

Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO DE REVISÃO

Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus infection in Brazilian population studies: a systematic review[☆]

Leandro Luongo de Matos^{a,b,*}, Giuliana Angelucci Miranda^c, Claudio Roberto Cernea^b

^a Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Cirurgia da Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil

Recebido em 30 de março de 2015; aceito em 22 de abril 2015

KEYWORDS

Human papillomavirus;
Oropharynx;
Mouth;
Brazil;
Prevalence

Abstract

Introduction: Human papillomavirus has been associated with head and neck squamous cell carcinoma. However, there is no conclusive evidence on the prevalence of oral or pharyngeal infection by human papillomavirus in the Brazilian population.

Objective: To determine the rate of human papillomavirus infection in the Brazilian population.
Methods: Systematic review of published articles. Medline, The Cochrane Library, Embase, Lilacs (Latin American and Caribbean Health Sciences) and Scielo electronic databases were searched. The search included published articles up to December 2014 in Portuguese, Spanish and English. A wide search strategy was employed in order to avoid publication biases and to assess studies addressing only oral and/or oropharyngeal human papillomavirus infections in the Brazilian population.

Results: The 42 selected articles enrolled 4066 patients. It was observed that oral oropharyngeal human papillomavirus infections were identified in 738 patients (18.2%; IC 9517.6-18.8), varying between 0.0% and 91.9%. The prevalences of oral or oropharyngeal human papillomavirus infections were respectively 6.2%, 44.6%, 44.4%, 27.4%, 38.5% and 11.9% for healthy people, those with benign oral lesions, pre-malignant lesions, oral or oropharyngeal squamous cell carcinoma, risk groups (patients with genital human papillomavirus lesions or infected partners) and immunocompromised patients. The risk of human papillomavirus infection was estimated for each subgroup and it was evident that, when compared to the healthy population, the risk of human papillomavirus infection was approximately 1.5-9.0 times higher, especially in pa-

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.04.001>*

[☆] Como citar este artigo: de Matos LL, Miranda GA, Cernea CR. Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus infection in Brazilian population studies: a systematic review. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81:554-67.

* Autor para correspondência:

E-mail: lmatos@amcham.com.br (L.L. de Matos).

PALAVRAS-CHAVE

Papilomavírus humano;
Orofaringe;
Boca;
Brasil;
Prevalência

tients with an immunodeficiency, oral lesions and squamous cell carcinoma. The rates of the most well-known oncogenic types (human papillomavirus 16 and/or 18) also show this increased risk.

Conclusions: Globally, the Brazilian healthy population has a very low oral human papillomavirus infection rate. Other groups, such as at-risk patients or their partners, immunocompromised patients, people with oral lesions and patients with oral cavity or oropharyngeal squamous cell carcinoma have a high risk of human papillomavirus infection.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Prevalência de infecção oral e orofaríngea pelo HPV em estudos na população brasileira: revisão sistemática

Resumo

Introdução: O papilomavírus humano (HPV) tem sido associado ao carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeça e pescoço. No entanto, não existem evidências conclusivas sobre a prevalência de infecção oral ou faríngea pelo HPV na população brasileira.

Objetivo: Determinar a taxa de infecção pelo HPV na população brasileira.

Método: Revisão sistemática de artigos publicados. Foram feitas buscas nos seguintes bancos de dados eletrônicos: Medline, The Cochrane Library, Embase, Lilacs (Latin American and Caribbean Health Sciences) e Scielo. A busca considerou artigos publicados até dezembro de 2014, em português, espanhol e inglês. Foi utilizada uma ampla estratégia de busca com o intuito de evitar viés de publicação e também para que fossem avaliados estudos que tratassem apenas de infecções orais e/ou orofaríngeas pelo HPV na população brasileira.

Resultados: Os 42 artigos selecionados incluíram 4.066 pacientes. Observou-se que infecções orais ou orofaríngeas pelo HPV foram identificadas em 738 pacientes (18,2%; IC95 17,6-18,8), variando entre 0,0-91,9%. As prevalências de infecções orais ou orofaríngeas pelo HPV foram, respectivamente, 6,2%, 44,6%, 44,4%, 27,4%, 38,5% e 11,9% em pacientes saudáveis, com lesões orais benignas, com lesões pré-malignas, com CCE oral ou orofaríngeo, grupos de risco (pacientes com lesões genitais pelo HPV ou parceiros infectados) e pacientes imunodeficientes. O risco de infecção pelo HPV foi estimado para cada subgrupo, quando ficou evidente que, em comparação com a população saudável, o risco de infecção por HPV foi aproximadamente 1,5-9,0 vezes mais alto, especialmente em pacientes com imunodeficiência, lesões orais e CCE. Os percentuais dos tipos oncogênicos mais conhecidos (HPV 16 e/ou 18) também mostram esse aumento no risco.

Conclusões: A população brasileira saudável apresenta taxa de infecção oral pelo HPV muito baixa. Outros grupos, por exemplo, pacientes de risco ou seus parceiros, pacientes imunodeficientes, indivíduos portadores de lesões orais e pacientes com CCE de cavidade oral ou orofaríngea apresentam maior risco de infecção pelo HPV.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Papilomavírus (HPV) é uma das causas mais comuns de infecções sexualmente transmissíveis. O HPV é classificado como de alto risco (ou oncogênico), quando apresenta associação com malignidades, ou de baixo risco (ou não oncogênico), quando relacionado a doenças benignas.¹ A relação entre infecções pelo HPV (especialmente dos tipos 16 e 18) e câncer anogenital já está bem estabelecida. Na última década, também já foram estabelecidas as relações entre HPV e carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeça e pescoço (CCECP), especialmente em pacientes mais jovens não portadores dos fatores de risco clássicos (tabaco e abuso de álcool).²

A incidência de CCECP vem aumentando em todo o mundo, inclusive no Brasil; e o papel da infecção pelo HPV em

sua carcinogênese pode explicar tal tendência.³ Uma meta-análise previamente publicada, realizada na década de 1990 com 4.680 amostras, reportou uma prevalência de 10% na mucosa normal, um percentual significativamente menor do que para leucoplasia (22,2%) e CCE oral (46,5%).⁴ No entanto, não existe evidência conclusiva em relação à prevalência de infecções orais ou faríngeas pelo HPV na população brasileira. Os estudos já publicados utilizam diversos métodos, seja na coleta das amostras, seja na detecção do HPV, o que eventualmente gera resultados discrepantes.⁵

Portanto, o objetivo do presente estudo foi determinar o percentual de infecção pelo HPV na população brasileira, com base em uma revisão sistemática de artigos publicados.

Método

Ética

O presente estudo não foi submetido ao Conselho de Ética das instituições envolvidas por ser uma revisão sistemática, exclusivamente com artigos publicados.

Estratégia de busca e critérios de inclusão

Dois autores realizaram buscas nos seguintes bancos de dados eletrônicos: Medline, The Cochrane Library, Embase, Lilacs (*Latin American and Caribbean Health Sciences*) e Scielo.

A busca levou em conta artigos publicados até dezembro de 2014 em português, espanhol e inglês. Utilizamos uma ampla estratégia de busca para evitar vieses de publicação e para avaliar estudos voltados apenas para infecções orais e/ou orofaríngeas pelo HPV na população brasileira.

Foram empregados os seguintes títulos e palavras-chave do *Medical Subject Heading*: “*human papillomavirus*” e “*Brazil*” e “*mouth*” OU “*human papillomavirus*” e “*Brazil*” e “*oropharynx*” (“papilomavírus humano” e “Brasil” e “boca” OU “papilomavírus humano” e “Brasil” e “orofaringe”). As listas de referências de artigos previamente obtidos também foram manualmente analisadas, para que outros estudos relevantes pudessem ser identificados para inclusão na presente pesquisa.

Critérios de exclusão

Artigos não redigidos em português, espanhol ou inglês, ou para os quais não foi possível recuperar o texto integral, foram excluídos da busca. Também foram excluídos aqueles artigos que não continham dados, ou com dados insuficientes com relação à identificação do HPV. Artigos oriundos de uma mesma instituição e realizados pelo mesmo grupo de autores foram avaliados para superposição de intervalos de tempo dos estudos; no caso de haver repetição de informações, os dados duplicados foram excluídos, sendo analisados os dados provenientes do conjunto mais completo de achados. Outros critérios de exclusão foram: artigos com inclusão de pacientes com teste positivo apenas para HPV oral ou orofaríngeo; artigos baseados em população pediátrica, animais ou linhagens celulares; artigos de revisão, relatos de casos ou estudos de séries de casos; presença de HPV em outras localizações que não a boca e/ou orofaringe; artigos que não tiveram HPV como objeto de estudo; estudos com populações não brasileiras; ou estudos multicêntricos que impossibilitaram a identificação do HPV na população brasileira.

Extração de dados

Todos os dados foram extraídos por dois autores independentes; para tanto, foi utilizado um formulário de registro de dados criado para essa finalidade, com inclusão de: cidade e estado, características da população, datas de obtenção da amostra, tipo de material coletado (inclusão em parafina, tecido fresco e/ou coleta por raspado da mucosa) e sublocalização (boca e/ou orofaringe), idade, tabagismo, consumo de álcool, gênero, tecnologia utilizada para detecção do HPV (reação em cadeia de polimerase - RCP, hibridização *in situ* e/ou imuno-histoquímica - IHQ) e identificação do HPV, geral e específica (HPV16 e/ou HPV18). Qualquer discrepância porventura surgida foi resolvida por discussão e consenso entre os dois autores.

Análise dos dados

Inicialmente, para facilitação da análise, os artigos foram organizados nos seguintes grupos: (1) infecção oral ou orofaríngea pelo HPV em pacientes saudáveis; (2) infecção oral ou orofaríngea pelo HPV em pacientes com lesões benignas ou pré-malignas; (3) infecções na cavidade oral pelo HPV e/ou carcinoma de células escamosas (CCE) de orofaringe; (4) infecção oral ou orofaríngea pelo HPV em que pacientes ou seus parceiros apresentavam infecções genitais pelo HPV; (5) infecção oral ou orofaríngea pelo HPV em pacientes imunodeficientes.

Para a análise estatística, os dados sobre o HPV foram categorizados nos seguintes grupos: pacientes saudáveis, pacientes imunodeficientes, pacientes de alto risco (com infecções genitais pelo HPV ou parceiros infectados), pacientes com lesões benignas, pacientes com lesões pré-malignas (displasia, leucoplasia ou eritroplasia) e pacientes com carcinoma de células escamosas (CCE de cavidade oral ou orofaringe). Utilizamos o programa Microsoft Excel (Microsoft Corp.®, Redmond, WA) para a tabulação dos dados e cálculos da média ponderada, frequência e intervalo de confiança de 95% (IC95). O programa SPSS® versão 17.0 (SPSS® Inc.; Illinois, EUA) para regressões logísticas foi usado com o objetivo de avaliar o risco de infecção pelo HPV em cada grupo, com cálculo das *odds ratios* (OR) e dos ICs 95%. Em todas essas análises, a probabilidade da ocorrência de um erro α ou do tipo I foi considerada como inferior a 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Com o uso da estratégia estabelecida para a busca e aplicação dos critérios de inclusão, identificamos 84 resumos (fig. 1). O número de artigos excluídos foi: estudos com sublocalizações além da boca ou orofaringe (13), artigos sem estudo de HPV (7), estudos de populações pediátricas (5), estudos de casuística (4), dados inalcançáveis (4), amostras não humanas (3), relatos de casos ou séries de estudos de casos (3), artigos de revisão (2) e estudos de populações não brasileiras (1). Com base nesses critérios, 42 artigos⁵⁻⁴⁶ foram incluídos na revisão sistemática (tabela 1). Observou-se que

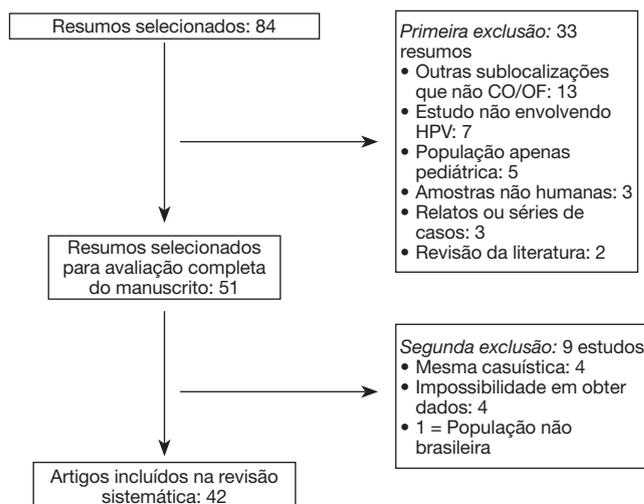


Figura 1 Fluxograma da seleção dos artigos.

Tabela 1 Dados demográficos de populações e amostras coletadas nos estudos incluídos na revisão

Artigo	Cidade, estado brasileiro	Características da população	Data da amostra	Material coletado	Sublocalização
Infecção oral/orofaríngea pelo HPV em pacientes saudáveis					
Sacramento (2006) ⁶	São José do Rio Preto, SP	50 pacientes saudáveis	2006	Tecido fresco	Orofaringe
Esquenazi (2010) ⁷	Rio de Janeiro, RJ	100 estudantes universitários saudáveis	2006-2007	Coleta com escova	Boca
Horewicz (2010) ⁸	Campinas, SP	104 pacientes com transtornos gengivais e mucosa saudável	2006-2009	Tecido incluído em parafina	Boca
Tristão (2012) ⁹	Araras, SP	125 pacientes saudáveis	2007-2012	Coleta com escova	Boca
Kreimer (2013) ¹⁰	São Paulo, SP	499 homens saudáveis	2007-2013	Coleta com escova	Boca
Cavenaghi (2013) ⁵	Votuporanga, SP	124 pacientes saudáveis	2011	Coleta com escova	Boca e orofaringe
Araujo (2014) ¹¹	Belém, PA	166 pacientes saudáveis	2014	Coleta com escova	Boca e orofaringe
Machado (2014) ¹²	Campo Grande, MS	514 homens saudáveis	2014	Coleta com escova	Boca
Infecção oral/orofaríngea pelo HPV em pacientes com lesões benignas ou pré-malignas					
Betiol (2012) ¹³	Araras, SP	16 pacientes saudáveis e 8 casos de leucoplaquia	2010-2012	Coleta com escova	Boca
Fonseca-Silva (2012) ¹⁴	Montes Claros, MG	24 amostras de mucosa normal e 48 lesões de displasia oral	Arquivo da instituição	Tecido incluído em parafina	Boca
Infecções na cavidade oral pelo HPV e/ou CCE de orofaringe					
<i>Estudos comparativos (pacientes saudáveis e pacientes com CCE)</i>					
Cortezzi (2004) ¹⁵	São José do Rio Preto e São Paulo, SP	16 CCE e 142 pacientes saudáveis	2004	Tecido fresco (com CCE) Coleta com escova (saudáveis)	Boca e orofaringe
Silva (2007) ¹⁶	São Paulo, SP	50 CCE e 10 voluntários saudáveis	2007	Tecido fresco	Boca
Mazon (2011) ¹⁷	Araraquara, SP	18 lesões benignas, 18 lesões pré-malignas e 19 CCE	Arquivo da instituição	Tecido incluído em parafina	Boca
<i>Estudos comparativos (lesões benignas vs. pacientes com CCE)</i>					
Soares (2002) ¹⁸	Araraquara, SP	20 casos de lesões orais benignas e 10 CCE	1992-1998	Tecido incluído em parafina	Boca
Soares (2003) ¹⁹	Araraquara, SP	30 lesões benignas e 27 CCE	Arquivo da instituição	Tecido incluído em parafina	Boca
Fregonesi (2003) ²⁰	Araraquara, SP	19 lesões benignas, 10 lesões pré-malignas e 17 CCE	Arquivo da instituição	Tecido incluído em parafina	Boca
Acay (2008) ²¹	São Paulo, SP	40 leucoplaquias e 10 CCE	Arquivo da instituição	Tecido incluído em parafina	Boca
Lira (2010) ²²	Ribeirão Preto-SP	16 lesões orais não malignas e 20 CCE <i>in situ</i> e 50 CCE	2009	Tecido incluído em parafina	Boca
Fregonezi (2012) ²³	Ribeirão Preto, SP	19 lesões orais benignas, 16 lesões orais pré-malignas e 17 CCE	1992-2005	Tecido incluído em parafina	Boca
<i>Estudos populacionais</i>					
Miguel (1998) ²⁴	São Paulo, SP	28 CCE	1995-1996	Tecido fresco	Boca e orofaringe
Soares (2007) ²⁵	Natal, RN	75 CCE	2000-2003	Tecido incluído em parafina	Boca
Oliveira (2008) ²⁶	Ribeirão Preto, SP	87 CCE	Arquivo da instituição	Tecido incluído em parafina	Boca
Simonato (2008) ²⁷	Araçatuba, SP	29 CCE	1991-2005	Tecido incluído em parafina	Boca

Tabela 1 Dados demográficos de populações e amostras coletadas nos estudos incluídos na revisão (cont.)

Artigo	Cidade, estado brasileiro	Características da população	Data da amostra	Material coletado	Sublocalização
Soares (2008) ²⁸	Natal, RN	33 CCE	1996-2004	Tecido incluído em parafina	Boca
Oliveira (2009) ²⁹	Natal, RN	88 CCE	1996-2004	Tecido incluído em parafina	Boca
Pereira (2011) ³⁰	Natal, RN	27 CCE	Arquivo da instituição	Tecido incluído em parafina	Boca
Spindula-Filho (2011) ³¹	Goiânia, GO	39 CCE e 8 carcinomas verrucosos	2010	Tecido incluído em parafina	Boca
Cordeiro-Silva (2012) ³²	Vitória, ES e Goiânia, GO	45 CCE	2012	Parafina e tecido fresco	Boca e orofaringe
Kaminagakura (2012) ³³	São Paulo, SP	114 CCE	1970-2006	Tecido incluído em parafina	Boca
Marques-Silva (2012) ³⁴	Montes Claros, MG	40 CCE	1996-2007	Tecido incluído em parafina	Boca e orofaringe
Cantarutti (2014) ³⁵	Brasília, DF	26 CCE	2005-2011	Tecido incluído em parafina	Boca e orofaringe
Lopez (2014) ³⁶	Goiânia, GO; Rio de Janeiro, RJ; São Paulo, SP; Ribeirão Preto, SP	222 CCE	1998-2008	Tecido incluído em parafina e Tecido fresco	Boca e orofaringe
Infecção oral/orofaríngea em pacientes com infecção genital pelo HPV					
<i>Estudos comparativos (pacientes saudáveis vs. pacientes com infecção genital pelo HPV)</i>					
Gonçalves (2006) ³⁷	Campinas, SP	70 mulheres com infecção genital pelo HPV e 70 mulheres saudáveis	2001-2002	Saliva	Boca
Marques (2013) ³⁸	Brasília, DF	43 mulheres com lesões NIC e 21 parceiros	2011	Coleta com escova	Boca e orofaringe
Ribeiro (2014) ³⁹	Recife, PE	31 casais: homens com CCE no pênis ou com lesões precursoras e seus parceiros	2006-2007	Coleta com escova	Boca
Vidotti (2014) ⁴⁰	São Luís, MA	105 mulheres com lesões genitais com suspeita clínica de infecção pelo HPV	2011-2012	Coleta com escova	Boca
<i>Estudos populacionais</i>					
Castro (2009) ⁴¹	Maceió, AL	30 mulheres com infecção genital pelo HPV	2005-2006	Coleta com escova	Boca
Xavier (2009) ⁴²	São Paulo, SP	30 homens com infecção anogenital pelo HPV	2009	Coleta com escova e tecido fresco	Boca
Peixoto (2011) ⁴³	Salvador, BA	100 mulheres com lesões genitais confirmadas para infecção pelo HPV	2011	Coleta com escova	Boca
Zonta (2012) ⁴⁴	São Paulo, SP	27 mulheres presidiárias com lesões pré-malignas ou malignas da cérvix uterina	2012	Coleta com escova	Boca
<i>Infecção oral/orofaríngea pelo HPV em pacientes imunodeficientes (todos os estudos comparativos com pacientes saudáveis)</i>					
Araújo (2011) ⁴⁵	Curitiba, PR	60 pacientes com anemia de Fanconi e também com anemia anaplásica grave e 16 controles saudáveis	2011	Coleta com escova	Boca
Lima (2014) ⁴⁶	São Paulo, SP	100 mulheres com HIV e 100 mulheres saudáveis	2013	Coleta com escova	Boca

a maioria dos estudos foi publicada na última década, com amostras da cavidade oral.

O Brasil é uma grande nação, com uma população de aproximadamente 200 milhões de habitantes. Os artigos estudados foram provenientes de todo o país, com concentrações nas capitais dos estados e nas regiões mais desenvolvidas (p. ex., Região Sudeste, sobretudo o estado de São Paulo, fonte de 61,9% dos estudos), conforme ilustra a figura 2.

Dados demográficos

Oito artigos (19%) avaliaram infecção oral ou orofaríngea pelo HPV em pacientes saudáveis, dois (4,8%) analisaram exclusivamente situações de HPV de pacientes com lesões orais benignas ou pré-malignas, 22 (52,4%) analisaram pacientes com CCE (estudos comparativos ou populacionais), oito (19%) estudaram especificamente infecções orais ou

orofaríngeas pelo HPV em pacientes com infecções ou lesões genitais pelo HPV ou com parceiros infectados, e dois manuscritos (4,8%) estudaram pacientes imunodeficientes (com anemia de Fanconi e HIV).

Trinta e quatro artigos (80,9%) continham dados demográficos que estão listados na tabela 2. Foi possível observar que a média ponderada para idade foi mais alta no grupo com CCE (59 anos), comparativamente aos demais grupos (30-36 anos). Da mesma forma, o uso de tabaco e o consumo de álcool eram elevados nesses pacientes.

Status oral/orofaríngeo de papilomavírus humano

Os 42 artigos abrangiam 4.066 pacientes recrutados. Observamos que infecções orais ou orofaríngeas pelo HPV foram identificadas em 738 pacientes (18,2%; IC95 17,6-18,8), variando entre 0,0-91,9%. A identificação do HPV foi realizada

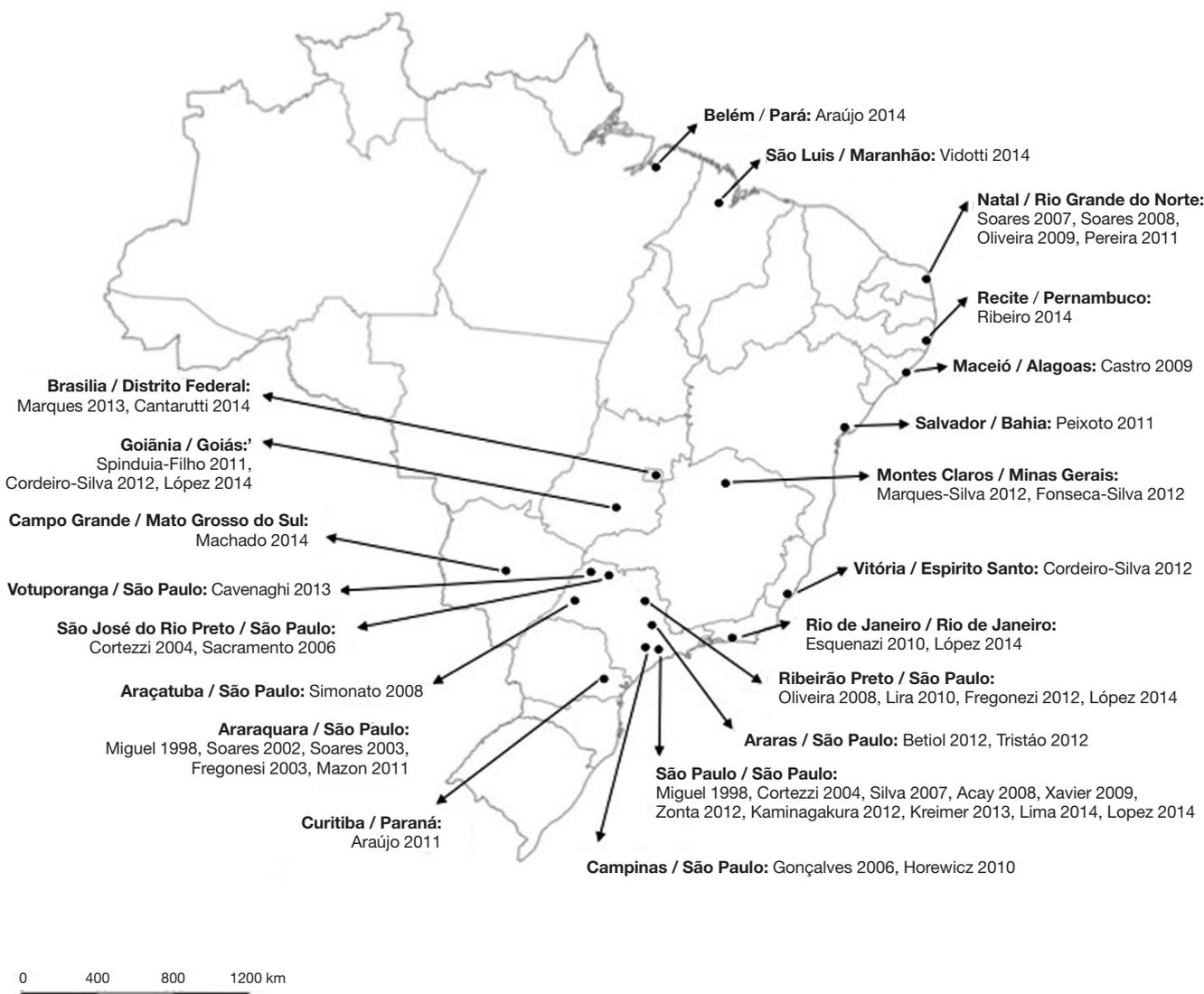


Figura 2 Distribuição dos artigos segundo cidades e estados brasileiros.

Tabela 2 Características clínicas de pacientes dos estudos incluídos (quando obtidos de artigo original)

Artigo	Idade	Tabagismo	Álcool	Homens/ mulheres
Infecção oral/orofaríngea pelo HPV em pacientes saudáveis				
Sacramento (2006) ⁶	Média de 25 anos	14,3%	71,4%	21/29
Esquenazi (2010) ⁷	Média de 23 anos	3,0%	3,0%	40/60
Horewicz (2010) ⁸	Média de 38 anos	3,8%	-	28/76
Tristão (2012) ⁹	Predominantemente entre 18-21 anos	-	-	37/88
Kreimer (2013) ¹⁰	47% com menos de 30 anos 83% com menos de 44 anos	40,0%	74,0%	499/0
Cavenaghi (2013) ⁵	Média de 51 anos	75,0%	37,1%	77/47
Araujo (2014) ¹¹	Média de 36 anos	6,6%	23,5%	63/103
Machado (2014) ¹²	Média de 23 anos	-	-	0/514
Média ponderada	30 anos	318/1043 (30,5%)	493/939 (52,5%)	-
Infecção oral/orofaríngea pelo HPV em pacientes com lesões benignas ou pré-malignas				
Fonseca-Silva (2012) ¹⁴	Médias: 32 anos (controle); 54 anos (displasia)	56,9%	61,1%	39/33
Infecções na cavidade oral pelo HPV e/ou CCE de orofaringe				
<i>Estudos comparativos (pacientes saudáveis vs. pacientes com CCE)</i>				
Cortezzi (2004) ¹⁵	Média de 61 anos	-	-	106/52
Silva (2007) ¹⁶	Acima dos 40 anos	100,0%	-	-
<i>Estudos comparativos (lesões benignas vs. pacientes com CCE)</i>				
Lira (2010) ²²	Média de 57 anos	80,2%	66,3%	71/15
<i>Estudos populacionais</i>				
Miguel (1998) ²⁴	Média de 61 anos	90,5%	-	42/3
Soares (2007) ²⁵	Média de 65 anos	-	-	49/26
Oliveira 2008 ²⁶	Média de 59 anos	81,6%	-	73/14
Simonato (2008) ²⁷	79,3% com menos de 60 anos	89,7%	62,1%	27/2
Soares (2008) ²⁸	Média de 65 anos	-	-	-
Oliveira (2009) ²⁹	59% acima dos 60 anos	-	-	57/31
Pereira (2011) ³⁰	Média de 63 anos	-	-	19/8
Spindula-Filho (2011) ³¹	55,3% acima dos 65 anos	72,3%	61,7%	34/13
Cordeiro-Silva (2012) ³²	44,5% acima dos 58 anos	80,0%	68,9%	35/10
Kaminagakura (2012) ³³	Média de 51 anos	84,0%	62,0%	81/33
Marques-Silva (2012) ³⁴	33,3% com menos de 45 anos	96,0%	93,3%	34/6
Cantarutti (2014) ³⁵	Média de 56 anos	92,0%	65,0%	16/10
Lopez (2014) ³⁶	45% com menos de 55 anos	93,7%	95,6%	-
Média ponderada	59 anos	703/801 (87,8%)	458/609 (75,2%)	-
Infecção oral/orofaríngea em pacientes com infecção genital pelo HPV				
<i>Estudos comparativos (pacientes saudáveis vs. pacientes com infecção genital pelo HPV)</i>				
Gonçalves (2006) ³⁷	Média de 30 anos	29,3%	-	0/140
Marques (2013) ³⁸	Média de 45 anos	-	-	21/43
Ribeiro (2014) ³⁹	Média de 32 anos	27,4%	-	31/31
Vidotti (2014) ⁴⁰	41,9% com menos de 30 anos	7,6%	33,3%	0/105
<i>Estudos populacionais</i>				
Castro (2009) ⁴¹	Média de 28 anos	30,0%	0,0%	0/30
Xavier (2009) ⁴²	Média de 29 anos	-	-	30/0
Peixoto (2011) ⁴³	Média de 30 anos	15,0%	88,1%	0/100
Zonta (2012) ⁴⁴	74,1% com menos de 35 anos	66,7%	-	0/27
Média ponderada	32 anos	90/437 (20,6%)	123/235 (52,3%)	-
Infecção oral/orofaríngea pelo HPV em pacientes imunodeficientes (todos os estudos comparativos com pacientes saudáveis)				
Lima (2014) ⁴⁶	Média de 36 anos	31,0%	50,0%	0/200
Média ponderada	36 anos	62/200 (31,0%)	100/200 (50,0%)	-

Tabela 3 Situação de HPV em cada subgrupo

Artigo	Total	HPV+	HPV16	HPV18	HPV16/18
<i>Infecção oral/orofaríngea pelo HPV em pacientes saudáveis</i>					
Cortezzi (2004) ¹⁵	142	15 (10,6%)	13 (9,1%)	-	13 (9,1%)
Gonçalves (2006) ³⁷	70	3 (4,3%)	-	-	-
Sacramento (2006) ⁶	50	7 (14,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	2 (4,0%)
Silva (2007) ¹⁶	10	1 (10,0%)	-	-	-
Esquenazi (2010) ⁷	100	0 (0,0%)	-	-	-
Horewicz (2010) ⁸	104	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Araújo (2011) ⁴⁵	16	1 (6,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Betiol (2012) ¹³	16	3 (18,8%)	0 (0,0%)	3 (18,8%)	3 (18,8%)
Fonseca-Silva (2012) ¹⁴	24	7 (29,2%)	5 (20,8%)	2 (8,3%)	7 (29,2%)
Tristão (2012) ⁹	125	29 (23,2%)	-	-	-
Kreimer (2013) ¹⁰	499	10 (2,0%)	3 (0,6%)	0 (0,0%)	3 (0,6%)
Cavenaghi (2013) ⁵	124	3 (2,4%)	-	-	-
Araújo (2014) ¹¹	166	40 (24,1%)	0 (0,0%)	5 (3,0%)	5 (3,0%)
Lima (2014) ⁴⁶	100	2 (2,0%)	-	-	-
Machado (2014) ¹²	514	7 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Total	2060	128/2060 (6,2%) (IC95 5,7-6,7)	22/1551 (1,4%) (IC95 1,2-1,6)	11/1285 (0,9%) (IC95 0,8-1,0)	33/1551 (2,1%) (IC95 1,9-2,3)
<i>Infecção oral/orofaríngea pelo HPV em pacientes com lesões benignas</i>					
Soares (2003) ¹⁹	30	6 (20,0%)	-	-	2 (6,7%)
Fregonesi (2003) ²⁰	19	6 (31,6%)	-	-	4 (21,0%)
Lira (2010) ²²	16	16 (100,0%)	-	-	-
Mazon (2011) ¹⁷	18	6 (33,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Fregonezi (2012) ²³	18	11 (61,1%)	0 (0,0%)	7 (39,0%)	7 (39,0%)
Total	101	45/101 (44,6%) (IC95 43,7-45,4)	0/36 (0,0%) (IC95 NA)	7/36 (19,4%) (IC95 17,8-21,1)	13/85 (15,3%) (IC95 14,7-15,9)
<i>Infecção oral/orofaríngea pelo HPV em pacientes com lesões pré-malignas</i>					
Soares (2002) ¹⁸	20	2 (10,0%)	-	-	-
Fregonesi (2003) ²⁰	10	6 (60,0%)	-	-	4 (40,0%)
Acay (2008) ²¹	40	9 (22,5%)	-	-	5 (12,5%)
Mazon (2011) ¹⁷	18	4 (22,0%)	0 (0,0%)	4 (22,0%)	4 (22,0%)
Betiol (2012) ¹³	8	8 (100,0%)	0 (0,0%)	5 (62,5%)	5 (62,5%)
Fonseca-Silva (2012) ¹⁴	48	34 (70,8%)	31 (64,6%)	3 (6,2%)	34 (70,8%)
Fregonezi (2012) ²³	16	8 (50,0%)	0 (0,0%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)
Total	160	71/160 (44,4%) (IC95 42,7-46,1)	31/90 (34,4%) (IC95 31,2-37,7)	16/90 (17,8%) (IC95 17,6-38,6)	51/140 (36,4%) (IC95 34,4-38,6)
<i>Infecções na cavidade oral pelo HPV e/ou CCE de orofaringe</i>					
Miguel (1998) ²⁴	28	4 (14,3%)	-	-	-
Soares (2002) ¹⁸	10	0 (0,0%)	-	-	-
Soares (2003) ¹⁹	27	13 (48,1%)	-	-	10 (37,0%)
Fregonesi (2003) ²⁰	17	6 (35,3%)	-	-	5 (29,0%)
Cortezzi (2004) ¹⁵	16	4 (25,0%)	4 (25,0%)	-	-
Silva (2007) ¹⁶	50	37 (74,0%)	-	-	-
Soares (2007) ²⁵	75	18 (24,0%)	1 (1,3%)	14 (18,7%)	15 (20,0%)
Acay (2008) ²¹	10	3 (30,0%)	-	-	2 (20,0%)
Oliveira (2008) ²⁶	87	17 (19,5%)	4 (4,6%)	3 (3,4%)	7 (8,0%)
Simonato (2008) ²⁷	29	5 (17,2%)	-	-	-

Tabela 3 Situação de HPV em cada subgrupo (cont.)

Artigo	Total	HPV+	HPV16	HPV18	HPV16/18
Soares (2008) ²⁸	33	11 (33,3%)	2 (6,1%)	9 (27,3%)	11 (33,3%)
Oliveira 2009 ²⁹	88	26 (29,5%)	1 (3,8%)	21 (80,8%)	22 (25,0%)
Lira (2010) ²²	70	63 (90,0%)	11 (13,9%)	17 (21,5%)	28 (40,0%)
Mazon (2011) ¹⁷	19	11 (58,0%)	1 (5,3%)	10 (53,0%)	11 (58,0%)
Pereira (2011) ³⁰	27	9 (33,3%)	1 (3,7%)	9 (33,3%)	9 (33,3%)
Spindula-Filho (2011) ³¹	47	0 (0,0%)	-	-	-
Cordeiro-Silva (2012) ³²	45	3 (6,0%)	-	-	-
Fregonezi (2012) ²³	17	5 (29,4%)	0 (0,0%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)
Kaminagakura (2012) ³³	114	22 (19,2%)	22 (19,2%)	-	22 (19,2%)
Marques-Silva (2012) ³⁴	40	30 (75,0%)	10 (25,0%)	23 (57,5%)	30 (75,0%)
Cantarutti (2014) ³⁵	26	0 (0,0%)	-	-	-
Lopez (2014) ³⁶	222	14 (6,3%)	8 (3,6%)	-	8 (3,6%)
Total	1097	301/1097 (27,4%)	65/808 (8,0%)	108/456 (23,7%)	182/846 (21,5%)
		(IC95 26,6-28,3)	(IC95 7,6-8,5)	(IC95 23,0-24,4)	(IC95 20,9-22,1)
<i>Infeção oral/orofaríngea pelo HPV em pacientes com lesões genitais, infecção pelo HPV ou parceiros dessa população</i>					
Gonçalves (2006) ³⁷	70	26 (37,1%)	-	-	-
Castro (2009) ⁴¹	30	0 (0,0%)	-	-	-
Xavier (2009) ⁴²	30	1 (3,3%)	-	-	-
Peixoto (2011) ⁴³	100	81 (81,0%)	-	-	-
Zonta (2012) ⁴⁴	27	23 (85,2%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)	3 (11,1%)
Marques (2013) ³⁸	64	2 (3,1%)	-	-	-
Ribeiro (2014) ³⁹	62	30 (48,4%)	-	-	-
Vidotti (2014) ⁴⁰	105	25 (23,8%)	-	-	-
Total	488	188/488 (38,5%)	2/23 (7,4%)	1/23 (3,7%)	3/23 (11,1%)
		(IC95 36,2-40,9)	(IC95 NA)	(IC95 NA)	(IC95 NA)
<i>Infeção oral/orofaríngea pelo HPV em pacientes imunodeficientes</i>					
Araújo (2011) ⁴⁵	60	20 (33,3%)	8 (13,3%)	2 (3,3%)	10 (16,7%)
Lima (2014) ⁴⁶	100	11 (11,0%)	-	-	-
Total	160	31/160 (19,4%)	8/60 (13,3%)	2/60 (3,3%)	10/60 (16,7%)
		(IC95 18,4-20,4)	(IC95 NA)	(IC95 NA)	(IC95 NA)

com o uso de RCP em 90,5% dos estudos e por hibridização *in situ* nos demais.

A tabela 3 lista a prevalência geral para HPV e também para HPV 16, HPV 18 e HPV 16/18. Observamos que os percentuais mais altos de infecção pelo HPV ocorreram em pacientes com lesões orais e em indivíduos pertencentes a grupos de alto risco (pacientes com lesões genitais ou parceiros infectados). Também foi possível notar que a população saudável apresentava um percentual muito baixo de infecção pelo HPV (6,2%; IC95 5,-6,7).

Estimamos o risco de infecção pelo HPV para cada subgrupo (tabela 4). Ficou evidente que, quando comparado à população saudável, o risco de infecção pelo HPV era aproximadamente 1,5-9,0 vezes maior, sobretudo em pacientes com imunodeficiência, com lesões orais e com CCE. Os percentuais dos tipos oncogênicos mais conheci-

dos (HPV 16 e/ou 18) também mostram esse risco aumentado.

Discussão

O presente estudo resumiu, pela primeira vez, a prevalência de infecções orais e orofaríngeas na população brasileira. Realizamos essa revisão sistemática com base em uma grande série de achados de HPV oral e orofaríngeo em diferentes populações, e os dados obtidos foram estratificados em grupos de pacientes, com o intuito de obter informações clinicamente relevantes para tratamento específico de cada grupo considerado. No entanto, alguns pontos merecem discussão.

Tabela 4 Risco de infecção pelo HPV em cada subgrupo

Grupo	OR (IC95)	p ^a
<i>Qualquer infecção pelo HPV</i>		
Pacientes saudáveis	Referência	-
Pacientes imunodeficientes	5,797 (3,696-9,091)	< 0,0001
Grupo de risco	3,888 (3,369-4,487)	< 0,0001
Lesões benignas	2,686 (2,312-3,121)	< 0,0001
Lesões pré-malignas	2,094 (1,904-2,304)	< 0,0001
CCE oral ou orofaríngeo	3,097 (2,700-3,553)	< 0,0001
<i>Infecção pelo HPV 16</i>		
Pacientes saudáveis	Referência	-
Pacientes imunodeficientes	9,400 (4,021-21,977)	< 0,0001
Grupo de risco	2,476 (1,167-5,255)	0,018
Lesões benignas	N/C	-
Lesões pré-malignas	2,467 (2,121-2,870)	< 0,0001
CCE oral ou orofaríngeo	1,725 (1,180-1,522)	0,005
<i>Infecção pelo HPV 18</i>		
Pacientes saudáveis	Referência	-
Pacientes imunodeficientes	3,894 (0,844-17,960)	0,081
Grupo de risco	2,254 (0,793-6,402)	0,127
Lesões benignas	3,044 (2,169-4,271)	< 0,0001
Lesões pré-malignas	2,242 (1,839-2,740)	< 0,0001
CCE oral ou orofaríngeo	2,051 (1,807-2,327)	< 0,0001
<i>Infecção pelo HPV 16/18</i>		
Pacientes saudáveis	Referência	-
Pacientes imunodeficientes	7,833 (3,689-16,633)	< 0,0001
Grupo de risco	2,476 (1,324-4,629)	0,005
Lesões benignas	2,040 (1,624-2,562)	< 0,0001
Lesões pré-malignas	2,278 (2,017-2,573)	< 0,0001
CCE oral ou orofaríngeo	1,477 (1,043-2,092)	0,028

N/C, não calculado, por não existir caso válido para análise.

^a Regressão logística.

Infecção oral/orofaríngea pelo papilomavírus humano

Estima-se que a prevalência de HPV oral se situe na faixa de 2,4-7,5% entre jovens adultos nos Estados Unidos.⁴⁷ Um estudo recentemente publicado⁴⁸ investigou a prevalência de infecções pelo HPV na população geral norte-americana (5.579 homens e mulheres com idades entre 14-69 anos) em 2009 e 2010. A prevalência geral de infecções pelo HPV para qualquer tipo desse vírus foi de 6,9% (IC95 5,7-8,3%), a prevalência de tipos de HPV de alto risco foi de 3,7% (IC95 3,0-4,6%) e a prevalência de HPV16 foi de 1,0% (IC95 0,7-1,3%). O presente estudo identificou um percentual de 6,2% para qualquer infecção pelo HPV e de 1,4% para infecção pelo HPV16 entre 2.060 pacientes saudáveis - percentual similar ao de grandes séries em nível mundial.

Considerando os demais grupos analisados na presente pesquisa, outros estudos também identificaram maior prevalência de infecção oral pelo HPV. Um estudo realizado em

Zagreb, Croácia, verificou um percentual de 17,7% para a positividade de HPV em lesões orais, com presença significativamente mais alta em lesões mucosas proliferativas (18,6%). Os tipos de HPV de alto risco foram predominantemente observados em doenças orais potencialmente malignas (HPV16 em 4,3%), com um percentual de 15,5% para qualquer infecção pelo HPV.⁴⁹ Uma meta-análise realizada com espécimes de displasia obtidos da cavidade oral e orofaríngea identificou uma prevalência global de 24,5% (IC95 16,4-36,7%) HPV16/18.⁵⁰ Outro estudo encontrou uma prevalência de 6,9% para a infecção oral pelo HPV em pacientes com HIV.⁵¹ São escassos os estudos abordando essa relação em outros pacientes imunodeficientes. Em nível mundial, foram detectadas infecções orais pelo HPV em 10,2-75% dos pacientes com lesões genitais pelo HPV, ou em parceiros infectados.^{52,53}

DNA genômico de HPV oncogênico, sobretudo do tipo 16, foi detectado em aproximadamente 25% de casos de CCECP em

todo o mundo.⁵⁴ Em uma meta-análise em grande escala, Kreimer et al.⁵⁵ identificaram uma prevalência global de HPV de 25,9% em casos de CCECP (23,5% para CCE de cavidade oral e 35,6% para CCE de orofaringe). Em um estudo multicêntrico francês recentemente publicado, St. Guily et al.⁵⁶ relataram uma prevalência global de 46,5% para CCE de orofaringe e de 10,5% para CCE de cavidade oral. A presente revisão estabeleceu um percentual similar de 27,4% para infecções pelo HPV em pacientes com CCE de cavidade oral ou orofaringe e de 8,0% para infecção especificamente pelo HPV16. Quanto à infecção pelo HPV18, observamos em nossa revisão um percentual de 23,7% entre pacientes com CCE - possivelmente, o primeiro relato nesse campo com uma grande amostra. Entretanto, outra série⁵⁵ obteve um resultado inesperado, de extrema raridade de HPV18 na orofaringe, o que foi confirmado por outros estudos de grande porte; e os autores discutiram como esse era um fato de difícil explicação.

O'Rorke et al.⁵⁷ realizaram uma meta-análise com 42 artigos, na qual foi estudado o percentual de sobrevida de pacientes com CCECP. Esses autores concluíram que pacientes com CCECP positivo para HPV tiveram uma sobrevida global 54% melhor, em comparação com pacientes negativos para esse vírus (razão de risco [RR] 0,46, IC95 0,37-0,57), e que tanto a sobrevida livre de progressão como a sobrevida livre da doença melhoraram significativamente em pacientes com CCECP positivo para HPV. Esse não foi um objetivo da presente revisão, mas ele demonstra a relevância e a atualidade do estudo desse tema.

Dados demográficos

É mais provável que pacientes com CCECPs relacionados ao HPV exibam o seguinte perfil demográfico: gênero masculino, raça branca, não fumantes, não consumidores de bebida alcoólica, mais jovens e com situação socioeconômica mais privilegiada.⁵⁷⁻⁶⁰ Mudanças no comportamento sexual, por exemplo, maior número de parceiros sexuais na vida, aumento nas práticas de sexo oral, contato com parceiros do mesmo sexo e iniciação sexual mais precoce são fatores que, sem exceção, foram implicados em casos de CCECPs relacionados ao HPV.^{57,61} Muitos dos estudos incluídos nesta revisão não apresentavam achados por covariantes potencialmente importantes (idade, gênero, tabagismo, consumo de álcool etc.), conforme foi observado em outros estudos.^{55,62} Ademais, apenas oito estudos (38,1%) recorreram a um grupo de controle livre de câncer, o que apresenta dificuldades e que, em alguns casos, provoca uma sobrestimativa da *odds ratio* para risco de infecção pelo HPV entre grupos com CCECP. A mesma tendência foi observada por Herrero et al.⁶²

As variações na prevalência de HPV oral entre diferentes estudos podem se dever a diferenças entre estudos populacionais, na coleta de amostras e nos métodos de testes e, possivelmente, nos intervalos de tempo objeto do estudo.⁴⁷

Análise das amostras

Diante da inexistência de uma técnica padronizada para detecção, variações consideráveis na prevalência de infecções

pelo HPV têm sido registradas na literatura.⁵⁴ Tal situação não foi observada na presente revisão, porque a grande maioria dos estudos utilizou *primers* GP 5+/6+ ou MY09/11 na reação em cadeia de polimerase (RCP), ou hibridização *in situ* específica para tipagem do HPV.

Distribuição geográfica

A prevalência de HPV foi avaliada em um estudo com 1.688 homens saudáveis (idade mediana: 31 anos) nos Estados Unidos, México e Brasil. A prevalência de todos os tipos de HPV foi de 4,0% (IC95 3,1-5,0%).¹⁰ O HPV de alto risco com maior prevalência foi o tipo HPV16 em todos os três países supracitados; contudo, HPV55 foi mais comum no México, em comparação com os Estados Unidos ou Brasil. A heterogeneidade geográfica pode ser explicada em parte por diferenças regionais na distribuição dos fatores de risco, além da infecção pelo HPV em pacientes com CCECP.⁵⁵

O estudo de Gillison et al.⁴⁸ estimou um percentual de infecção pelo HPV de 6,9% na população geral dos Estados Unidos em uma amostra obtida em 2009 e 2010. Esse percentual foi ligeiramente mais alto do que o observado em uma revisão sistemática que considerou dados de 1997 até 2009 (4,5%; IC95 3,9-5,1).⁶³

Esses resultados sugerem que a prevalência de HPV pode variar, dependendo de características de populações distintas e do intervalo de tempo estudado, o que pode explicar a ampla faixa de prevalência de HPV entre os diferentes estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Limitações

Há algumas limitações neste estudo que devem ser explicitadas. A mais importante se situa na coleta de dados. Considerando que o presente artigo se trata de uma revisão sistemática de artigos publicados, não foi possível obter alguns dados, especialmente relacionados aos aspectos demográficos. Além disso, como pode se observar na figura 2, não houve inclusão de toda a população brasileira, pela ausência de estudos em algumas regiões. Outro ponto importante é que, devido ao uso de dados agregados de pacientes, é possível que tenha ocorrido heterogeneidade nesses estudos, além de inconsistências nos conjuntos de dados, desconhecidas por causa da sumarização dos dados. Ademais, em sua maioria, os estudos eram de pequenas proporções, com amostras de não probabilidade, sendo difícil diferenciar estudos que recrutaram pacientes consecutivos vs. estudos que lançaram mão de critérios alternativos de inclusão, como, por exemplo, o arquivo, nas instituições, de tecidos incluídos em parafina. Apesar disso, essas amostras de não probabilidade não representavam a população brasileira como um todo; entretanto, o presente estudo é o primeiro a consolidar dados brasileiros de infecção oral e orofaríngea pelo HPV. Aparentemente, a prevalência de HPV era inversamente proporcional ao tamanho da amostra em estudo, e a má qualidade de alguns dos espécimes de câncer também pode ter afetado as estimativas de prevalência. Todos esses aspectos também foram mencionados como limitações em outras séries de revisão sistemática.⁵⁵

Conclusão

Em resumo, a população brasileira saudável exibe percentual muito baixo de infecção pelo HPV. Outros grupos, como, por exemplo, pacientes em risco ou seus parceiros, imunodeficientes, com lesões orais e, em especial, com CCE da cavidade oral ou orofaringe, apresentam alto risco para infecção pelo HPV. Tendo em vista a variação observada nos dados agregados dos pacientes, há a necessidade da realização de um estudo em grande escala, que leve em conta todo o país e que avalie uma população mais diversificada, para que os achados da presente revisão sejam definitivamente confirmados.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Sanders AE, Slade GD, Patton LL. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the U.S. adult population. *Oral Dis*. 2012;18:430-41.
- Matos LL, Manfro G, Santos RV, Stabenow E, Mello ES, Alves VA, et al. Tumor thickness as a predictive factor of lymph node metastasis and disease recurrence in T1N0 and T2N0 squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;118:209-17.
- Pinto FR, de Matos LL, Palermo FC, Kulcsar MA, Cavalheiro BG, de Mello ES, et al. Tumor thickness as an independent risk factor of early recurrence in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:1747-54.
- Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;91:622-35.
- Cavenaghi VB, Ghosn EJ, Cruz N, Rossi LM, da Silva L, Costa HO, et al. Determination of HPV prevalence in oral/oropharyngeal mucosa samples in a rural district of Sao Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79:599-602.
- Sacramento PR, Babeto E, Colombo J, Cabral Ruback MJ, Bonilha JL, Fernandes AM, et al. The prevalence of human papillomavirus in the oropharynx in healthy individuals in a Brazilian population. *J Med Virol*. 2006;78:614-8.
- Esquenazi D, Bussoloti Filho I, Carvalho Mda G, Barros FS. The frequency of human papillomavirus findings in normal oral mucosa of healthy people by PCR. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76:78-84.
- Horewicz VV, Feres M, Rapp GE, Yasuda V, Cury PR. Human papillomavirus-16 prevalence in gingival tissue and its association with periodontal destruction: a case-control study. *J Periodontol*. 2010;81:562-8.
- Tristao W, Ribeiro RM, Oliveira CA, Betiol JC, Bettini Jde S. Epidemiological study of HPV in oral mucosa through PCR. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78:66-70.
- Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, Papenfuss MR, Abrahamsen M, et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *Lancet*. 2013;382:877-87.
- Araujo MV, Pinheiro HH, Pinheiro J de J, Quaresma JA, Fuzii HT, Medeiros RC. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Belem, Para State, Brazil, in the oral cavity of individuals without clinically diagnosable injuries. *Cad Saude Publica*. 2014;30:1115-9.
- Machado AP, Gatto de Almeida F, Bonin CM, Martins Prata TT, Sobrinho Avilla L, Junqueira Padovani CT, et al. Presence of highly oncogenic human papillomavirus in the oral mucosa of asymptomatic men. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:266-70.
- Betiol JC, Kignel S, Tristao W, Arruda AC, Santos SK, Barbieri R, et al. HPV 18 prevalence in oral mucosa diagnosed with verrucous leukoplakia: cytological and molecular analysis. *J Clin Pathol*. 2012;65:769-70.
- Fonseca-Silva T, Farias LC, Cardoso CM, Souza LR, Carvalho Fraga CA, Oliveira MV, et al. Analysis of p16(CDKN2A) methylation and HPV-16 infection in oral mucosal dysplasia. *Pathobiology*. 2012;79:94-100.
- Cortezzi SS, Provazzi PJ, Sobrinho JS, Mann-Prado JC, Reis PM, de Freitas SE, et al. Analysis of human papillomavirus prevalence and TP53 polymorphism in head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004;150:44-9.
- Silva CE, da Silva ID, Cerri A, Weckx LL. Prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104:497-500.
- Mazon RC, Rovigatti Gerbelli T, Benatti Neto C, de Oliveira MR, Antonio Donadi E, Guimaraes Goncalves MA, et al. Abnormal cell-cycle expression of the proteins p27, mdm2 and cathepsin B in oral squamous-cell carcinoma infected with human papillomavirus. *Acta Histochem*. 2011;113:109-16.
- Soares CP, Malavazi I, dos Reis RI, Neves KA, Zuanon JA, Benatti Neto C, et al. Presence of human papillomavirus in malignant oral lesions. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35:439-44.
- Soares CP, Benatti Neto C, Fregonezi PA, Teresa DB, Santos RT, Longatto Filho A, et al. Computer-assisted analysis of p53 and PCNA expression in oral lesions infected with human papillomavirus. *Anal Quant Cytol Histol*. 2003;25:19-24.
- Fregonesi PA, Teresa DB, Duarte RA, Neto CB, de Oliveira MR, Soares CP. p16(INK4A) immunohistochemical overexpression in premalignant and malignant oral lesions infected with human papillomavirus. *J Histochem Cytochem*. 2003;51:1291-7.
- Acay R, Rezende N, Fontes A, Aburad A, Nunes F, Sousa S. Human papillomavirus as a risk factor in oral carcinogenesis: a study using *in situ* hybridization with signal amplification. *Oral Microbiol Immunol*. 2008;23:271-4.
- Lira RC, Miranda FA, Guimaraes MC, Simoes RT, Donadi EA, Soares CP, et al. BUBR1 expression in benign oral lesions and squamous cell carcinomas: correlation with human papillomavirus. *Oncol Rep*. 2010;23:1027-36.
- Fregonezi PA, Silva TG, Simoes RT, Moreau P, Carosella ED, Klay CP, et al. Expression of non classical molecule human leukocyte antigen-G in oral lesions. *Am J Otolaryngol*. 2012;33:193-8.
- Miguel RE, Villa LL, Cordeiro AC, Prado JC, Sobrinho JS, Kowalski LP. Low prevalence of human papillomavirus in a geographic region with a high incidence of head and neck cancer. *Am J Surg*. 1998;176:428-9.
- Soares RC, Oliveira MC, Souza LB, Costa AL, Medeiros SR, Pinto LP. Human papillomavirus in oral squamous cells carcinoma in a population of 75 Brazilian patients. *Am J Otolaryngol*. 2007;28:397-400.
- Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Ramalho LN, Simoes AL, Zucoloto S. HPV infection in Brazilian oral squamous cell carcinoma patients and its correlation with clinicopathological outcomes. *Mol Med Rep*. 2008;1:123-9.
- Simonato LE, Garcia JF, Sundefeld ML, Mattar NJ, Veronese LA, Miyahara GI. Detection of HPV in mouth floor squamous cell

- carcinoma and its correlation with clinicopathologic variables, risk factors and survival. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:593-8.
28. Soares RC, Oliveira MC, de Souza LB, Costa Ade L, Pinto LP. Detection of HPV DNA and immunohistochemical expression of cell cycle proteins in oral carcinoma in a population of Brazilian patients. *J Appl Oral Sci.* 2008;16:340-4.
 29. Oliveira MC, Soares RC, Pinto LP, Souza LB, Medeiros SR, Costa A de L. High-risk human papillomavirus (HPV) is not associated with p53 and bcl-2 expression in oral squamous cell carcinomas. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36:450-6.
 30. Pereira KM, Soares RC, Oliveira MC, Pinto LP, Costa A de L. Immunohistochemical staining of Langerhans cells in HPV-positive and HPV-negative cases of oral squamous cells carcinoma. *J Appl Oral Sci.* 2011;19:378-83.
 31. Spindula-Filho JV, da Cruz AD, Oton-Leite AF, Batista AC, Leles CR, de Cassia Goncalves Alencar R, et al. Oral squamous cell carcinoma *versus* oral verrucous carcinoma: an approach to cellular proliferation and negative relation to human papillomavirus (HPV). *Tumour Biol.* 2011;32:409-16.
 32. Cordeiro-Silva MF, Stur E, Agostini LP, de Podesta JR, de Oliveira JC, Soares MS, et al. Promoter hypermethylation in primary squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a study of a Brazilian cohort. *Mol Biol Rep.* 2012;39:10111-9.
 33. Kaminagakura E, Villa LL, Andreoli MA, Sobrinho JS, Vartanian JG, Soares FA, et al. High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. *Int J Cancer.* 2012;130:1726-32.
 34. Marques-Silva L, Farias LC, Fraga CA, de Oliveira MV, Cardoso CM, Fonseca-Silva T, et al. HPV-16/18 detection does not affect the prognosis of head and neck squamous cell carcinoma in younger and older patients. *Oncol Lett.* 2012;3:945-9.
 35. Cantarutti AL, Fernandes LP, Saldanha MV, Marques AE, Vianna LM, de Melo NS, et al. Evaluation of immunohistochemical expression of p16 and presence of human papillomavirus in oral and oropharyngeal carcinoma. *J Craniofac Surg.* 2014;25:210-4.
 36. Lopez RV, Levi JE, Eluf-Neto J, Koifman RJ, Koifman S, Curado MP, et al. Human papillomavirus (HPV) 16 and the prognosis of head and neck cancer in a geographical region with a low prevalence of HPV infection. *Cancer Causes Control.* 2014;25:461-71.
 37. Goncalves AK, Giraldo P, Barros-Mazon S, Gondo ML, Amaral RL, Jacyntho C. Secretory immunoglobulin A in saliva of women with oral and genital HPV infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;124:227-31.
 38. Marques AE, Fernandes LP, Cantarutti AL, Oyama CN, Figueiredo PT, Guerra EN. Assessing oral brushing technique as a source to collect DNA and its use in detecting human papillomavirus. *Pathol Res Pract.* 2013;209:291-5.
 39. Ribeiro CMB, Ferrer I, Santos de Farias AB, Fonseca DD, Morais Silva IH, Monteiro Gueiros LA, et al. Oral and genital HPV genotypic concordance between sexual partners. *Clin Oral Investig.* 2014;18:261-8.
 40. Vidotti LR, Vidal FC, Monteiro SC, Nunes JD, Salgado JV, Brito LM, et al. Association between oral DNA-HPV and genital DNA-HPV. *J Oral Pathol Med.* 2014;43:289-92.
 41. Castro TM, Bussoloti Filho I, Nascimento VX, Xavier SD. HPV detection in the oral and genital mucosa of women with positive histopathological exam for genital HPV, by means of the PCR. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75:167-71.
 42. Xavier SD, Bussoloti Filho I, de Carvalho JM, Castro TM, Framil VM, Syrjanen KJ. Prevalence of human papillomavirus (HPV) DNA in oral mucosa of men with anogenital HPV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108:732-7.
 43. Peixoto AP, Campos GS, Queiroz LB, Sardi SI. Asymptomatic oral human papillomavirus (HPV) infection in women with a histopathologic diagnosis of genital HPV. *J Oral Sci.* 2011;53:451-9.
 44. Zonta MA, Monteiro J, Santos G Jr, Pignatari AC. Oral infection by the human papilloma virus in women with cervical lesions at a prison in Sao Paulo, Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78:66-72.
 45. Araujo MR, Rubira-Bullen IR, Santos CF, Dionisio TJ, Bonfim CM, De Marco L, et al. High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi's anemia patients. *Oral Dis.* 2011;17:572-6.
 46. Lima MD, Braz-Silva PH, Pereira SM, Riera C, Coelho AC, Gallotini M. Oral and cervical HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women attending a sexual health clinic in Sao Paulo, Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;126:33-6.
 47. Chung CH, Bagheri A, D'Souza G. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncol.* 2014;50:364-9.
 48. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA.* 2012;307:693-703.
 49. Mravak-Stipetic M, Sabol I, Kranjcic J, Knezevic M, Grce M. Human papillomavirus in the lesions of the oral mucosa according to topography. *PLoS ONE.* 2013;8:e69736.
 50. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, Merzianu M, Rigual N, Marshall J, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncol.* 2011;47:1048-54.
 51. Anaya-Saavedra G, Flores-Moreno B, Garcia-Carranca A, Irigoyen-Camacho E, Guido-Jimenez M, Ramirez-Amador V. HPV oral lesions in HIV-infected patients: the impact of long-term HAART. *J Oral Pathol Med.* 2013;42:443-9.
 52. Vogt SL, Gravitt PE, Martinson NA, Hoffmann J, D'Souza G. Concordant oral-genital HPV infection in South Africa couples: evidence for transmission. *Front Oncol.* 2013;3:303.
 53. Ragin C, Edwards R, Larkins-Pettigrew M, Taioli E, Eckstein S, Thurman N, et al. Oral HPV infection and sexuality: a cross-sectional study in women. *Int J Mol Sci.* 2011;12:3928-40.
 54. Melkane AE, Aupein A, Saulnier P, Lacroix L, Vielh P, Casiraghi O, et al. Human papillomavirus prevalence and prognostic implication in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Head Neck.* 2014;36:257-65.
 55. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:467-75.
 56. St Guily JL, Jacquard AC, Pretet JL, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France - the EDiTH VI study. *J Clin Virol.* 2011;51:100-4.
 57. O'Rourke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2012;48:1191-201.
 58. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:612-9.
 59. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:24-35.
 60. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:1944-56.
 61. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol.* 2010;39:166-81.

62. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772-83.
63. Kreimer AR, Bhatia RK, Messeguer AL, Gonzalez P, Herrero R, Giuliano AR. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2010;37:386-91.