

Manifestação Oral Atípica pelo HPV Diagnosticado em Paciente com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e Múltiplos Fatores de Risco: Relato de Caso

Atypical Oral Manifestation by HPV Diagnosed in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome and Multiple Risk Factors: Case Report

Manifestación Bucal Atípica por VPH Diagnosticada en Paciente con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y Múltiples Factores de Riesgo: Reporte de Caso

Renato **FLAMINI FILHO**
Acadêmico do Curso de Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
69025-050, Manaus-AM, Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-6682-3294>

Carlos Gabriel Barbosa **BRAZÃO**
Acadêmico do Curso de Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
69025-050, Manaus-AM, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-1896-8506>

Maria de Lourdes Cabral de **SALES BISNETA**
Acadêmica do Curso de Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
69025-050, Manaus-AM, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-4301-5347>

Mary Elsa **ALECRIM**
Cirurgiã-Dentista da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, 69040-000 Manaus-AM, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-1658-5985>

Milton César **FREIRE**
Cirurgião-Dentista da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, 69040-000 Manaus-AM, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-1010-3348>

Lioney Nobre **CABRAL**
Professor da Escola Superior de Ciências da Saúde, Universidade do Estado do Amazonas-UEA, 69065-001 Manaus-AM, Brasil Doutor em
Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas-UFAM
<https://orcid.org/> <https://orcid.org/0000-0002-0505-4070>

Resumo

O Vírus da Imunodeficiência Humana, quando associado à uma terapia antirretroviral deficiente ou ao abandono do esquema terapêutico, é o responsável pelo desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, quadro clínico de imunossupressão que predispõe o paciente ao aparecimento de infecções oportunistas. A infecção pelo Vírus do Papiloma Humano é uma das infecções oportunistas mais comuns e diversos fatores de risco podem estar associados à sua prevalência, dentre eles o tabagismo e etilismo, que também contribuem para a persistência da infecção e possível cancerização de lesões causadas pelo vírus. O presente estudo tem como objetivo relatar o caso clínico de um paciente do sexo masculino, ex-tabagista, ex-etilista, ex-usuário de drogas com diagnóstico tardio do Vírus da Imunodeficiência Humana e em quadro de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, que apresentou leucoplasias em bordo bilateral de língua. Foi necessária exérese total das lesões e a análise histopatológica apresentou características de infecção pelo Vírus do Papiloma Humano, além de displasia atípica com alta replicação viral e possibilidade de malignidade.

Descritores: HIV; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Papillomaviridae; Fatores de Risco; Neoplasias Bucais; Patologia Bucal.

Abstract

The Human Immunodeficiency Virus, when associated with deficient antiretroviral therapy or abandonment of the therapeutic regimen, is responsible for the development of the Acquired Immunodeficiency Syndrome, a clinical picture of immunosuppression that predisposes the patient to the appearance of opportunistic infections. Human Papilloma Virus infection is one of the most common opportunistic infections and several risk factors may be associated with its prevalence, including smoking and alcoholism, which also contribute to the persistence of the infection and possible cancerization of the lesions caused by the virus. The objective of this work is to report the clinical case of a male patient, ex-togaber, ex-alcoholic, ex-drug user with late diagnosis of the Human Immunodeficiency Virus and in the context of Immunodeficiency Syndrome Acquired, who had leukoplakia on the bilateral border of the tongue. It was necessary to completely remove the lesions and the histopathological analysis revealed characteristics of infection by the Human Papilloma Virus, in addition to atypical dysplasia with high viral replication and the possibility of malignancy.

Descriptors: HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Papillomaviridae; Risk Factors; Mouth Neoplasms; Pathology, Oral.

Resumen

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana, cuando se asocia a una mala terapia antirretroviral o abandono del esquema terapéutico, es responsable del desarrollo del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, cuadro clínico de inmunosupresión que predispone al paciente a la aparición de infecciones oportunistas. La infección por el Virus del Papiloma Humano es una de las infecciones oportunistas más comunes y varios factores de riesgo pueden estar asociados con su prevalencia, incluidos el tabaquismo y el alcoholismo, que también contribuyen a la persistencia de la infección y posible cancerización de las lesiones causadas por el virus. El presente estudio tiene como objetivo reportar el caso clínico de un paciente masculino, ex fumador, ex alcohólico, ex consumidor de drogas con diagnóstico tardío del Virus de la Inmunodeficiencia Humana y con Síndrome de Down Inmunodeficiencia Adquirida, quien presentó leucoplasia en borde bilateral. de la lengua Fue necesaria la extirpación total de las lesiones y el análisis histopatológico mostró características de infección por el Virus del Papiloma Humano, además de displasia atípica con alta replicación viral y posibilidad de malignidad.

Descriptores: VIH; Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; Papillomaviridae; Factores de Riesgo; Neoplasias de la Boca; Patología Bucal.

INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é uma espécie de retrovírus do gênero Lentivírus, possuindo dois tipos, o HIV¹ e o

HIV². Seu método de transmissão ocorre através de relações sexuais desprotegidas, transmissão vertical ou por via parenteral, com seu curso da doença segmentado em 3 fases: a

fase aguda, assintomática e sintomática, com uma história clínica de 8 a 10 anos entre seu diagnóstico e o óbito do paciente, sem o uso da terapia antirretroviral (TARV¹). Este vírus apresenta tropismo pelos linfócitos TCD4 auxiliares, células do sistema imune adaptativo, além da incapacidade de se replicar sem um hospedeiro. Logo, a patogenia deste vírus se dá pelo seu parasitismo, reduzindo a capacidade imune do hospedeiro de forma inversamente proporcional ao aumento da carga viral².

A fase aguda é o momento inicial da infecção, onde os exames laboratoriais mostram uma intensa replicação viral, depleção de células TCD4 e uma síndrome febril inespecífica, em 60% dos casos. Após algumas semanas, o paciente entra em um período de latência clínico, também chamada de fase assintomática, onde não há sinais ou sintomas com exceção da presença de uma linfadenopatia persistente que acomete 70% dos pacientes. Contudo, apesar do retorno de alguma resposta imune, ainda há uma replicação viral lenta e persistente, que reduz paulatinamente a quantidade de células TCD4 por citotoxicidade direta ou apoptose por via indireta. Por conta disso, posteriormente o sistema imune se torna incapaz de conter a infecção pelo HIV e entra na fase sintomática ou a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), onde o paciente apresenta uma redução drástica da contagem de linfócitos (de 1600 a 600 células/mm³ para menos de 350 células/mm³)¹.

A infecção pelo HIV, por conta da sua capacidade de alterar o sistema imune, pode levar o paciente à um quadro de imunossupressão severa, favorecendo o surgimento de infecções oportunistas (IOs) resultando no risco de morte, distúrbios neurológicos, malignidades inesperadas e lesões na região orofacial. [3-5] As IOs reduzem a resposta do paciente à TARV, favorecendo a replicação do HIV e maior carga viral, além de causar limitações funcionais, prejuízos psicológicos e aumento do ônus econômico dos custos de saúde^{6,7}.

Diversos patógenos estão associados à IOs na cavidade bucal de pessoas vivendo com HIV (PVHIV), estando presentes várias espécies de bactérias, fungos e vírus⁸. A infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) é uma das mais comuns e apresenta fatores de risco semelhantes ao HIV, por conta disso, é muitas vezes concomitante e extremamente prevalente em indivíduos sexualmente ativos. A maioria

dos pacientes apresenta uma resposta imune o suficiente para excretar o vírus e esta infecção geralmente se manifesta com o desenvolvimento de condilomas acuminados ou verrugas orais, entretanto em alguns indivíduos, estes vírus podem gerar algum grau de displasia epitelial, podendo gerar lesões cancerizáveis, carcinomas in situ ou invasivos⁹.

Isso pode ser explicado através da integração do HPV com o DNA celular, promovendo uma série de reações com objetivo de realizar a replicação viral. Tais reações acabam por causar a mutação de diversos genes da regulação e divisão celular, levando à proliferação anormal que caracteriza essas alterações atípicas na célula: distúrbios no processo de apoptose, não percepção do crescimento anormal pelo organismo, replicação descontrolada e invasão¹⁰. Dois principais genes são os responsáveis pela observação desse mecanismo, os proto-oncogenes e os genes supressores, onde ambos estimulam e inibem os processos de divisão celular, respectivamente^{10,11}. Esses conceitos também fazem o HPV ser classificado quanto à carcinogênese, na qual há os tipos não oncogênicos, que são responsáveis por induzir lesões benignas e lesões intraepiteliais de baixo grau e, raramente, são encontradas em lesões cancerosas¹² e os tipos oncogênicos, que são considerados co-fatores para o desenvolvimento de lesões intraepiteliais de alto grau, especialmente os carcinomas^{13,14}.

Estudos mostraram ainda que PVHIV têm maior probabilidade de contrair o HPV do que indivíduos não infectados¹⁵ e vice-versa. Visto que a infecção pelo HPV, mesmo sem um processo inflamatório evidente, recruta células dendríticas, células T e macrófagos, aumentando o número de células alvo para o HIV, além de lesar a integridade tecidual da mucosa^{16,17}. Ademais, um quadro de imunodepressão, em especial o causado pelo HIV, pode aumentar as chances, a persistência e a gravidade de sua infecção,⁹ apresentando maior susceptibilidade ao desenvolvimento de cânceres induzidos em função da infecção viral^{18,19}.

A relação dos fatores de riscos e a infecção pelo HPV oral ainda não é bem explorada²⁰. Autores concordam que os vários estados fisiológicos dos pacientes infectados podem ou não estar associados a fatores considerados predisponentes para aquisição do vírus^{21,22}. Todavia, dentre os possíveis fatores, destaca-se além da co-infecção pelo HIV, o

tabagismo, que contribui para o agravamento da condição e sobrevida do paciente alterando as funções imunológicas da cavidade oral, permitindo o aumento da persistência do HPV nesta região^{23,24}. Na cavidade oral, a leucoplasia é a lesão cancerizável mais prevalente, classificada pela organização mundial da saúde como uma mácula ou placa branca que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença. Esta lesão pode ser classificada como homogênea, que apresenta uma menor probabilidade de malignização e a não homogênea, maior risco de malignização e maior associação com o HPV²⁵.

O presente estudo tem como objetivo relatar um caso clínico de duas leucoplasias em bordo bilateral de língua, com um grau de displasia elevado e manifestação histopatológica incomum em um paciente ex-tabagista, ex-etilista, ex-usuário de drogas e imunodeprimido por HIV em quadro de SIDA, sendo necessária exérese total das lesões pelo risco de carcinogênese. Bem como revisar a literatura pertinente enfocando na relação do HPV com lesões orais e possibilidade de malignização.

CASO CLÍNICO

Paciente com 33 anos de idade, sexo masculino, diagnóstico tardio de HIV, em quadro de SIDA (CV: 1.077.572 e CD4: 135) e uso irregular do antirretroviral até a data de sua internação, dois meses após o diagnóstico. Chegou à Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) deambulando com ajuda e relatando astenia em membros inferiores, hiporexia, náuseas, cefaléia temporo-occipital, febre não aferida, soluço e dor abdominal ao tossir.

Reiniciou-se o esquema terapêutico com Tenofovir 300 mg + Lamivudina 300 mg (2 em 1) + Dolutegravir 50 mg e foi solicitado o parecer da equipe de odontologia hospitalar quanto ao estado geral do paciente, bem como a presença de duas lesões em bordo de língua (Figuras 1 e 2). Ao exame intraoral observou-se múltiplos restos radiculares, lesões de cárie, saburra lingual, lesão branca removível à raspagem em dorso lingual, sugestiva de candidose, lesão branca, não removível à raspagem, não sangrante, indolor em bordo lateral direito de língua, sugestiva de leucoplasia e lesão ulcerada de bordos elevados, com centro necrótico, não sangrante, indolor em bordo lateral esquerdo de língua, também sugestiva de leucoplasia. O paciente relatou não

saber o tempo de evolução das lesões e alegou ainda ser ex-tabagista, ex-etilista e ex-usuário de drogas (abstêmio há 6 meses).

O tratamento de escolha para o paciente do relato foi a excisão cirúrgica completa das lesões, bem como o acompanhamento a longo prazo devido ao seu quadro clínico. Ambas foram realizadas através do uso do punch, evitando tecido necrótico, abrangendo boa parte da lesão e incluindo tecido sadio após a avaliação do hemograma completo e tempo de protrombina. Os procedimentos foram realizados em momento único à beira leito com anestesia local, sem intercorrências ou complicações, e enviados ao laboratório de patologia da FMT-HVD.



Figura 1: Lesão branca em bordo lateral direito de língua.



Figura 2: Lesão ulcerada em bordo lateral esquerdo de língua.

Após o período de avaliação pelo laboratório, o laudo de ambas as peças foi emitido relatando paraceratose, epitélio hiperplasiado e contendo células com núcleos aumentados, solicitando diagnóstico diferencial com infecção pelo HPV. Observou-se microscopicamente a presença em larga escala de coilócitos e células mitosóides, indicando um padrão atípico e uma alta replicação viral (Figuras 3 a 8)

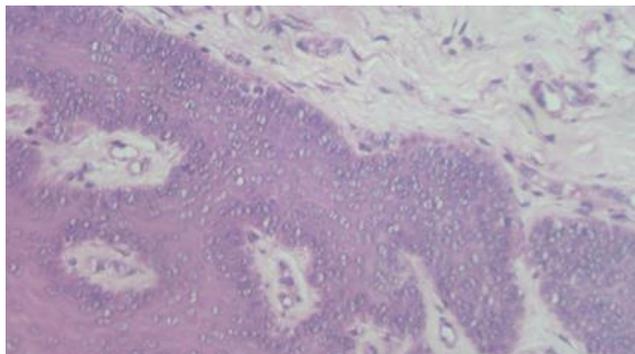


Figura 3: Corte histológico mostrando epitélio com área de células mitosoides em aumento de 10x.

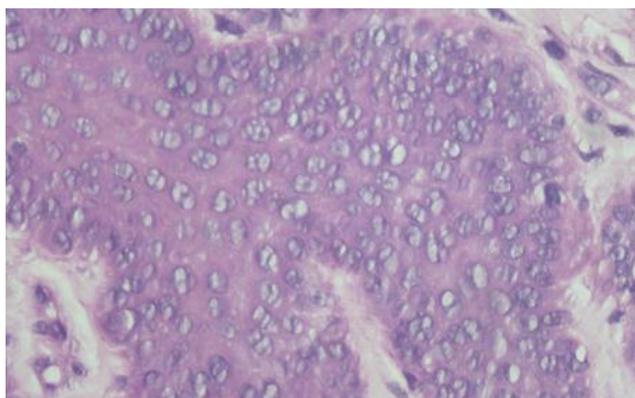


Figura 4: Corte histológico mostrando epitélio com área de células mitosoides em aumento de 40x

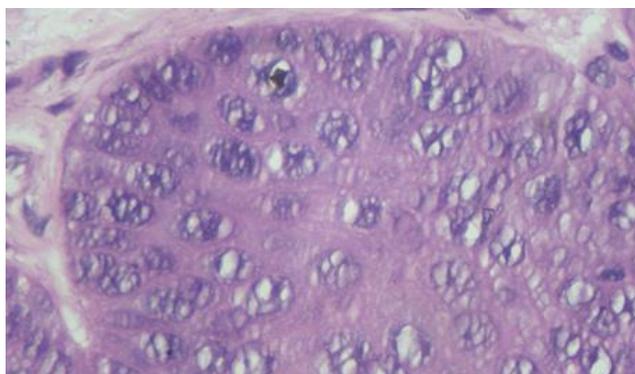


Figura 5: Corte histológico mostrando epitélio com área de células mitosoides em aumento de 60x.

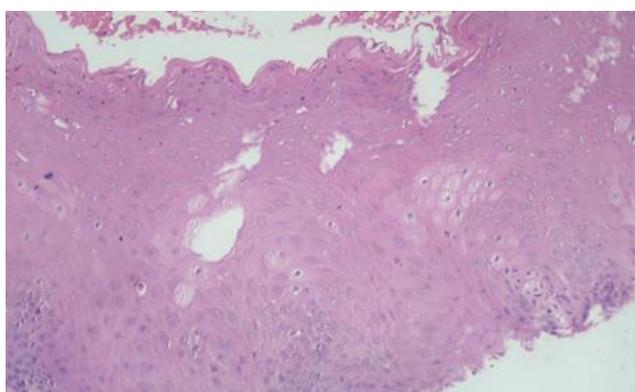


Figura 6: Corte histológico mostrando epitélio com paraceratose, degeneração hidrópica e alguns coilocitos em aumento 10x

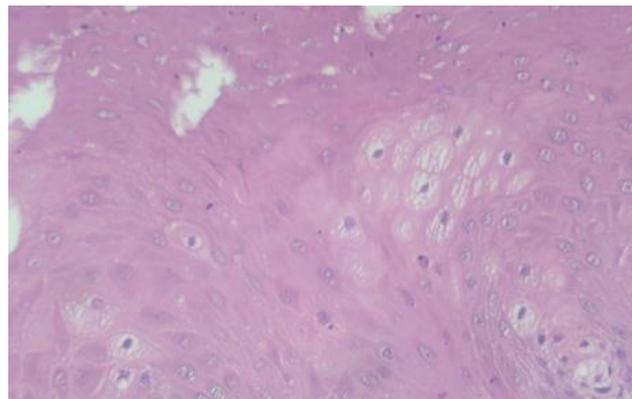


Figura 7: Aumento de 40x destacando a degeneração hidrópica e alguns coilocitos.

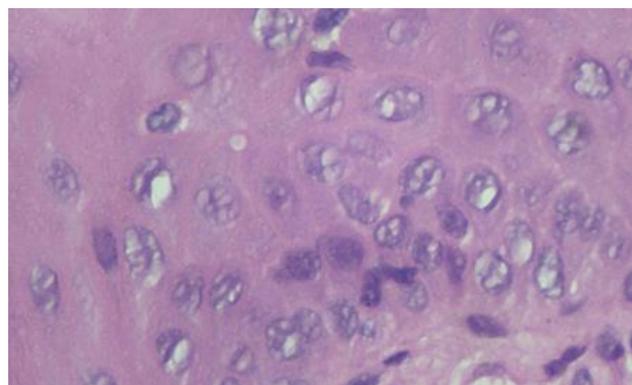


Figura 8: Aumento de 60x destacando células mitosoides.

DISCUSSÃO

A SIDA é um quadro pautado pela redução do número de células do sistema imunológico adaptativo de defesa, por conta do tropismo do agente etiológico e consequentemente favorecendo o surgimento de IOs.¹ No Brasil, foram registrados 982.129 casos de SIDA desde o aparecimento em 1980 até 2018, segundo o boletim epidemiológico de HIV/SIDA 2018²⁶. A taxa de mortalidade por SIDA em 2006 foi de 5,9 por 100 mil habitantes e em 2015 caiu para 5,6 por 100 mil habitantes, não apresentando mudanças muito significativas. No entanto, a terapia antirretroviral conseguiu reduzir a quantidade do vírus a níveis indetectáveis e entre o período de 2014 e 2017, por conta disso, a taxa de mortalidade diminuiu em 15,8%²⁷. Pacientes com o diagnóstico tardio, têm 6 a 13 vezes mais chances de desenvolver SIDA ou falecer no primeiro ano após saberem que são soropositivos, logo, nota-se a importância de um diagnóstico precoce²⁸.

Os HPVs, pertencentes ao gênero Papillomavirus da família Papovaviridae, são vírus de DNA de fita dupla, não envelopados, com um genoma circular de aproximadamente 8.000 pares de bases que infectam e se replicam em células epiteliais da pele e regiões

mucosas²⁹. Seu genoma codifica 6 genes não estruturais (genes precoces: E1, E2, E4, E5, E6 e E7) e 2 genes estruturais (genes tardios: L1 e L2). Após a infecção pelo HPV, o genoma é retido no núcleo como epissomo. Assim, a integração de E6 e E7 nos cromossomos do hospedeiro, em conjunto com a expressão contínua destes oncogenes, interferem na função das proteínas reguladoras do ciclo celular (supressores tumorais). Esses reguladores do ciclo celular falham em controlar a divisão celular, levando à proliferação celular descontrolada e, eventualmente, ao desenvolvimento de lesões cancerizáveis³⁰.

Cerca de 19 tipos de HPV de alto risco (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51–53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 e 82) foram detectados na área de cabeça e pescoço, mas somente uma proporção das infecções orais por HPV se torna persistente e eventualmente leva à malignidade^{31,32}. Apesar da grande quantidade, os subtipos HPV16 e o HPV18 são responsáveis pela maioria (85%) dos casos em todo o mundo, enquanto os 15% restantes são causados pelos demais^{31,32}.

As infecções por HPV são geralmente eliminadas pelo sistema imunológico do hospedeiro em um período de 1 a 2 anos^{33,34}. No entanto, em indivíduos infectados pelo HIV, especialmente com disfunção imunológica, a capacidade de eliminar o vírus HPV é prejudicada^{35,36}, levando à persistência da infecção e a um risco aumentado de displasias e cancerização de lesões. Isso ocorre devido à modulação imune associada à infecção pelo HIV, que inclui a depleção de células TCD4 e a falta de resposta das células T citotóxicas aos oncogenes E6 e E7, que podem levar à diminuição da depuração do HPV oral^{37,38}. Esta infecção pode ser um fator de risco individual e estar ligada a casos mais agressivos e em pacientes que não satisfazem o perfil comum ao paciente com carcinomas orais, como também pode agir concomitantemente aos outros fatores de risco como o tabagismo e o etilismo, que potencializam a capacidade oncogênica auxiliando no desenvolvimento de lesões cancerizáveis e crescimento de tumores, por diminuir os níveis de expressão do miRNA-133a-3p, ocasionando aumento na expressão do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) e Hu-antígeno R (envolvido na regulação pós-transcricional)^{39,40}. Além de contribuir para a progressão maligna das lesões, estudos mostram também que fumar aumenta a susceptibilidade à infecção oral por

HPV, causando alteração das células da amígdala, deixando-a mais sujeita à infecção e prejudicando os mediadores do sistema imunológico, promovendo assim a integração do DNA do HPV no DNA hospedeiro⁴⁰⁻⁴². O consumo de álcool, cigarro ou tabaco aumenta o risco de desenvolver lesões cancerígenas e é responsável por cerca de 75% dos casos de câncer de cabeça e pescoço (CCP), principalmente, carcinomas de células escamosas e a porcentagem restante, aproximadamente 25% da média mundial, sugere outro fator de risco menos explorado, podendo ser causado pelo HPV^{31,32}.

A fim de auxiliar no diagnóstico e plano de tratamento, a identificação do vírus pode ser realizada através da reação em cadeia da polimerase (PCR) e da hibridização in situ, contudo, processo de detecção do HPV está sujeito a interferências em diversas etapas, desde a escolha do material utilizado (fresco, esfregaço ou bloco de parafina) até a sensibilidade e especificidade do método utilizado, o que influencia diretamente também na organização e no resultado de análises a respeito⁴³.

Segundo o CDC, por ano são relatados mais de 12.000 casos de câncer em homens, sendo o câncer de orofaringe e cavidade oral os mais comuns, além disso, os homens apresentam uma incidência 3 vezes maior do HPV nas lesões quando comparados às mulheres. Neste estudo, 60% dos casos estavam associados com a infecção pelo HPV^{44,45} e quando encontrado em carcinomas na cavidade oral, cerca de 30% das lesões por HPV são identificadas em região de língua^{43,45}. Outro estudo também registrou, em 31,4% dos casos, que as lesões pelo HPV foram mais frequentes na cavidade oral⁴⁴ e a alta incidência das lesões em boca pode ser justificadas pelo contato primário direto devido a prática de sexo oral⁴⁵.

Existem várias modalidades de tratamento, tendo como base a excisão cirúrgica e acompanhamento, pois as lesões podem funcionar como um reservatório para o vírus. Outros métodos podem ser utilizados como adjuvantes, como a fotobiomodulação (laser terapia) e medicamentos estimuladores da imunidade. No paciente imunodeprimido, o acompanhamento deve ser rigoroso, pois o tratamento cirúrgico não elimina o patógeno e existe a possibilidade de recidiva⁴⁵.

CONCLUSÃO

A co-infecção entre o HIV e o HPV de baixo risco e em especial a de alto risco

oncogênico podem, isoladamente ou concomitantemente aos outros fatores de risco, favorecer o aparecimento de lesões e de displasias epiteliais, podendo evoluir para um carcinoma in situ ou invasivo. Logo, através dos achados desta revisão de literatura e relato de caso clínico, nota-se a importância de conhecer as implicações de IOs em PVHIV, em especial da infecção viral pelo HPV e fatores de risco para o surgimento de lesões cancerizáveis e malignas.

REFERÊNCIAS

1. Tavares. W., Marinho. LAC, Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias 4.ed. 2015, Atheneu.
2. Macedo A, Barbosa A. Atendimento Odontológico De Portadores Hiv/Aids. Trabalho De Conclusão De Curso, Departamento De Odontologia Da Universidade De Taubaté. Taubaté, 2021;32.
3. Sa AAM, Santos CVM. A Vivência Da Sexualidade De Pessoas Que Vivem Com Hiv/Aids, Psicol cienc prof. 38 (4):773-86.
4. Kumar V, Abbas A. Fausto N. Robins, S. Cotran, R. S. Robbins E Cotran Base Patológica Da Doença. Saunders. 7.ed. 2004; 249.
5. Adurogbangba MI, Aderinokun GA, Odaibo GN, Olaleye OD, Lawoyin TO. Oro-facial lesions and CD4 counts associated with HIV/AIDS in an adult population in Oyo State, Nigeria. Oral Dis. 2004;10(6):319-26.
6. French Intensive Care Society, International congress - Réanimation 2016. Ann Intensive Care. 2016;6(Suppl 1):50.
7. Mitiku H, Weldegebreal F, Teklemariam Z. Magnitude of opportunistic infections and associated factors in HIV-infected adults on antiretroviral therapy in eastern Ethiopia. HIV AIDS (Auckl). 2015;7:137-44.
8. Gondivkar S, Sarode SC, Gadbail AR, Yuwanati M, Sarode GS, Gondivkar RS, Sengupta N, Patil S, Awan KH. Oro-facial opportunistic infections and related pathologies in HIV patients: A comprehensive review. Dis Mon. 2021;67(9):101170.
9. Looker KJ, Rönn MM, Brock PM, Brisson M, Drolet M, Mayaud P, Boily MC. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. J Int AIDS Soc. 2018;21(6):e25110.
10. Feller L, Wood NH, Khammissa RA, Lemmer J. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2: Human papillomavirus associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Head Face Med. 2010;6:15.
11. Rivoire WA, Corleta HVE, Brum IS, Capp E. Biologia Molecular Do Câncer Cervical. Rev. Bras Saúde Matern Infant. 2006;6(4):447-51.
12. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. Infect Agent Cancer. 2009;4:8.
13. Pyeon D, Lambert PF, Ahlquest P. Production Of Infectious Human Differentiation. Proc Natl Acad Sci. 2005;102(26):9311-19.
14. Betiol J, Villa LL, Sichero L. Impact Of Hpv Infection On The Development Of Head And Neck Cancer. Braz J Med Biol Res. 2013;46(3):217-26.
15. Mooij SH, Boot HJ, Speksnijder AGCL, Stolte IG, Meijer CJLM, Snijders PJF, et al. Oral human papillomavirus infection in HIV-negative and HIV-infected MSM. AIDS (London, England) [Internet]. 2013;27(13):2117-28.
16. Dreyer G. Clinical implications of the interaction between HPV and HIV infections. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;47:95-106.
17. Williamson AL. The Interaction between Human Immunodeficiency Virus and Human Papillomaviruses in Heterosexuals in Africa. J Clin Med. 2015;4(4):579-92.
18. Williamson AL. The Interaction between Human Immunodeficiency Virus and Human Papillomaviruses in Heterosexuals in Africa. J Clin Med. 2015;4(4):579-92.
19. Beachler DC, Weber KM, Margolick JB, Strickler HD, Cranston RD, Burk RD, et al. Risk factors for oral HPV infection among a high prevalence population of HIV-positive and at-risk HIV-negative adults. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(1):122-33.
20. Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A, Voogd AC, Schepers M, Bot FJ, Hopman AH, Ramaekers FC, Speel EJ. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. Int J Cancer. 2008;122(12):2656-64.
21. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2007;356(19):1944-56.
22. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. J Infect Dis. 2009;199(9):1263-9.
23. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection

- among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis.* 2006;194(8):1044-57.
24. 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(2):467-75.
25. Aguirre-Urizar JM, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years. *Oral Dis.* 2021;27(8):1881-95.
26. Nunes Júnior SS, Ciosak SI. Terapia Antirretroviral Para Hiv/Aids: O Estado Da Arte, *Rev enferm UFPE.* 2018;12(4):1103-11.
27. Brasil. Ministério Da Saúde. Diretriz 2018 - Cuidado Contínuo À Saúde Do Portador. 2018. Disponível Em: [Http://Www.Aids.Gov.Br](http://www.aids.gov.br). Acesso em: 04 Set. 2019.
28. Comparini RA, Silva ET, Pereira DCR. Estratégias De Ampliação Do Diagnóstico Da Infecção Pelo Vírus Da Imunodeficiência Humana No Brasil. *Com Ciências Saúde.* 2017;28(2):158-67.
29. Graham SV, Faizo AAA. Control of human papillomavirus gene expression by alternative splicing. *Virus Res.* 2017;231:83-95.
30. Estêvão D, Costa NR, Gil da Costa RM, Medeiros R. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2019;1862(2):153-62.
31. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017;141(4):664-70.
32. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, Bosch FX, de Sanjosé S, Trottier H. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1319-31.
33. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(17):2201-21.
34. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Salmeron J, Anic GM, Rollison DE, Smith D. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet.* 2011;377(9769):932-40.
35. Rowhani-Rahbar A, Hawes SE, Sow PS, Toure P, Feng Q, Dem A, Dembele B, Critchlow CW, N'Doye I, Kiviat NB. The impact of HIV status and type on the clearance of human papillomavirus infection among Senegalese women. *J Infect Dis.* 2007;196(6):887-94.
36. Grabowska AK, Riemer AB. The invisible enemy - how human papillomaviruses avoid recognition and clearance by the host immune system. *Open Virol J.* 2012;6:249-56.
37. Tugizov S. Virus-associated disruption of mucosal epithelial tight junctions and its role in viral transmission and spread. *Tissue Barriers.* 2021;9(4):1943274.
38. Williams R, Lee DW, Elzey BD, Anderson ME, Hostager BS, Lee JH. Preclinical models of HPV+ and HPV- HNSCC in mice: an immune clearance of HPV+ HNSCC. *Head Neck.* 2009;31(7):911-18.
39. House R, Majumder M, Janakiraman H, Ogretmen B, Kato M, Erkul E, Hill E, Atkinson C, Barth J, Day TA, Palanisamy V. Smoking-induced control of miR-133a-3p alters the expression of EGFR and HuR in HPV-infected oropharyngeal cancer. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205077.
40. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Prince ME, Tran HH, Wolf GT, Urba SG, Worden FP, Chepeha DB, Teknos TN, Eisbruch A, Tsien CI, Taylor JM, D'Silva NJ, Yang K, Kurnit DM, Bradford CR, Carey TE. Response to therapy and outcomes in oropharyngeal cancer are associated with biomarkers including human papillomavirus, epidermal growth factor receptor, gender, and smoking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(2 Suppl):S109-11.
41. Zhai L, Tumban E. Gardasil-9: A global survey of projected efficacy. *Antiviral Res.* 2016;130:101-9.
42. Irimie AI, Braicu C, Cojocneanu R, Magdo L, Onaciu A, Ciocan C, et al . Differential Effect of Smoking on Gene Expression in Head and Neck Cancer Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(7):1558.
43. Sobral APV, Almeida HCR, Fontes JPS. Correlação Do Papilomavírus Humano Com O Carcinoma Epidermóide Bucal: Revisão Sistemática. *Rev cir traumatol buco-maxilo-fac.* 2014;14(2):95-102.
44. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):709-20.
45. Reis D, Kormann LA, Manfron APT. Bettega PVC, Moraes SH, Moraes GF. Lesões Oraís do vírus HPV: revisão de literatura. *RGS.* 2020;22(2):19-28.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Renato Flamini Filho

Rua Barão do rio branco, 327, São Jorge.
69033-430, Manaus-AM, Brasil.
Email: renatoflaminifilho@gmail.com

Submetido em 22/11/2022

Aceito em 31/12/2022