



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA**

DAMARES DOS ANJOS COSTA

**PAPILOMAS DE VIA AÉREA SUPERIOR E SUA RELAÇÃO COM O HPV:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**SALVADOR - BA
2024**

DAMARES DOS ANJOS COSTA

**PAPILOMAS DE VIA AÉREA SUPERIOR E SUA RELAÇÃO COM O HPV:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina e Ingresso no Internato Curricular.

Orientador: Pablo Pinillos Marambaia

**SALVADOR - BA
2024**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado sabedoria, me ajudado com seu imenso amor durante toda
minha vida.

A minha mãe pelo apoio nos momentos difíceis e incentivos nas horas em que a desesperança
tomava conta do meu humor.

Ao meu pai por sempre me apoiar e depositar confiança em minha vitória.

Aos meus colegas de turma e de jornada e aos que desistiram no meio do caminho, em
especial as minhas amigas de curso Andressa, Daniela, Gabrielle, Allana e Beatriz e ao meu
eterno amigo, Caio Medina, que sempre estiveram ao meu lado me ajudando e apoiando.

Quero levar nossa amizade por toda a vida.

Ao meu orientador, professor Dr. Pablo Marambaia, e minha professora de metodologia, Dra.

Hermila Guedes, pela paciência, dedicação, apoio, compreensão, sensibilidade e
disponibilidade que teve durante todo o percurso que percorremos para culminar neste
trabalho.

A Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública por abrir as portas para a realização dessa
conquista.

E a todos aqueles que me ajudaram na construção deste trabalho.

“Não há sabedoria, nem inteligência, nem conselho contra o SENHOR. Prepara-se o cavalo para o dia da batalha, porém do SENHOR vem à vitória.”

Provérbios 21:30-31

RESUMO

Introdução: A infecção das vias aéreas superiores pelo Papilomavírus Humano (HPV) vem ganhando atenção da comunidade científica pelo seu papel predominante no desenvolvimento de papilomas de células escamosas (SCPs) de cabeça e pescoço. **Objetivo:** Estudar a relação das lesões papilomatosas na via aérea superior com a infecção pelo HPV na literatura correspondente. Descrever a frequência dos diferentes tipos virais do papiloma humano presentes nas lesões papilomatosas das vias aéreas superiores, nos artigos estudados. Descrever os conceitos atuais de transmissão viral do papiloma humano (HPV), especialmente no que diz respeito a lesões papilomatosas das vias aéreas superiores. **Metodologia:** Trata-se de uma Revisão sistemática da literatura. As bases de dados eletrônica escolhidas foram MEDLINE/PubMed e EMBASE, sendo a pesquisa realizada por meio da associação de descritores indicados no Descritores em Ciências da Saúde (DECs), *Human Papillomavirus*, *Oral Mucosa*, *Respiratory Mucosa* e os seus sinônimos. Além disso, foram procurados manualmente artigos que estavam como referência dos artigos selecionados pelas bases de dados acima descritas com a finalidade de se somarem ao estudo. **Resultados:** Inicialmente foram selecionados 39 estudos, sendo que ao final apenas dois foram incluídos. Os estudos abrangidos nesta revisão relatam a relação do HPV com as lesões papilomatosas das vias aéreas. Analisando o estudo BORN (2014), com nível de evidência 4, observa-se que os resultados qualitativos sugerem a prevalência global do HPV na cavidade oral na coorte de pacientes analisados de 96% (26 de 27). No geral, 24 das 26 amostras de pacientes coletadas por esfregaço bucal apresentaram resultados positivos no gel para DNA do HPV. No estudo EIKE (1994), dos setenta e cinco indivíduos que se voluntariaram para esfregaços orais e dos 53 para esfregaços nasais - sessenta e um e quarenta e oito, respectivamente, apresentaram a quantidade esperada de betaglobina e foram analisados para HPV. Contudo, apenas uma amostra nasal continha HPV e o HPV não foi detectado na mucosa oral normal. **Conclusão:** Com base nos resultados apresentados na literatura correspondente sugerimos uma associação das lesões papilomatosas de vias aéreas superiores com a infecção pelo HPV, ressaltando a prevalência dos subtipos não oncogênicos 6 e 11 pela literatura, sem comprovação reconhecida nos resultados. A presente revisão sugere como forma de transmissão do vírus para as mucosas das vias aéreas superiores a prática sexual por meio oral, autoinoculação ou ainda como resultado de transmissão materna. Frisa-se que mudança sexual da população adulto jovem tem representado fator preponderante para o aumento da incidência dos casos, com ênfase para o sexo masculino.

Palavras-chave: Papilomavirus humano; Mucosa oral; Mucosa respiratória.

ABSTRACT

Introduction: Human Papillomavirus (HPV) infection of the upper airways has gained attention from the scientific community due to its predominant role in the development of squamous cell papillomas (SCPs) of the head and neck. **Objective:** To study the relationship between papillomatous lesions in the upper airway and HPV infection in the corresponding literature. To describe the frequency of different viral types of human papillomavirus present in papillomatous lesions of the upper airways in the studied articles. Describe the current concepts of viral transmission of human papillomavirus (HPV), especially concerning papillomatous lesions of the upper airways. **Methodology:** This is a systematic literature review. The chosen electronic databases were MEDLINE/PubMed and EMBASE, and the search was conducted using the combination of descriptors indicated in the Health Sciences Descriptors (DECs), Human Papillomavirus, Oral Mucosa, Respiratory Mucosa, and their synonyms. Additionally, articles referenced by the selected articles from the databases mentioned above were manually searched to complement the study. **Results:** Initially, 39 studies were selected, but in the end, only two were included. The studies included in this review report the relationship between HPV and papillomatous lesions of the airways. Analyzing the BORN study (2014), with evidence level 4, qualitative results suggest the overall prevalence of HPV in the oral cavity in the cohort of analyzed patients was 96% (26 out of 27). Overall, 24 out of 26 patient samples collected by oral swabbing showed positive results on the HPV DNA gel. In the EIKE study (1994), of the seventy-five individuals who volunteered for oral swabs and the fifty-three for nasal swabs - sixty-one and forty-eight, respectively, had the expected amount of betaglobin and were analyzed for HPV. However, only one nasal sample contained HPV, and HPV was not detected in normal oral mucosa. **Conclusion:** Based on the results presented in the corresponding literature, we suggest an association between papillomatous lesions of the upper airways and HPV infection, emphasizing the prevalence of non-oncogenic subtypes 6 and 11 according to the literature, without recognized proof in the results. This review suggests sexual practices, including oral sex, autoinoculation, or maternal transmission, as the means of virus transmission to the mucosa of the upper airways. It is emphasized that changes in the sexual behavior of the young adult population have represented a predominant factor in the increased incidence of cases, with a focus on the male gender.

Keywords: Human Papillomavirus; Oral mucosa; Respiratory Mucosa.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 01 – verruga oral no palato | 14 |
| Figura 02 – Papiloma na borda lateral da língua | 15 |
| Figura 03 – Papiloma Fungiforme. Crescimento papilar e eritematoso no septo nasal. | 16 |
| Figura 04 – Fluxograma Prisma 2020 | 22 |
| | |
| Quadro 01 – Estratégias de busca | 18 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 01 – Avaliação do Escore de Qualidade dos estudos incluídos, de acordo com a escala Newcastle-Ottawa. | 23 |
| Tabela 02 – Características gerais dos estudos | 24 |
| Tabela 03 – Características metodológicas específicas | 25 |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 9 |
| 2 | OBJETIVOS | 11 |
| 2.1 | GERAL | 11 |
| 2.2 | ESPECÍFICOS | 11 |
| 3 | REVISÃO DA LITERATURA | 12 |
| 3.1 | DAS LESÕES EPITELIAIS BENIGNAS ASSOCIADAS AO PAPILOMAVÍRUS HUMANO | 12 |
| 3.2 | DO PAPILOMA | 13 |
| 3.3 | DAS LESÕES PAPILOMATOSAS DA MUCOSA ORAL | 14 |
| 3.4 | DAS LESÕES PAPILOMATOSAS DA CAVIDADE NASAL | 15 |
| 4 | METODOLOGIA | 18 |
| 4.1 | DESENHO DO ESTUDO | 18 |
| 4.2 | ESTRATÉGIAS DE BUSCA | 18 |
| 4.2.1 | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 20 |
| 4.2.2 | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 20 |
| 4.2.3 | IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS | 20 |
| 4.3 | SCORE DE QUALIDADE DOS ESTUDOS | 21 |
| 4.4 | ASPECTOS ÉTICOS | 21 |
| 5 | RESULTADOS | 22 |
| 5.1 | IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS | 22 |
| 5.2 | APLICAÇÃO DO SCORE DE QUALIDADE | 23 |
| 5.3 | CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS ANALISADOS | 23 |
| 5.4 | CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES | 26 |
| 5.5 | PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ESTUDOS | 27 |
| 6 | DISCUSSÃO | 28 |
| 7 | CONCLUSÃO | 30 |
| | REFERÊNCIAS | 31 |

1 INTRODUÇÃO

A infecção das vias aéreas superiores pelo Papilomavírus Humano (HPV) vem ganhando atenção da comunidade científica pelo seu papel predominante no desenvolvimento de papilomas de células escamosas (SCPs) de cabeça e pescoço. Apesar de a participação do HPV na patogênese das lesões ainda se mostrar controverso, é possível relacionar os HPVs de baixo risco a essa proliferação benigna, mais precisamente os subtipos 6 e 11¹. DE igual modo, o Alpha-HPVs com tropismo por epitélios mucosos se mostra como predominante nesse tipo de lesão, sobre os Beta-HPVs e Gama-HPVs com tropismo por epitélios cutâneos.

No que concerne aos fatores desencadeantes, os papilomas positivos para HPV podem ser associados a prática de sexo oral, pessoas com idade abaixo de 60 anos, baixa frequência de mutação do gene P53, evoluindo com prognóstico mais favorável. Por outro lado, os papilomas negativos para o HPV podem ser associados ao tabagismo, idade acima de 60 anos, abuso de álcool, alta frequência de mutação do gene P53, com mau prognóstico².

Os papilomas de células escamosas são histologicamente benignos encontrados em epitélios escamosos, nas vias aéreas superiores são comumente encontrados na cavidade oral e laringe, enquanto nas áreas nasossinusais são menos comuns³. Essa quantificação pode estar diretamente ligada a facilidade de visualização a olho nu dos papilomas na cavidade oral, e dos sintomas precoces associados a papilomas na laringe, como a rouquidão. A ausência de sintomatologia dos papilomas nasossinusais e a necessidade de exames para a sua visualização podem mascarar a real quantificação dos casos e o surgimento sincrônico com as lesões orais.

Se mostra frequente o achado de lesões papilomatosas na mucosa oral e demais mucosas das vias aéreas superiores nos exames físicos de pacientes nos consultórios de otorrinolaringologia. Com efeito, muitos pacientes vão ao médico por outros motivos e a lesão é um achado incidental, motivo que ressalta a necessidade de retirada da lesão e avaliação sobre a presença de lesões sincrônicas em outros sítios da via aérea. A reunião de evidências com exatidão e rigor científico por meio de revisão sistemática se apresenta como um recurso indispensável tendo em vista que, mesmo quando as lesões papilomatosas de via aérea superior são representadas por tumores benignos, existe a possibilidade de morbidade importante e o risco elevado de recorrência.

Além disso, essa análise se justifica devido à lacuna na literatura acerca dessa temática, mostrando-se fundamental para um bom prognóstico a abordagem individualizada do paciente considerando a origem da lesão e a identificação de possível subtipo do HPV responsável pela infecção. Logo, a revisão sistemática no que diz respeito a lesões papilomatosas em vias aéreas superiores pode agrupar informações relevantes para diagnósticos dos pacientes, como também avanços no tratamento e prevenção dessa patologia.

Dessa forma, o problema de investigação no presente estudo consiste na verificação do que diz a literatura acerca da presença de lesões papilomatosas na via aérea superior associadas ao vírus do papiloma humano (HPV).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Estudar a relação das lesões papilomatosas na via aérea superior com a infecção pelo HPV na literatura correspondente.

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever a frequência dos diferentes tipos virais do papiloma humano presentes nas lesões papilomatosas das vias aéreas superiores, nos artigos estudados.
- Descrever os conceitos atuais de transmissão viral do papiloma humano (HPV), especialmente no que diz respeito a lesões papilomatosas da cavidade oral e das vias aéreas superiores.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Contextualizando, as lesões papilomatosas nas vias aéreas superiores são consideradas uma doença benigna, com potencial considerável de morbidade significativa. O processo de adoecimento é caracterizado por crescimentos papilomatosos benignos (exofíticos, escamosos, semelhantes a verrugas) nas mucosas das vias aéreas (oral, orofaringe, nasal).

A literatura médica utilizada neste estudo revela a importância da associação do HPV com lesões papilomatosas de cavidade oral, nasal e orofaringe. Dentre os autores, a maioria confirma a relação do HPV com as lesões papilomatosas; alguns especificando os tipos 6 e 11 como predominantes e confirmando-o como agente etiológico. Outros, mais conservadores, colocam o HPV apenas como um fator adicional ou agente de proliferação celular.

Os diversos tipos de HPV são reconhecidos pela literatura como agentes causais de lesões epiteliais benignas (papilomatosas) e malignas são causas de cânceres de colo de útero, anogenitais e de cabeça e pescoço⁴. Existem estudos moleculares e epidemiológicos que confirmam a infecção cervical pelos tipos 16 e 18 de HPVs como evento precursor na neoplasia de colo uterino, como também o seu envolvimento no desenvolvimento de diversos tumores cutaneomucoso⁵.

O HPV age por duas vias, uma ativando o receptor do fator de crescimento epidérmico, e outra inativando as proteínas supressoras necessárias para a regulação do crescimento. Tudo isso leva um distúrbio na proliferação celular e resulta clinicamente na formação das lesões papilomatosas. Com efeito, a recorrência dessas lesões se justifica pela capacidade do vírus de persistir dentro da célula humana, ora hospedeira, seja no estado latente ou ativo.

3.1 DAS LESÕES EPITELIAIS BENIGNAS ASSOCIADAS AO PAPILOMAVÍRUS HUMANO

O papilomavírus humano (HPV), pertence à família *Papillomaviridae*, sendo descrito como um vírus de DNA de fita dupla, com tropismo pelo epitélio pavimentoso, infectando também pele e mucosa. Os sítios mucosos de preferência são a região anogenital e o trato aerodigestivo⁶.

Atualmente já foram identificados mais de 200 (duzentos) tipos de HPV, com 30 tipos conhecidos por infectar a mucosa do trato aerodigestivo. O curso natural da infecção pelo HPV possui algumas lacunas, uma vez que a maioria das pessoas infectadas seguem assintomáticas com a regressão da infecção de forma rápida, sendo a minoria em que a infecção se mostra persistente e sintomática.

Nas infecções das vias aéreas superiores, mucosa oral e nasofaríngea, em especial, pesquisas indicam que existem fatores associados que explicariam a persistência do vírus em alguns indivíduos, como: um sistema imune debilitado, tabagismo, idade, presença de verrugas com a presença do vírus nas mãos e a prática de sexo oral⁶.

As formas de transmissão para uma infecção das vias aéreas superiores incluem meios sexuais e não sexuais, como o próprio contato pessoal com o indivíduo infectado, transferência de saliva, objetos contaminados, autoinoculação, e as transmissões verticais por aleitamento materno, perinatal ou pré-natal⁶. Registra-se que o papilomavírus humano permanece em período de incubação de três semanas a dois anos para o desenvolvimento da doença benigna.

Apesar de o HPV estar relacionado a uma variedade de lesões malignas e carcinomas, se faz necessário destacar as lesões benignas relacionadas ao vírus, em especial, o papiloma, para um maior aprofundamento nesta revisão sistemática.

3.2 DO PAPILOMA

O papiloma é definido pela literatura como uma proliferação benigna do epitélio pavimentoso estratificado queratinizado, com tecido conjuntivo fibrovascular entremeado, induzido por HPV, com possível evolução para uma lesão papilar ou verruciforme. Registra-se que alguns papilomas podem apresentar hiperplasia da camada basal e uma atividade mitótica, sendo confundidos com displasia epitelial leve⁶.

Normalmente solitário, o papiloma aumenta de tamanho evoluindo para lesões com até 3,0 cm de diâmetro. Nas lesões brancas, a camada de queratina é mais espessa, e o epitélio tem padrão de maturação normal, com possíveis coilocitos encontrados na camada espinhosa alta⁶.

Por vezes o papiloma apresenta similaridade com a verruga vulgar, condiloma acuminado, xantoma verruciforme e hiperplasia epitelial multifocal, com difícil distinção clínica, requerendo análise histológica para o diagnóstico.

3.3 DAS LESÕES PAPILOMATOSAS DA MUCOSA ORAL

O papiloma escamoso oral consiste em lesões papilares e verrucosas na mucosa oral envolvendo epitélio benigno e tecido conjuntivo de sustentação. Dentre as lesões orais submetidas a biopsia, a lesão papilomatosa representa 3% do total.

A literatura não apresenta consenso sobre a origem viral ou não dos papilomas orais, apesar do papilomavirus humano apresentar mais de 100 subtipos associados a doenças proliferativas em epitélios escamosos⁷. Assim, é possível fazer uma associação direta entre os papilomas escamosos orais com o papilomavírus humano (HPV), em específico, com ao subtipo HPV 11, com uma taxa de virulência e infectividade extremamente baixas⁷.

Dentre os locais de predileção o papiloma oral se desenvolve no palato, língua e lábios, preferencialmente, podendo afetar qualquer superfície oral. Validamente, o papiloma oral é considerado a lesão de tecido mole mais comum no palato mole. A lesão papilomatosa oral pode se apresentar como um nódulo exofítico amolecido, normalmente pediculado semelhante à verruga vulgar na pele, assintomático, com medida aproximada de 1 cm, coloração rósea para o branco⁷, vejamos:

Figura 01 - Verruga oral no palato.



Fonte: REGEZ, 2017.

Os papilomas escamosos orais, como dito, apresentam diagnósticos diferenciais com verruga vulgar, condiloma acuminado e carcinoma verrucoso. A histologia do papiloma escamoso oral segue o padrão da verruga cutânea, com células epiteliais de núcleos picnóticos (pequeno e escuro) e crenados, rodeados pela célula coilocítica (células claras alteradas pelo vírus circundado por halo claro), a qual cria uma zona edemaciada com o aspecto de couve-flor⁷. senão vejamos:

Figura 02 - Papiloma na borda lateral da língua.



Fonte: REGEZ, 2017.

3.4 DAS LESÕES PAPILOMATOSAS DA CAVIDADE NASAL

As lesões papilomatosas nasais ocorrem em sua maioria na mucosa nasossinusal, quase exclusivamente no septo nasal, sendo mais comum em homens do que em mulheres, com idade entre 20 e 50 anos⁶. As lesões têm similaridade com projeções superficiais verrucosas, de base séssil e róseo, medindo menos de 2 cm de diâmetro. Dentre os principais sintomas associados as lesões papilomatosas nasais temos a hemorragia nasal, obstrução nasal unilateral ou a presença de uma massa assintomática.

As lesões papilomatosas da cavidade nasal, assim como as orais, são proliferações benignas, com três tipos histopatológicos distintos: fungiforme, invertido e células cilíndricas. O tipo histopatológico fungiforme apresenta similaridades com o papiloma oral, com aparência microscópica similar, porém com comportamento mais agressivo.

Semelhante aos papilomas orais, as lesões nasais possuem etiopatogênese incerta, com uma possível associação a infecções pelo vírus HPV, com destaque para o tipo histopatológico fungiforme. A literatura indica que 39% dos papilomas nasais são HPV positivos (6 ou 11), e deles 65% são do tipo fungiforme⁶.

A literatura patológica descreve o tipo fungiforme como um epitélio respiratório ou de “transição” (intermediário entre pavimentoso e respiratório), no qual podem ser vistos em algumas lesões. Esse epitélio contém células mucosas (células caliciformes) e microcistos intraepiteliais contendo muco, mitoses são infrequentes, e a displasia é rara. A lâmina própria consiste em tecido fibroso delicado com um mínimo de componente inflamatório⁶.

O papiloma fungiforme ou exofídico, com patogênese diretamente ligada a infecção pelo HPV, se origina, predominantemente, na parte anterior do septo nasal. O padrão de crescimento desse tipo histológico é semelhante a verruga vulgar, ao papiloma de laringe e oral, vejamos:

Figura 03 - Papiloma Fungiforme. Crescimento papilar e eritematoso no septo nasal.



Fonte: REGEZ, 2017.

O papiloma invertido, por sua vez, tem esse nome por ser considerado uma invaginação neoplásica do epitélio para o estroma subjacente, se apresenta como a lesão mais comum entre os três tipos, correspondendo a aproximadamente 50% a 78% dos casos⁶, com mais destruição local e possibilidade de malignidade, apresentando muita sugestividade a presença do HPV.

Diante da possibilidade alta de progressão do papiloma invertido de doença benigna para maligna, foram feitos estudos na população do Irã por Jalilvand et al. em 2016 com objetivo de

relacionar o HPV como agente propiciador dessa progressão. A conclusão foi que os mesmos subtipos que infectam a cavidade oral, HPV 6 e 11, estavam envolvidos no desenvolvimento do papiloma invertido benigno, porém existia um papel significativo dos subtipos HPV 16 e 18 na progressão para malignidade⁸.

Apesar do papiloma de células cilíndricas não apresentarem tanta similaridade com as lesões papilomatosas orais, cumpre descrevê-la nesse trabalho. Dos papilomas nasossinusais é o de menor representatividade, menos de 7%, sendo considerada uma variante do papiloma invertido, com baixa frequência de HPV⁶.

Desse modo, o surgimento das lesões papilomatosas sincrônicas na cavidade oral e nasal pode ser associada ao vírus do papiloma humano, indicando que o paciente teve uma infecção prévia, especificadamente aos subtipos HPV 11 e 6 que possuem tropismo por essas mucosas. Logo, a mudança no padrão das práticas sexuais, aliado ao grande número de parceiros sexuais podem contribuir para infecção com o vírus papiloma humano e o surgimento de lesões papilomatosas nessas áreas.

Vale destacar que nem todas as lesões papilomatosas das vias aéreas superiores são causadas pelo vírus do papiloma humano, tampouco que todas as infecções por esse vírus originem lesões. Assim, resta evidente a necessidade de pesquisas que associam as lesões sincrônicas na cavidade oral e nasal a infecções por HPV, objetivando avanços na prevenção e tratamento dessas lesões.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma Revisão sistemática da literatura.

4.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

As bases de dados eletrônica escolhidas foram MEDLINE/PubMed e EMBASE, sendo a pesquisa realizada por meio da associação de descritores indicados no Descritores em Ciências da Saúde (DECs). Os descritores do presente estudo foram *Human Papillomavirus*, *Oral Mucosa*, *Respiratory Mucosa* e os seus sinônimos. Além disso, foram procurados manualmente artigos que estavam como referência dos artigos selecionados pelas bases de dados acima descritas com a finalidade de se somarem ao estudo. Os critérios de busca contendo os termos e números de artigos encontrados em cada base de dados podem ser visualizados no quadro 1.

Quadro 1. Estratégia de Busca

| PUBMED | | |
|--------|--|---------|
| Search | Query | Results |
| #27 | <i>Pesquisa: #16 E #22 E #26</i> | 35 |
| #26 | <i>Pesquisar: #23 OU #24 OU #25</i> | 44875 |
| #25 | <i>Pesquisar: Mucosa Respiratória</i> | 141 |
| #24 | <i>Pesquisar: Epitélio Respiratório</i> | 8 |
| #23 | <i>Pesquisar: Mucosa Respiratória</i> | 44.839 |
| #22 | <i>Pesquisar: #17 OU #18 OU #19 OU #20 OU #21</i> | 60.695 |
| #21 | <i>Pesquisar: Mucosa da Boca</i> | 34.537 |
| #20 | <i>Pesquisar: Mucosa Oral</i> | 59.362 |
| #19 | <i>Pesquisar: Mucosa, Boca</i> | 34.537 |
| #18 | <i>Pesquisar: Mucosa Bucal</i> | 37.689 |
| #17 | <i>Pesquisar: Mucosa Oral</i> | 59.362 |
| #16 | <i>Pesquisar: #1 OU #2 OU #3 OU #4 OU #5 OU #6 OU #7 OU #8 OU #9 OU #10 OU #11 OU #12 OU #13 OU #14 OU #15</i> | 55.809 |

Quadro 1.a (Continuação). Estratégia de Busca

| | | |
|---------------|--|----------------|
| #15 | <i>Pesquisa: Vírus, Papilomavírus Humano</i> | 22.118 |
| #14 | <i>Pesquisa: vírus, papiloma humano</i> | 17.213 |
| #13 | <i>Pesquisa: Vírus Papilomavírus Humano</i> | 22.118 |
| #12 | <i>Pesquisa: papilloma virus, human</i> | 17.239 |
| #11 | <i>Pesquisa: human papillomaviruses, hpv</i> | 12.282 |
| #10 | <i>Pesquisa: human papillomaviruses</i> | 13.087 |
| #09 | <i>Pesquisa: 'human papillomavirus, hpv'</i> | 41.480 |
| #08 | <i>Pesquisa: human papillomavirus vírus</i> | 22.147 |
| #07 | <i>Pesquisa: human papilloma viroses</i> | 10.154 |
| #06 | <i>Pesquisa: human papilloma vírus</i> | 17.239 |
| #05 | <i>Pesquisa: hpv, human papillomavirus viroses</i> | 9.600 |
| #04 | <i>Pesquisar: hpv human papillomaviruses</i> | 12.282 |
| #03 | <i>Pesquisar: hpv human papilomavírus</i> | 41.480 |
| #02 | <i>Pesquisa: human papillomavirus viroses</i> | 9.600 |
| #01 | <i>Pesquisa: Human Papillomavirus</i> | 50.970 |
| EMBASE | | |
| Search | Query | Results |
| #27 | #16 AND #22 AND #26 | 3 |
| #26 | #23 OR #24 OR #25 | 5,111 |
| #25 | 'mucosa respiratória' | 0 |
| #24 | 'epitélio respiratório' | 0 |
| #23 | 'respiratory mucosa' | 5,111 |
| #22 | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 | 47,722 |
| #21 | 'mouth mucosa' | 28,501 |
| #20 | 'mucosa, oral' | 385 |
| #19 | 'mucosa, mouth' | 10 |
| #18 | 'buccal mucosa' | 13,524 |
| #17 | 'oral mucosa' | 19,259 |
| #16 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 75,465 |
| #15 | 'virus, human papillomavirus' | 112 |
| #14 | 'virus, human papilloma' | 58 |
| #13 | 'papillomavirus virus, human' | 0 |
| #12 | 'papilloma virus, human' | 19 |
| #11 | 'human papillomaviruses, hpv' | 1,304 |
| #10 | 'human papillomaviruses' | 4,717 |
| #09 | 'human papillomavirus, hpv' | 30,708 |
| #08 | 'human papillomavirus virus' | 236 |
| #07 | 'human papilloma viruses' | 647 |

Quadro 1b (Continuação). Estratégia de Busca

| | | |
|-----|--|--------|
| #06 | ' <i>human papilloma virus</i> ' | 27,765 |
| #05 | ' <i>hvp, human papillomavirus viruses</i> ' | 2 |
| #04 | ' <i>hvp human papillomaviruses</i> ' | 3 |
| #03 | ' <i>hvp human papillomavirus</i> ' | 226 |
| #02 | ' <i>human papillomavirus viruses</i> ' | 17 |
| #01 | ' <i>human papillomavirus</i> ' | 59,926 |

4.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: estudos transversais e longitudinais, relatos de casos, em outros idiomas relacionados a infecções orais e de vias aéreas superiores associados ao vírus do papiloma humano (HPV).

4.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram os seguintes: ausência de resumo, trabalhos sem a confirmação histologia do papiloma.

4.2.3 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Conforme preconiza o protocolo PRISMA 2020⁹, uma dupla de autores separadamente realizou a leitura dos títulos e resumos de cada estudo pré-selecionado, identificando os estudos que preenchiam os critérios de inclusão. Após a identificação, seguiu-se com a leitura completa dos artigos, individualmente por cada autor, assegurando o respeito a todos os critérios da revisão sistemática. Divergências apresentadas nas etapas de identificação e seleção foram sanadas com o diálogo entre os autores.

4.3 ESCORE DE QUALIDADE DOS ESTUDOS

O escore de qualidade dos estudos foi definido com auxílio da ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*¹⁰, o qual realiza uma análise de qualidade por meio de três aspectos: *selection*, *comparability* e *outcome*. A ferramenta avalia a seleção dos grupos de estudo, a comparabilidade e o desfecho de interesse para o estudo, com a análise de oito itens e aplicação de pontuação máxima de nove e mínima de um ponto.

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

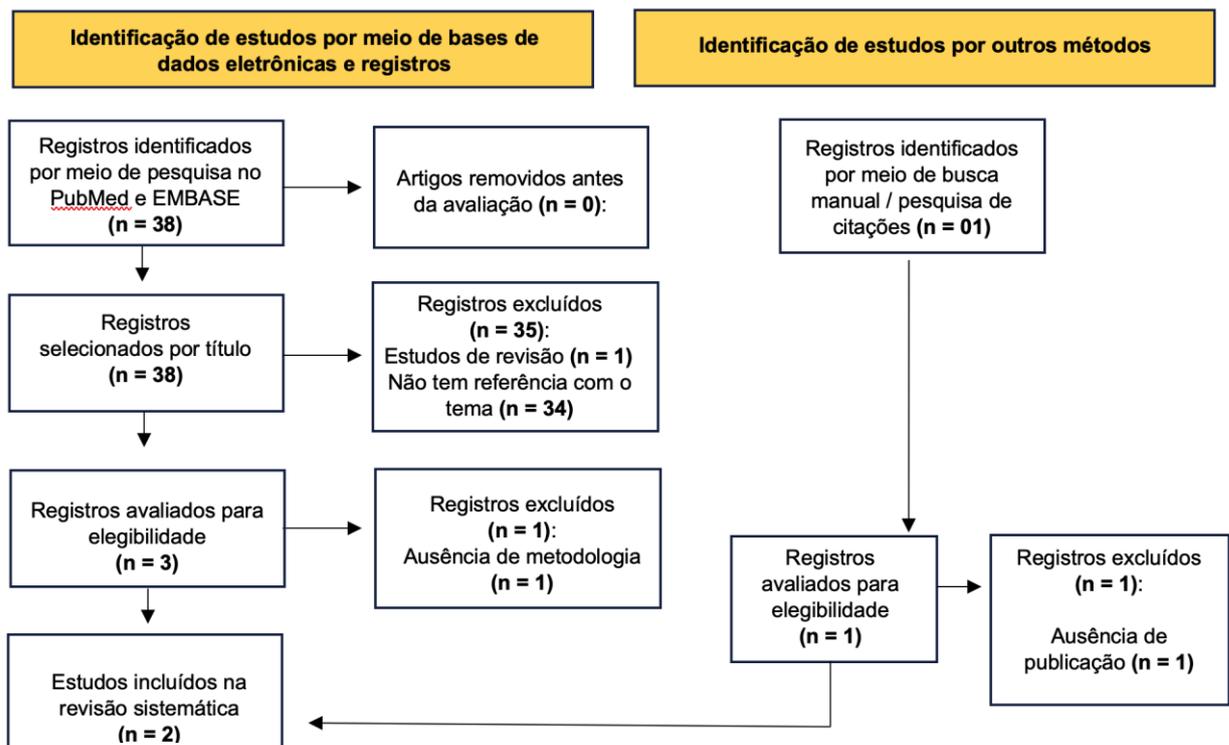
Dispensa-se a submissão ao comitê de ética em pesquisa por se tratar de uma revisão sistemática.

5 RESULTADOS

5.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A estratégia de busca foi aplicada em setembro de 2023, sendo encontrados 03 (três) artigos na plataforma EMBASE, 35 (trinta e cinco) artigos na plataforma PubMed e 01 artigo por busca ativa; somando um total de 39 (trinta e nove) estudos. Desses 39 (trinta e nove) estudos, todos tiveram os títulos lidos, com a exclusão subsequente de 34 (trinta e quatro) por não apresentarem relação com o tema dessa revisão; e 01 (um) estudo por não ser primário. Por fim, foram selecionados 04 (quatro) artigos para leitura completa, sendo que 01 (um) foi excluído por não possuir metodologia e 01 (um) por não ter registro de publicação. Os 02 (dois) estudos restantes foram incluídos nessa revisão sistemática. O fluxograma dos estudos está demonstrado na figura 04.

Figura 04 – Fluxograma PRISMA 2020.



Fonte: Fluxograma PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram buscas em bases de dados, registros e outras fontes:

5.2 APLICAÇÃO DO ESCORE DE QUALIDADE

Os estudos incluídos nesta revisão, o valor do escore de qualidade nos três domínios considerados (valor de 1 a 3 estrelas, com valor máximo de 9) estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Avaliação do Escore de Qualidade dos estudos incluídos, de acordo com a escala “Newcastle-Ottawa”

| AUTORES | ANO | SELEÇÃO (04 pontos) | COMPARABILIDADE (02 pontos) | EXPOSIÇÃO/ DESFECHO (03 pontos) | ESCORE |
|--|------|------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------|
| EIKE,A; BUCHWA LD,C; ROLIGHE D,J & LINDEBEK G,H. | 1994 | ★ | ★ | ★★★ | 5 |
| BORN,H; RUIZ,R; VERMA,A; TALIERCI O,S; ACHLATIS ,S; PITMAN,M ; GANDON U,S; BING,R;A MIN,M. BRANSKI, R. | 2014 | ★★ | ★ | ★★★ | 6 |

Legenda: ★ escala de domínio considerado adequado

5.3 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os dois estudo selecionados nessa revisão sistemática foram publicados nos anos de 1994 e 2014, com desenhos metodológicos diversos se dividindo em estudo prospectivo de coorte e um estudo transversal observacional. Os traçados metodológicos gerais dos estudos estão presentes na Tabela 2.

Tabela 2. Características gerais dos estudos.

| AUTORES | TÍTULO | LOCAL DE ESTUDO E ANO DE PUBLICAÇÃO | OBJETIVO | TIPO DE ESTUDO | NÚMERO DE PARTICIPANTES | RESULTADOS PRINCIPAIS |
|--|--|-------------------------------------|--|----------------------------------|-------------------------|---|
| EIKE A , , BUCHWALD C . , ROLIGHED J . & LINDEBEKG H. | Human papillomavirus (HPV) is rarely present in normal oral and nasal mucosa | Estados Unidos 1994 | Examinar a ocorrência de HPV em condições orais e nasais normais. mucosa. | Estudo observacional transversal | 109 | Dos 75 indivíduos que se voluntariaram para esfregaços orais e dos 53 para esfregaços nasais - 61 e 48, respectivamente, apresentaram a quantidade esperada de betaglobina e foram analisados para HPV. Contudo, apenas uma amostra nasal continha HPV e o HPV não foi detectado na mucosa oral normal. |
| BORN, H.; RUIZ, R.; VERMA,e A.;TALIERCIO, S.; ACHLATIS, S.; PITMAN, M.; GANDONU, S.; BING, R.;AMIN, M.; BRANSKI, R. | Concurrent Oral Human Papilloma Virus Infection in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Preliminary Study | Estados Unidos 2014 | Determinar a colonização oral pelo vírus do papiloma humano (HPV) em pacientes com início na idade adulta. | Estudo prospectivo de coorte | 36 | Observa-se que os resultados qualitativos sugerem a prevalência global do HPV na cavidade oral na coorte de pacientes analisados de 96% (26 de 27). No geral, 24 das 26 amostras de pacientes coletadas por esfregaço bucal apresentaram resultados positivos no gel para DNA do HPV. |

A faixa-etária dos pacientes que foram incluídos nos estudos variou entre 20-79 anos, não houve proporcionalidade entre homens e mulheres, sendo o estudo BORN (2014)¹¹ com maior prevalência de homens (24 de 27). Ambos os estudos utilizaram como método de coleta de material biológico o esfregaço, tendo o estudo BORN (2014)¹¹ utilizado também o enxague bucal. As características específicas da metodologia estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Características metodológicas específicas

| AUTORES | IDADE | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | OBJETIVO PRINCIPAL | LIMITAÇÃO |
|--|---------------|--|--|---|
| EIKE A , , BUCHWALD C . , ROLIGHED J . & LINDEBEKG H. | 20-79 anos | Paciente com mucosa nasal e oral aparentemente normais. | Examinar a ocorrência de HPV em condições orais e nasais normais. mucosa. | - As técnicas de coleta e identificação são afetadas pela competição por reagentes levando a resultados falso negativos devido à saturação por moléculas concorrentes do DNA do HPV presentes. - Ano em que a pesquisa foi realizada. ¹ |
| BORN, H.; RUIZ, R.; VERMA, A.; TALIERCIO, S.; ACHLATIS, S.; PITMAN, M.; GANDONU, S.; BING, R.; AMIN, M.; BRANSKI, R. | 27-91 anos | Pacientes com AO-RRP confirmado por patologia e uma pequena coorte de seus parceiros de longo. | Determinar a colonização oral pelo vírus do papiloma humano (HPV) em pacientes com início na idade adulta. | - Os resultados não consideram questões de depuração imunológica. - As técnicas de coleta e identificação são afetadas pela competição por reagentes levando a resultados falso negativos devido à saturação por moléculas concorrentes do DNA do HPV presentes. |

¹ Percepção dos Autores

No estudo de EIKE e cols (1994)¹² um esfregaço oral foi retirado de cada indivíduo apenas se tivesse mucosa oral saudável. Indivíduos, com próteses foram excluídos. O esfregaço foi feito com bastão de madeira, usado na borda direita da língua e mucosa bucal direita. O material colhido foi imediatamente suspenso em 250ml de soro fisiológico, contendo Proteinase K 200

pg/ml. Os tubos foram fechados imediatamente e colocados em -20°C durante 1-14 dias. Por sua vez, o esfregaço nasal foi realizado com auxílio de bastão de madeira, raspando a superfície medial da concha nasal inferior direita e adjacente, parte do septo nasal. O material coletado foi armazenado conforme descrito acima. Para garantir a presença de DNA amplificável, as amostras foram amplificadas com primers contra uma fração de 268 pb do gene da betaglobina humana. Somente amostras mostrando a banda esperada foram examinadas para a presença de HPV, usando primers MY09 e MY 11. As amostras amplificadas foram examinadas por eletroforese em gel (4% 3:l NueSieve agarose) em tampão TAE e corado com brometo de etídio. A presença de aproximadamente 450 pb banda foi aceita como uma indicação da presença de HPV. As amostras positivas para HPV foram posteriormente analisados por PCR com primers específicos para HPV tipo 6/11, 16 e 18 conforme descrito.

BORN e cols. (2014)¹¹ estudaram amostra de esfregaço oral e a amostra de enxágue oral coletadas de cada indivíduo conforme Protocolo de esfregaço oral e enxágue da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES). Os esfregaços foram obtidos com o Gentra Puregene Buccal Cell Kit (Qiagen Inc., Valencia, CA) por meio de raspagem da base da língua e orofaringe ao longo das bochechas, pilares tonsilares, e palato mole várias vezes em todos os lados do cotonete. As amostras de enxágue foram obtidas com 5mL de enxaguatório bucal Scope (Proctor & Gamble, Cincinnati, OH) administrado por via oral sem gargarejo por 1 minuto. As amostras de esfregaço e de enxágue foram seladas e armazenadas por no máximo 1 semana a 4°C antes da extração. O DNA foi extraído de amostras usando o Gentra Puregene Buccal Cell Kit (Qiagen) de acordo com o protocolo do fabricante, ligeiramente modificado. A PCR foi realizada utilizando um Eppendorf Mastercycler (Hauppauge, NY). Os produtos de PCR foram então analisados em gel de agarose a 2%. Bandas distintas e esfregaços de DNA foram considerados resultados positivos para DNA do HPV.

5.4 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES

Nesta revisão sistemática foram incluídos um total de 145 pacientes, porém 109 não tinha lesões papilomatosas pré-identificadas, servido como controle para a exclusão de contaminação prévia com HPV; 27 possuíam papilomatose respiratória recorrente com confirmação patológica e 6 parceiros sexuais de longa data, definidos como um relacionamento íntimo superior a 3 meses.

Em ambos os estudos foram colhidos termo de consentimento dos pacientes, sendo que estudo BORN (2014)¹¹ os participantes foram compensados e lhes foi oferecida opção de conhecerem o estágio oral do HPV.

5.5 PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ESTUDOS

Os estudos incluídos nesta revisão relatam a relação do HPV com as lesões papilomatosas das vias aéreas. Diante disso, analisando o estudo BORN (2014)¹¹, com nível de evidência 4, observa-se que os resultados qualitativos sugerem a prevalência global do HPV na cavidade oral na coorte de pacientes analisados de 96% (26 de 27). No geral, 24 das 26 amostras de pacientes coletadas por esfregaço bucal apresentaram resultados positivos no gel para DNA do HPV. Um paciente não completou a parte do esfregaço oral do ensaio e uma das amostras não tinha DNA adequado para permitir a análise. Entre os parceiros, três dos seis testaram positivo para HPV nos esfregaços, um era uma amostra inadequada e dois eram negativos. Além disso, um paciente e um parceiro com lavagens positivas tiveram esfregaços negativos, sugerindo erro na coleta desses pacientes.

No estudo EIKE (1994)¹², dos setenta e cinco indivíduos que se voluntariaram para esfregaços orais e dos 53 para esfregaços nasais - sessenta e um e quarenta e oito, respectivamente, apresentaram a quantidade esperada de betaglobina e foram analisados para HPV. Contudo, apenas uma amostra nasal continha HPV e o HPV não foi detectado na mucosa oral normal. A única amostra positiva para HPV foi posteriormente analisada com primers específicos do tipo para HPV tipos 6/11, 16 e 18, mas o resultado foi negativo, sendo necessária análise de polimorfia de comprimento de fragmento de restrição (RFLP) com conclusão para a presença do HPV tipo 8. Após o reconhecimento e identificação do HPV o paciente foi novamente examinado clinicamente, permanecendo com a mucosa nasal sem lesões.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo foi encontrado na pesquisa de BORN e cols. (2014)¹¹, a prevalência de 96% do vírus HPV nos pacientes com lesões papilomatosas recorrentes nas vias aéreas superiores, ressaltando ainda a possibilidade dessa prevalência alcançar os 100%, haja vista a sugestividade de erro na coleta do material nos pacientes que testaram negativo.

A associação entre as lesões papilomatosas e o HPV se mostrou mais evidente quando observamos os resultados dos esfregaços orais e nasais de pacientes com as mucosas integras, sendo detectado apenas em um paciente dentro do universo de 109 indivíduos a presença do HPV do tipo 8¹². Decerto, a integridade da mucosa afastou a infecção pelo vírus na forma ativa, impedindo a formação de lesões papilomatosas.

No que toca a frequência dos diferentes tipos virais do papiloma humano presentes nas lesões papilomatosas das vias áreas superiores, os resultados não foram satisfatórios em identificar a prevalência dos subtipos infectantes. No estudo feito com pacientes diagnosticados com lesões papilomatosas recorrentes¹⁰ sequer foi informado a prevalência do subtipo de HPV, assim como, não resta claro a existência de apenas um subtipo em cada amostra estudada, uma vez possível lesões com diversos subtipos de HPV concomitantemente.

De igual modo, no estudo controle, EIKE (1994)¹², no qual os pacientes apresentavam mucosa íntegra nas vias aéreas superiores, com apenas um participante contaminado pelo HPV, foi possível identificar como HPV do subtipo 8, o qual a literatura não relaciona como prevalente nas lesões papilomatosas.

Todavia, a literatura médica, com destaque para SNIETURA (2017)¹³, demonstrou através de pesquisas o papel dos diferentes tipos de HPV no desenvolvimento de papilomas orais e orofaríngeos, concluindo que a infecção por HPV-HR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59 e 68) oncogênicos e os tipos de HPV-LR (6, 11, 42, 43 e 44) não oncogênicos, em patologia oral e orofaríngea são eventos independentes, ressaltando a prevalência dos subtipos 6 e 11 nas lesões papilomatosas.

Da mesma maneira, o autor sugere que a infecção pelo tipo HPV-LR não aumenta o risco de oncogênese nem facilita a infecção pelo tipo HPV-HR. Como dito, os subtipos 6 e 11 do HPV são considerados não oncogênicos o que justificaria o caráter benigno das lesões papilomatosas das mucosas das vias aéreas superiores.

Nos resultados apresentados é possível identificar a prevalência de infecção pelo HPV no sexo biológico masculino e em adultos jovens¹⁰, o que pode ser explicado pelos fatores de risco, como álcool e fumo, consumidos em sua maioria por homens. Assim como, a atualização das vias de transmissão do HPV, com o aumento de práticas sexuais orais, que aumentam a área de contato com as mucosas orais, nasais e orofaríngeas, favorecendo as lesões benignas (papilomas)^{14,15}.

Conforme amplamente discutido na literatura, atualmente é aceito que a transmissão do HPV para as mucosa oral, nasal e orofaríngea pode ocorrer através do sexo oral, por autoinoculação ou como resultado de transmissão materna^{16,17}. Essas mudanças no comportamento sexual já haviam sido identificadas na literatura, como sexo ilícito, com correlação direta ao aumento do risco de infecção pelo HPV. Registra-se que os papilomas das vias aéreas superiores apresentam características semelhantes aos existentes na região genital, o que favorece a hipótese de contaminação através do sexo oral.

Das limitações apresentadas nesta revisão temos a *priori* a pouca quantidade de estudos sobre o tema, deixando obscuridade sobre a participação do HPV nas lesões estudadas. Assim como, não foi possível dentro dos resultados apresentados individualizar os subtipos de HPV presentes nos pacientes em estudo, tampouco identificar o modo de transmissão do vírus através de uma anamnese direcionada dos pacientes.

A presente revisão busca compreender as lesões papilomatosas das vias aéreas superiores correlacionando com a infecção pelo HPV e seus vários subtipos moleculares.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados na literatura correspondente sugerimos uma associação das lesões papilomatosas de vias aéreas superiores com a infecção pelo HPV, ressaltando a prevalência dos subtipos não oncogênicos 6 e 11 pela literatura, sem comprovação reconhecida nos resultados.

A presente revisão sugere como forma de transmissão do vírus para as mucosas das vias aéreas superiores a prática sexual por meio oral, autoinoculação ou ainda como resultado de transmissão materna. Frisa-se que mudança sexual da população adulto jovem tem representado fator preponderante para o aumento da incidência dos casos, com ênfase para o sexo masculino.

REFERÊNCIAS

- 1 Hubbers, Christian U., AKGUL, Baki. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*. 2015; 6:244-8. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/21505594.2014.999570?needAccess=true&role=button>. Acesso em 30/04/2023.
- 2 Leemans, C., Braakhuis, B., Brakenhoff, R. A biologia molecular do câncer de cabeça e pescoço. 2011. *Nat Rev Câncer* 11: 9–22. doi:10.1038/nrc2982.
- 3 Syrjänen, S., Syrjänen, K. HPV - Associated Benign Squamous Cell Papillomas in the Upper Aero-Digestive Tract and Their Malignant Potential. *Viruses*. 2021, 13, 1624. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/v13081624>>. Acesso em 30/04/2023.
- 4 Zur Hausen H. Papillomavirus infections - a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta*. 1996 Oct 9;1288(2):F55-78. doi: 10.1016/0304-419x(96)00020-0. PMID: 8876633.
- 5 Villiers E., Fauquet C., Broker T., Bernard, H., Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004.
- 6 Neville, Brad W., Damm, D., Allen, C., Chi, A. *Oral and Maxillofacial Pathology*. Tradução Renata Tucci, ed. Mônica Israel. 4ª edição, Elsevier, Inc., Rio de Janeiro, 2021.
- 7 Regezi, J., Sciubba, J., Jordan, R. *Patologia oral : correlações clinicopatológicas*. Tradução Renata Tucci, Décio Santos. -- 7. ed. -- Rio de Janeiro : Elsevier, 2017, 496 p. : il. ; 28 cm.
- 8 Pignatari, S., Anselmo-Lima, W. *Tratado de otorrinolaringologia*. 3. ed., Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2020. T698. ISBN 978-85-3528-902-2.
- 9 Page, M. J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *The BMJ* vol. 372 Preprint at <https://doi.org/10.1136/bmj.n160> (2021).
- 10 Wells, G. *et al.* *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies*.
- 11 Born, H., Ruiz, R., Verma, A., Taliércio, S., Achlatis, S., Pitman, M. Gandonu, S., Bing, R., Amin, M., Branski, R. Concurrent Oral Human Papilloma Virus Infection in Patients with

Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Preliminary Study. The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc. VC 2014.

- 12 Eike, A., Buchwald, C., Rolighed J., E Lindebekg, H. Human papillomavirus (HPV) is rarely present in normal oral and nasal mucosa. *Clin. Otolaryngol.* 20, 171-173, 1995.
- 13 Snietura, M., Lanch, R., Kopec, A., Waniczek, D., Likus, W., Lange, D., Markowski, J. Oral and oropharyngeal papillomas are not associated with high-risk human papillomavirus infection. *Eur Arch Otorrinolaringol.* Springer-Verlag GmbH Alemanha, 2017.
- 14 Tinoco, J., Silva, A., Oliveira, C., Rapoport, A., Fava, A., Souza, R. Correlação da infecção viral pelo Papilomavírus Humano com as Lesões Papilomatosas e o Carcinoma Epidermóide na Boca e Orofaringe. Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, SP. *Assoc. Med. Bras.* 50, 2004.
- 15 Giuliani, E., Rollo, F., Donà, M.G., Garbuglia, A.R. Human Papillomavirus Oral Infection: Review of Methodological Aspects and Epidemiology. *Pathogens.* 2021, 10, 1411. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/pathogens10111411>> Acesso em 30/04/2023.
- 16 Syrjanen S. Human papillomavirus infections and oral tumors. *Med Microbiol Immunol (Berl).* DOI. 10. 1007/s00430-002-0173-7, 2003.
- 17 El-Naggar Chan, J., Grandis, J., Takata, T., Sliotweg, P. Who Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed., International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2017.