

MANIFESTAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS AO PAPILOMAVÍRUS HUMANO ORAL MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Alexandra Graunke*

Priscila Graunke**

Clarice Saggin Sabadin***

RESUMO

Várias lesões patológicas causadas pelo Papilomavírus Humano (HPV) vêm sendo estudadas com maior intensidade desde a década de 80. Atualmente, mais de 200 tipos de HPV tem sido descritos. O presente estudo constitui-se de uma revisão da literatura sobre o HPV, abrangendo desde sua estrutura viral até as principais patologias que acometem a cavidade oral e seus tratamentos. As lesões presentes em cavidade oral possuem características clínicas bastante semelhantes, sendo necessária a análise histopatológica para confirmação diagnóstica. As principais lesões benignas associadas ao HPV em cavidade oral são: papiloma escamoso, condiloma acuminado, verruga vulgar e hiperplasia epitelial focal. As lesões malignas são o carcinoma de células escamosas (CCE) e o carcinoma verrucoso (CV). O tratamento do condiloma, papiloma e verruga pode ser clínico ou cirúrgico. Para o CV, a maioria dos pacientes é tratada cirurgicamente. A cirurgia é a primeira opção de tratamento do CCE, podendo ser associada à radioterapia e à quimioterapia. O papel do cirurgião dentista é imprescindível no diagnóstico e tratamento de doenças provocadas por HPV. Além disso, o mesmo deve atuar na prevenção dessas doenças, orientando constantemente os seus pacientes.

Palavras-chave: HPV. Infecções por papilomavirus. Mucosa oral.

ABSTRACT

Many pathological lesions caused by human papillomavirus (HPV) have been studied more intensively since the 1980s. Today, more than 200 types of HPV have been described. This study consists of a literature review about HPV, ranging from its viral structure to the main pathologies that affect the oral cavity and their treatment. The lesions present in the oral cavity have very similar clinical characteristics, demanding histopathological analysis to confirm the diagnosis. The main benign lesions associated with HPV in the oral cavity are squamous papilloma, condyloma acuminata, common wart and focal epithelial hyperplasia. The malignant tumors are squamous cell carcinoma and verrucous carcinoma. The treatment of lesions such as condyloma, papilloma and wart may be clinical or surgical. For verrucous carcinoma, the majority of patients is treated surgically. The surgery is the first CCE treatment option, which may be associated with radiotherapy and chemotherapy. The role of dental surgeon is essential in the diagnosis and treatment of diseases caused by HPV. In addition, it must act in the prevention of these diseases constantly guiding their patients.

Keywords: HPV. Papillomavirus Infections. Mouth mucosa.

* Acadêmica do curso de odontologia da Faculdade Meridional – IMED. E-mail: <ale.graunke@hotmail.com>

** Acadêmica do curso de odontologia da Faculdade Meridional – IMED. E-mail: <pri_graunke@hotmail.com>

*** Professora Me. do curso de odontologia da Faculdade Meridional – IMED. Email: <clarice.saggin@gmail.com>

Várias lesões patológicas causadas pelo Papilomavírus Humano (HPV) vêm sendo estudadas com maior intensidade desde a década de 80. Nesta época, com o rápido avanço das pesquisas, os HPVs dos tipos 16 e 18 foram identificados e relacionados com o câncer de colo de útero. Estes estudos possibilitaram, então, o conhecimento da resposta imunológica ao vírus e o desenvolvimento das primeiras vacinas (GALLOWAY, 2003; NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010).

Atualmente, mais de 200 tipos de HPV tem sido descritos e se distinguem entre si na sequência do DNA. Dentre os que acometem o ser humano, cerca de 100 tipos já foram descritos (VILLIERS et al., 2005; BERNARD, 2005; GALLOWAY, 2003; NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010).

O HPV é transmitido principalmente por via sexual através do contato direto com a pele ou mucosa infectada. Para muitos, o uso do preservativo é obtido como o melhor método de prevenção. Entretanto, as lesões, quando presentes, são contagiosas e nem sempre o uso do preservativo abrange toda a área infectada, não assegurando completa proteção (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010; VARGENS et al., 2013).

Guerra e Gouveia (2007), segundo Costa e Goldenberg (2013) evidenciam que a atividade sexual passou de um padrão tradicional – que associava a sexualidade à reprodução – para a liberdade sexual. Conseqüentemente, destacaram-se os métodos de prevenção de gravidez e o aumento de ocorrências das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST's). Neste contexto, o papiloma vírus deve ter atenção especial nas questões de saúde pública, uma vez que está relacionado a diversos fenótipos patológicos que acometem a segurança e saúde da sociedade.

Além da infecção cervical, o vírus do papiloma humano também pode acometer a mucosa oral. Os locais mais frequentemente comprometidos na cavidade oral são: lábios, palato, língua, gengiva, úvula, tonsilas e assoalho da boca, sendo este último um local com muita saliva, onde agentes cancerígenos, como o fumo e o álcool aí dissolvidos, permitem maior oportunidade para a ação deletéria viral. (TERAI et al., 1999; MARONE; GUSMÃO, 2000; CASTRO et al., 2009).

Na cavidade oral, 24 tipos (HPVs-1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 31, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72 e 73) são associados com lesões benignas e 12 tipos (HPVs-2, 3, 6, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 57) com lesões malignas.

Desses, HPV-6 e HPV-11 têm um baixo risco de associação com malignidade e são chamados de benignos ou de baixo risco, enquanto outros, como HPV-16 e HPV-18, são fortemente associados com malignidade e são chamados de malignos, oncogênicos ou de alto risco (SCULLY; PRIME; MAITLAND, 1985; TERAJ; TAKAGI, 2001; LEITE et al., 2008).

Nesse contexto, o presente estudo constitui-se de uma revisão da literatura sobre o HPV, abrangendo desde sua estrutura viral até as principais patologias que acometem a cavidade oral e seus respectivos tratamentos.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ESTRUTURA VIRAL E RELAÇÃO COM O TECIDO HOSPEDEIRO

O HPV pertence à família Papilomaviridae, apresentando um genoma de aproximadamente 8.000 pares de bases de DNA dupla fita e circular (VILLIERS et al., 2004; LETO et al., 2011). São vírus pequenos, tendo cerca de 55nm de diâmetro. São formados por um capsídeo que possui 72 capsômeros de estruturas icosaédricas, sem envelope lipoprotéico (CASTRO et al., 2006; DINIZ, 2009). A cadeia dupla de genoma de DNA é dividida em proteínas precoces (E), tardias (L) e regiões reguladoras (LCR). Após a penetração na célula, o genoma viral é transportado para o núcleo onde é traduzido e transcrito (OZBUN, 2002; ESQUENAZI et al., 2010).

Em infecções por vírus de alto risco, as proteínas virais E6 e E7, chamadas oncoproteínas, são muito ativas e interferem profundamente no ciclo celular. Isso resulta em uma divisão celular mais rápida do que em infecções por vírus de baixo risco, aumentando a probabilidade de ocorrer integração do DNA no genoma celular. Essa integração parece ser a causa da carcinogênese (BAKER et al., 1992; ESQUENAZI et al., 2010).

2.2 MEIOS DE TRANSMISSÃO PARA A MUCOSA ORAL

O contato sexual é o principal modo de transmissão do HPV (HAUNSEN; VILLIERS, 1994; ESQUENAZI et al., 2010). Admite-se que a transmissão para a mucosa oral possa ocorrer durante o parto normal, através da auto inoculação e por

meio da prática do sexo orogenital (FREDERICKS et al., 1993; HAUSEN, 1996; CASTRO, et al., 2009), que para muitos autores é a principal via de contágio do HPV para a mucosa oral (TOMINAGA et al., 1996; ESQUENAZI et al., 2010).

A infecção pelo HPV inicia-se quando o vírus entra nas células epiteliais basais (células-alvo do HPV) mediante um lento processo de endocitose, a partir da ligação a um receptor específico na superfície das células basais (FELLER et al., 2009; GANGULY; PARIHAR, 2009; FERRARO et al., 2011).

2.3 DIAGNÓSTICO DAS LESÕES ORAIS

As lesões presentes em cavidade oral, geradas pela infecção viral possuem características clínicas bastante semelhantes, sendo necessária a realização de análise histopatológica para confirmação diagnóstica (BOUDA et al., 2000). O diagnóstico da infecção por HPV na mucosa bucal é feito através do exame clínico, citologia esfoliativa, anatomopatológico, técnicas de hibridização (captura híbrida, Southern blot, etc.), Reação de Polimerase em Cadeia (PCR), Enzyme- Linked Immunosorbent Assay (ELISA), dentre outros exames (CASTRO; BUSSOLOTI, 2006; HOBBS et al., 2006; LETO et al., 2011; MONTENEGRO; VELOSO; CUNHA, 2014). Outro método que está sendo analisado para a realização do diagnóstico do HPV oral e orofaringe é a observação da presença de coilócitos nas lesões. A coilocitose é um efeito citopático viral, considerado um critério na infecção pelo HPV do ponto de vista histopatológico (COTRAN et al., 1996; MONTENEGRO; VELOSO; CUNHA, 2014).

A coilocitose foi inicialmente descrita por Leopoldo Koss et al. em 1956, consiste em células com núcleos picnóticos, contornados por extensos halos claros com volume geralmente superior ao citoplasma, podendo ser visto em lâminas sob microscopia óptica. Segundo alguns autores, a coilocitose constitui sinal patognomônico de infecção por HPV, servindo como base para os estudos de biologia molecular (SYRJÄNEN et al., 1983; PREMOLI-DE-PERCOCO et al., 1993; XAVIER et al., 2005). Entretanto, as coilocitoses não costumam ser numerosas nas lesões orais associadas ao HPV, exceto em pacientes imunocomprometidos. São raras nas verrugas vulgares e mais frequentes nos condilomas acuminados (FILHO et al., 2009; FERRARO et al., 2011).

2.4 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS AO HPV

As principais lesões benignas associadas ao HPV em cavidade oral são: papiloma escamoso e condiloma acuminado, associados principalmente aos tipos 6 e 11, verruga vulgar, associada principalmente aos tipos 2 e 57, e hiperplasia epitelial focal, associada principalmente aos tipos 13 e 32. Para as lesões malignas podem ser citados o carcinoma epidermóide e o carcinoma verrucoso (KING et al., 2002; SYRJÄNEN, 2003; BARNES et al., 2005; LEITE et al., 2008).

2.4.1 Papiloma escamoso

Dentre as lesões verrucosas benignas na mucosa bucal, o papiloma escamoso é a mais frequente, sendo observado em diversas localizações anatômicas da cavidade oral (BOUDA et al., 2000; HUANG; CHEN; FAN, 2008; MARTINS FILHO et al., 2008). Ocorre igualmente entre homens e mulheres, predominantemente na língua e no palato (CASTRO et al., 2004; REIS et al., 2009; SOARES et al., 2005; FERRARO et al., 2011). Clinicamente, se apresenta como uma lesão exofítica, de superfície rugosa, coloração rosada ou esbranquiçada e pode ser pediculada ou séssil (SARRUF; DIAS, 1997; NASSIF; BÓROS; JÚNIOR, 2003; CASTRO et al., 2004).

2.4.2 Condiloma acuminado

Ao exame clínico o condiloma acuminado se manifesta como lesão superficial, única ou múltipla, de crescimento exofítico, de aspecto papilar, frondoso e róseo, distribuído de forma isolada ou coalescente, formando uma massa semelhante à couve-flor. Geralmente as lesões são assintomáticas e algumas vezes regridem espontaneamente e podem ou não apresentar recidiva (GROSS; BARRASSO, 1999; CARVALHO; OYAKAVA, 2000; CAMARGOS; DE MELO, 2001; CASTRO; DUARTE, 2004). Sua localização mais comum é a língua, podendo ocorrer também no palato mole, úvula, tonsilas e assoalho da boca (CASTRO; DUARTE, 2004).

2.4.3 Verruga vulgar

A verruga vulgar é muito comum na pele e em crianças e rara na boca (CASTRO et al., 2004; SOARES et al., 2005; FERRARO et al., 2011). Sua aparência clínica é de uma lesão exofítica, com superfície hiperkeratótica, formando projeções digitiformes e aparência esbranquiçada (COSTA et al., 1994; SOARES et al., 2005). Clínica e histopatologicamente se assemelha ao papiloma e ao condiloma. Estão frequentemente localizadas nos lábios, palato duro, gengiva e superfície dorsal da língua (NASSIF FILHO; BOROS, 2003; CASTRO; BUSSOLOTI FILHO, 2006).

2.4.4 Hiperplasia epitelial focal

A hiperplasia epitelial focal, também chamada de doença de Heck, é a que mais se distancia do padrão verrucoso (CASTRO et al., 2004; SANTOS et al., 2007; FERRARO et al., 2011). Clinicamente, a lesão surge como nódulos múltiplos, elevados, moles e arredondados, assintomáticos e de coloração variável entre o rosa pálido e a cor normal da mucosa. Quando a mucosa é distendida, a lesão desaparece (SARRUF; DIAS, 1997; CASTRO et al., 2004). Pode apresentar semelhança com os condilomas acuminados (EVERSOLE, 2000; FERRARO et al., 2011), sendo que as lesões da hiperplasia epitelial focal tendem a ser mais numerosas e com especial localização em lábios e mucosa jugal (CASTRO et al., 2004; SAIUT-GERONS et al., 2005; FERRARO et al., 2011).

2.4.5 Carcinoma verrucoso

O carcinoma verrucoso (CV) oral foi definido primeiramente por Ackerman (1945) como uma neoplasia distinta da cavidade oral. Cogita-se que os dois fatores de risco mais importantes para o seu desenvolvimento sejam o álcool e o HPV. Apesar de maligna, essa variante apresenta algumas características de tumor benigno (RINKER et al., 2001; ZANINI et al., 2004), como o crescimento lento, o padrão evolutivo mais expansivo do que invasivo, e a boa diferenciação celular (COTRAN; KUMAR; ROBINS, 1991; RINKER et al., 2001; ZANINI et al., 2004). O crescimento exofítico produz uma aparência clínica verrucosa. Já o endofítico resulta em invasão local, com pouco risco de metástase (GIMENEZ-CONTI et al., 1996; SOARES et al., 2005). Ocorre em sítios como mucosa jugal, rebordos alveolares,

gingiva, assoalho de boca e língua. A coloração varia de branco a branco-acinzentada, dependendo do grau de queratinização da superfície tumoral (SPIRO, 1998; CHAGÍN, 2000; ZANINI et al., 2004; SPÍNDULA FILHO, 2006).

2.4.6 Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas (CCE) da boca, também denominado carcinoma epidermóide, carcinoma escamocelular e carcinoma espinocelular, é uma neoplasia maligna que se origina no epitélio de revestimento, sendo considerada a neoplasia maligna mais comum nesta região (BRENER et al., 2007).

O CCE pode ocorrer em qualquer localização da boca, sendo os locais mais acometidos a língua, o lábio inferior e o assoalho bucal (CARVALHO et al., 2001; ABDO; GARROCHO; AGUIAR, 2002; PERUSSI et al., 2002; AMORIN FILHO et al., 2003; COSTA; ARAÚJO JÚNIOR; RAMOS, 2005; CARLI et al., 2009). A língua e o assoalho bucal são as localizações de maior risco quanto a um pior prognóstico do CCE, devido à frequente presença de metástases cervicais. É mais frequente no homem branco da 5ª a 6ª década de vida (ABDO; GARROCHO; AGUIAR, 2002; CARLI et al., 2009) .

Dentre os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento do CCE, estão o álcool e o tabaco. O desenvolvimento da lesão em fumantes de cigarro industrializado é 6,3 vezes maior do que em não-fumantes (FRANCO et al., 1989; BRENER et al., 2007). O álcool sozinho não pode ser associado à fase iniciadora da carcinogênese bucal, mas acredita-se que ele possa promovê-la ao potencializar os efeitos carcinógenos do tabaco (MACPHERSON et al., 2003; BRENER et al., 2007).

O CCE pode apresentar-se, nos seus estágios iniciais, na forma de leucoplasias, eritroplasias ou uma associação de ambas. Além dessas formas clínicas, a lesão fundamental clássica é a úlcera que pode ser superficial, endofítica com bordos elevados ou exofítica (NEVILLE; DAY; 2002; CARLI et al., 2009).

2.5 TRATAMENTO DAS LESÕES ORAIS

O tratamento de lesões orais por HPV como o condiloma, papiloma e verruga pode ser clínico ou cirúrgico, objetivando a remoção da lesão visível, já que não há tratamento eficaz para erradicar o vírus definitivamente (GROSS;

BARROSO, 1999; TATTI et al., 2001; CASTRO et al., 2004). No tratamento clínico, são utilizados agentes cáusticos, que produzem destruição tecidual, como o ácido tricloacético e a podofilina, devendo ser aplicado diretamente sobre a lesão. O tratamento cirúrgico com excisão cirúrgica, elétrica ou a laser é utilizado com a vantagem de preservar amostra de tecido viável para estudo anatomopatológico (SUSKIND et al., 1996; CAMARGOS; HUGO DE MELO, 2001; TATTI et al., 2001; CASTRO et al., 2004).

O tratamento da hiperplasia epitelial focal varia desde o acompanhamento do caso, uma vez que a doença tende a regredir espontaneamente, até o tratamento cirúrgico, que fica restrito aos casos em que há comprometimento estético (NEVILLE et al., 2004; SAINT-GERONS et al., 2005; MARTINS; DE LIMA; VIEIRA, 2006; SANTOS et al., 2007). Entretanto, existem alternativas para o tratamento, como crioterapia, laserterapia (JAYASOORIYA; RANASINGHE; TILAKARATNE, 2004; SANTOS et al., 2007), cauterização e utilização de tratamentos tópicos, como ácido retinóico ou interferon (AKNOL et al., 2003; SANTOS et al., 2007).

Para o CV, a maioria dos pacientes é tratada cirurgicamente (RAJENDRAN et al., 1988; POMATTO et al., 1993; SPIRO, 1998; KOCH et al., 2001; SPÍNDULA FILHO, 2006). Porém a radioterapia (JYOTHIRMAYI, 1997; KOCH et al., 2001; SPÍNDULA FILHO, 2006) e/ou quimioterapia (POMATTO et al. 1993; YOSHIMURA et al., 2001; SPÍNDULA FILHO, 2006) também tem sido usadas como tratamento inicial em pacientes considerados inoperáveis, em decorrência de lesões extensas ou alterações sistêmicas que comprometem a cirurgia.

A cirurgia permanece como primeira opção de tratamento do CCE, devendo a radioterapia ser indicada quando a lesão não é removida cirurgicamente com margem de segurança ou quando o tumor se apresenta em fase avançada no momento do diagnóstico (INCA, 2005; BRENER et al., 2007). A quimioterapia paliativa para lesões primárias de CCE quando estas se apresentam muito grandes ou irressecáveis, tem sido indicada, sem que se tenha verificado redução na taxa de mortalidade ou melhora no prognóstico (SCIUBBA, 2001; BRENER et al., 2007).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HPV é responsável por inúmeras doenças da cavidade oral, dentre elas, doenças com potencial carcinogênico, fato pelo qual, é imprescindível que o

cirurgião dentista tenha conhecimento das manifestações clínicas de cada uma dessas doenças e saiba diferenciá-las no momento do exame, além disso, para a realização de um diagnóstico bem sucedido, o profissional demanda de diversos recursos, como a análise anatomopatológica, que auxilia na confirmação da doença. Quanto ao tratamento das doenças benignas (papiloma, condiloma, verruga, etc.) as técnicas disponíveis atualmente possibilitam ao cirurgião dentista adotar a mais apropriada para cada caso clínico. Nas lesões malignas, o tratamento é mais agressivo e, após, é fundamental que o paciente seja acompanhado por longo período, visto que podem ocorrer recidivas. Quanto à prevenção, ao contrário do câncer de colo de útero, ainda não existem vacinas para prevenir o câncer bucal provocado por HPV. Dessa forma, outros métodos de prevenção devem ser adotados, sendo indispensável o papel do cirurgião dentista na orientação dos seus pacientes.

REFERÊNCIAS

BRENER, S. et al. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.53, n.1, p. 63-69, 2007.

CARLI, M. L. et al. Características Clínicas, Epidemiológicas e Microscópicas do Câncer Bucal Diagnosticado na Universidade Federal de Alfenas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.55, n.3, p. 205-211, 2009.

CASTRO, T. M. P. P. G. et al. Detecção de HPV na mucosa oral e genital pela técnica PCR em mulheres com diagnóstico histopatológico positivo para HPV genital. **Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia**, v. 75, n. 2, p. 167-171, 2009.

CASTRO, T. M. P. P. G. et al. Manifestações Oraís associadas ao Papiloma vírus humano (HPV): Conceitos atuais – revisão bibliográfica. **Rev Bras Otorrinolaringol.**, v.70, n.4, p. 546-50, jul./ago. 2004.

CASTRO, T. P. P. G.; BUSSOLOTI FILHO, I. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.72, n.2, p.272-282, 2006.

CASTRO, T. M. P. P. G.; DUARTE, M.L. Condiloma Lingual: relato de caso clínico. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.70, n.4, p. 565-568, jul./ago. 2004.

COSTA, L. A.; GOLDENBERG, P. Papilomavírus Humano (HPV) entre Jovens: um sinal de alerta. **Saúde e Sociedade**, v. 22, n. 1, p. 249-261, 2013.

DINIZ, G.C. Vírus do Papiloma Humano (HPV): Aspectos moleculares, reação imunológica do hospedeiro e bases do desenvolvimento da vacina. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 1, n. 3, p. 114 - 120, 2009.

ESQUENAZI, D. et al. A frequência do HPV na mucosa oral normal de indivíduos saudáveis por meio da PCR. **Braz J Otorhinolaryngol**, v.76 n.1, p.78-84, 2010.

FERRARO, C.T.L. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **J Bras Patol Med Lab**, v. 47, n. 4, p. 451-459, 2011.

LETO, M. G. P. et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306-317, 2011.

LEITE, C.A. et al. Detecção do papilomavírus humano em lesões verrucosas orais por meio da técnica de hibridização in situ. **Revista gaúcha de odontologia**, v. 56, n.3, p. 237-243, 2008.

MARTINS FILHO, P.R.S. et al. Papiloma de células escamosas da cavidade oral. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac.**, v.9, n.3, p. 69 - 78, jul./set. 2009.

MONTENEGRO, L.A.S; VELOSO, H.H.P; CUNHA, P.A.S.M.A. Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do câncer oral e da orofaringe. **Rev Odontol Bras Central**, v.23, n.67, 2014.

NAKAGAWA, J. T. T; SCHIRMER, J; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 2, p. 307-311, 2010.

SANTOS, P. P. A. et al. Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck) em descendente de índios brasileiros: relato de caso. **J Bras Patol Med Lab**, v.43, n.6, p.431-434, 2007.

SOARES RC et al., 2005. Lesões verrucosas orais. **Revista gaúcha de odontologia**, v.53, n.2, p.201-205, 2005.

SPINDULA FILHO, J.V. **Detecção de HPV e avaliação do índice de proliferação celular em carcinomas espinocelulares e carcinomas verrucosos de boca.** Dissertação apresentada para obtenção de título de Mestre ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás, 2006.

VARGENS, O. M. C. et al. Diagnóstico de HPV: o processo de interação da mulher com seu parceiro. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 66, n. 3, p. 327-332, 2013.

XAVIER, S.D. et al. Prevalência de achados sugestivos de papilomavírus humano (HPV) em biópsias de carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe: estudo preliminar. **Rev Bras Otorrinolaringol**. v.71, n.4, p.510-514, 2005.

ZANINI, M. et al. Carcinoma verrucoso: uma variante clínico-histopatológica do carcinoma espinocelular. **An Bras Dermatol**, v.79 n.5, p.619-621, 2004.