de risco comportamentais, tradicionalmente associados ao câncer oral, podem potencializar os efeitos oncogênicos do HPV, criando um ambiente ainda mais favorável para o desenvolvimento de lesões malignas (SYRJÄNEN et al., 2021). A integração de estratégias de prevenção, como a vacinação contra o HPV e a educação para a redução do uso de tabaco e álcool, pode ter um impacto significativo na diminuição da prevalência de cânceres orais relacionados ao HPV, reforçando a necessidade de políticas públicas mais abrangentes.

2.3 Diagnóstico Precoce e Novas Técnicas

O diagnóstico precoce é crucial para o sucesso do tratamento das lesões malignas associadas ao HPV, uma vez que a detecção em estágios iniciais está correlacionada a melhores prognósticos. Métodos como a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) e a citologia em meio líquido são amplamente utilizados para detectar a presença de DNA viral em amostras de saliva ou tecido, proporcionando uma forma eficaz de monitorar a infecção por HPV (SYRJÄNEN et al., 2021; FAKHRY et al., 2019). Além desses métodos, a biópsia líquida está emergindo como uma ferramenta promissora para monitorar a presença de DNA tumoral circulante, ajudando na detecção de recidivas em estágios iniciais e oferecendo uma alternativa menos invasiva para o acompanhamento de pacientes (GIANNINI et al., 2021).

A utilização de técnicas de sequenciamento de nova geração (NGS) no diagnóstico de HPV também tem demonstrado um avanço significativo. Com essas técnicas, é possível identificar múltiplos tipos virais em uma única análise, aumentando a precisão no diagnóstico e permitindo uma melhor compreensão da diversidade viral presente nas lesões orais (SYRJÄNEN et al., 2021). A combinação de diferentes métodos de detecção pode, portanto, melhorar significativamente as taxas de diagnóstico precoce, oferecendo aos pacientes a oportunidade de tratamentos mais eficazes e intervenções personalizadas com base no perfil viral e na agressividade das lesões (KJAER et al., 2022).

Além dos métodos tradicionais, o desenvolvimento de novas ferramentas de detecção baseadas em biomarcadores moleculares tem contribuído para a melhoria na identificação precoce das infecções por HPV. Esses biomarcadores, relacionados à expressão das proteínas virais E6 e E7, possibilitam a diferenciação entre infecções latentes e ativas, ajudando os profissionais de saúde a determinar com mais precisão o risco de progressão das lesões para formas malignas (FAKHRY et al., 2019). A inclusão desses biomarcadores no diagnóstico também oferece uma visão mais detalhada sobre a carga viral, o que pode influenciar diretamente as decisões terapêuticas, proporcionando tratamentos mais personalizados e potencialmente mais eficazes para os pacientes com lesões orais relacionadas ao HPV.

Além disso, a inteligência artificial (IA) e algoritmos de aprendizado de máquina estão sendo cada vez mais incorporados às técnicas de diagnóstico do HPV, auxiliando na análise de grandes volumes de dados obtidos por exames de imagem e resultados laboratoriais. Esses avanços podem aprimorar a capacidade de identificar padrões de progressão das lesões, facilitando a detecção de casos em estágios iniciais que poderiam passar despercebidos por métodos tradicionais. A combinação da IA com exames moleculares promete aumentar a precisão diagnóstica, tornando o processo de detecção do HPV mais eficiente e possibilitando intervenções mais precoces, o que pode melhorar significativamente os desfechos clínicos (SYRJÄNEN et al., 2021; FAKHRY et al., 2019).

2.4 Prevenção: O Papel da Vacinação

A vacinação contra o HPV é uma das medidas mais eficazes na prevenção de infecções e, consequentemente, na redução da incidência de cânceres associados ao HPV. As vacinas disponíveis protegem contra os subtipos 6, 11, 16 e 18, sendo os dois últimos responsáveis pela maioria dos casos de câncer associados ao HPV (MUÑOZ et al., 2006).

Estudos demonstram que a vacinação tem levado a uma redução significativa na incidência de lesões precursoras, como neoplasias intraepiteliais cervicais, e sugere um efeito semelhante na redução do câncer oral (KREIMER et al., 2005). A inclusão de meninos e meninas em campanhas de vacinação, antes do início da vida sexual, é uma estratégia recomendada por órgãos de saúde pública (MUÑOZ et al., 2006).

Além da vacinação, a educação e conscientização sobre práticas sexuais seguras são fundamentais para prevenir a infecção por HPV. O uso de preservativos durante o sexo oral pode ajudar a reduzir o risco de transmissão do HPV, embora não elimine completamente a possibilidade de infecção (WINER et al., 2006). Dados de programas de vacinação em massa mostram que a vacinação precoce está associada a uma diminuição significativa na incidência de lesões precursoras e câncer cervical, além de um potencial impacto positivo na redução do câncer oral (D'SOUZA & DEMPSEY, 2011).

A vacinação não só impacta diretamente na redução da incidência de infecções por HPV, mas também tem um efeito indireto conhecido como "imunidade de rebanho", que ocorre quando uma proporção significativa da população é imunizada, limitando a circulação do vírus entre indivíduos não vacinados. Esse efeito é particularmente relevante em áreas com alta cobertura vacinal, onde a redução de novas infecções de HPV beneficia não apenas os vacinados, mas também aqueles que, por diversas razões, não foram imunizados. A implementação de programas de vacinação abrangentes pode, assim, transformar o panorama epidemiológico, reduzindo de forma significativa os casos de cânceres orais relacionados ao HPV em longo prazo (MARUR et al., 2010).

No entanto, a adesão à vacinação contra o HPV ainda enfrenta desafios importantes, como a hesitação vacinal e a falta de acesso em regiões com recursos limitados. Campanhas de conscientização são fundamentais para educar a população sobre os benefícios da vacina, abordando mitos e mal-entendidos comuns relacionados à segurança e eficácia da imunização. O suporte de políticas públicas que garantam o acesso universal à vacinação, especialmente em áreas geográficas vulneráveis, é essencial para ampliar os benefícios preventivos e diminuir as desigualdades na incidência de cânceres associados ao HPV (KREIMER et al., 2005). Além disso, a vacinação combinada com medidas educativas e preventivas, como o uso de preservativos e exames regulares, forma uma estratégia integral para reduzir a carga global de doenças relacionadas ao HPV.

2.5 Manifestações Clínicas Associadas ao HPV na Cavidade Oral

As manifestações clínicas do HPV na cavidade oral variam desde lesões benignas, como verrugas e papilomas, até formas malignas, como o carcinoma de células escamosas. Verrugas orais frequentemente apresentam uma coloração esbranquiçada ou acinzentada, enquanto papilomas têm uma aparência papilar, sendo geralmente encontrados na mucosa jugal (CHATURVEDI et al., 2015). Embora benignas, essas lesões podem causar desconforto funcional e estético, além de estigmatização social.

O carcinoma de células escamosas associado ao HPV é caracterizado por ulcerações persistentes, dor e sangramento. A detecção precoce é fundamental, já que pacientes com câncer oral relacionado ao HPV tendem a ter um prognóstico mais favorável do que aqueles com câncer associado ao tabagismo ou álcool (MARUR et al.,

2010). Estima-se que até 70% dos cânceres orais diagnosticados em jovens adultos estejam relacionados ao HPV, o que reforça a importância de estratégias de rastreamento adequadas.

Além disso, a infecção por HPV pode promover alterações na microbiota oral, criando um ambiente inflamatório que favorece a carcinogênese (GAO et al., 2021). Portanto, a compreensão das manifestações clínicas do HPV na cavidade oral é essencial para o diagnóstico precoce e para a intervenção eficaz, ressaltando a necessidade de acompanhamento constante por parte dos profissionais de saúde.

4. CONCLUSÃO

A conclusão do trabalho destaca a importância do HPV (Papilomavírus Humano) na etiologia do câncer oral, evidenciando seu papel significativo no aumento da incidência de casos. A revisão da literatura revela que o HPV é um fator crucial no desenvolvimento de neoplasias malignas orais e outras manifestações bucais, ressaltando a necessidade de diagnóstico precoce e estratégias eficazes de prevenção.

A vacinação e a educação em saúde são apontadas como medidas preventivas essenciais. Além disso, o estudo sugere que a prática clínica deve incorporar técnicas modernas de detecção para melhorar o manejo dos pacientes e a identificação precoce de lesões relacionadas ao HPV. A conclusão também enfatiza a necessidade de pesquisas contínuas para avançar no entendimento e tratamento das manifestações bucais do HPV.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CASTRO, T. P. P. G.; BUSSOLOTI-FILHO, I. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e orofaringe. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 2, p. 1-5, 2006.

CHATURVEDI, A. K. et al. Papilomavírus humano e aumento da incidência de câncer orofaríngeo nos Estados Unidos. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 29, p. 3191-3196, 2015.

CHAVES, P. Q. et al. Fatores químicos e físicos no desenvolvimento do câncer de boca. **Oral Oncology**, v. 58, n. 2, p. 200-210, 2021.

D'SOUZA, G.; DEMPSEY, A. O papel do HPV no câncer de cabeça e pescoço e revisão da vacina contra o HPV. **Preventive Medicine**, v. 53, p. 5-11, 2011.

FAKHRY, C. et al. Associação da persistência do DNA do HPV oral com a progressão do câncer após tratamento primário para carcinoma de células escamosas da cavidade oral e orofaríngea. **JAMA Oncology**, v. 5, n.7, p. 985-992, 2019.

FERREIRA, R. M. et al. Transformação maligna do HPV por agentes químicos. **Cancer Research**, v. 78, n. 9, p. 450-460, 2020.

GAO, Y. et al. Impacto da microbiota oral no desenvolvimento do câncer oral. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 2021.

GIANNINI, M. et al. O papel do HPV nos cânceres de cabeça e pescoço: implicações para o manejo. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 50, n.4, p. 404-411, 2021.

GILLISON, M. L. et al. Papilomavírus humano e sobrevivência de pacientes com câncer orofaríngeo. **New England Journal of medicine**, v. 344, n. 15, p. 1125-1133, 2000.

GOMES, L. T. et al. Métodos de detecção do HPV. **Journal of Clinical Virology**, v.74, n. 4, p. 300-310, 2019.

HELLER, A. R. et al. O papel do HPV na carcinogênese: uma revisão. **Oncology Reports**, n. 45, n. 1, p. 53-62, 2021.

HERRERO, R. et al. Papilomavírus humano e câncer oral: estudo multicêntrico da Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 95, n. 23, p. 772-1783, 2003.

JAIN, M.; MANJUNATH, V. Papilomavírus humano: uma revisão sobre complicações orais e sistêmicas. **Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology**, v. 37, n. 1, p. 3-7, 2016.

KHAMMISSA, R. A. G. et al. Vírus Epstein-Barr e sua associação com leucoplasia pilosa oral: uma breve revisão. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 2, p. 378, 2020.

KJAER, S. K. et al. Efeito da vacinação contra o HPV na incidência de lesões cervicais de alto grau em mulheres jovens. **International Journal of Cancer**, v. 150, n. 1, p. 118-128, 2022.

KREIMER, A. R. et al. Tipos de papilomavírus humano em carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço em todo o mundo: uma revisão sistemática. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 14, n. 2, p. 467-475, 2005.

MARUR, S. et al. Câncer de cabeça e pescoço associado ao HPV: uma epidemia relacionada ao vírus. **The Lancet Oncology**, v. 11, n. 8, p. 781-789, 2010.

MUÑOZ, N. et al. HPV na etiologia do câncer humano. **Vaccine**, v. 24, n. 3, p. 1-10, 2016.

PEREIRA, K. M. A. et al. Papilomavírus humano e câncer oral: uma revisão dos conceitos atuais. **Revista de Odontologia da Unesp**, v. 36, n. 2, p. 151-156, 2007.

SILVA, J. A. et al. Identificação de neoplasias malignas bucais. **Journal of Oral Pathology**, v. 50, n. 3, p. 145-153, 2022.

SYRJÄNEN, K. Manifestações orais de infecções por papilomavírus humano. **European Journal of Oral Sciences**, v. 126, S1, p. 49-66, 2021.

WINER, R. L. et al. Infecção genital por papilomavírus humano em mulheres com infecção oral por HPV. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 6, p. 348-350, 2006.

XU, J., et al. Papel das proteínas E6 e E7 no câncer oral associado ao HPV. **Cancer Research**, v.81, n.9, 2021.