

Papilomavírus humano (HPV): sua ação oncogênica na cavidade bucal

Margareth PANDOLFI¹

RESUMO

Palavras-chave: HPV,
câncer bucal.

Atualmente é comum referir-se ao Papilomavírus Humano (HPV) quando se reporta à etiologia do carcinoma bucal. Vários estudos tentam comprovar a associação desse vírus com o câncer de boca. O seu envolvimento direto com os carcinomas bucais não foi ainda devidamente comprovado, todavia a sua ação sinérgica com outros carcinógenos químicos e físicos, em determinados carcinomas epidermóides, pode explicar a ação do papilomavírus humano na carcinogênese bucal. Revisou-se a atividade oncogênica do HPV, bem como a sua possível relação com os carcinomas e lesões benignas do epitélio oral, com o objetivo de contribuir com a literatura especializada sobre esse assunto que é tão controverso.

Data de recebimento: 4-8-2004
Data de aceite: 14-10-2004

¹ Mestre em Odontopediatria, UNICASTELO, Campinas, SP; professora do Curso de Especialização e Atualização em Odontopediatria ABO-ES; aluna do Curso de Especialização em Odontologia em Saúde Coletiva ABO-ES.

INTRODUÇÃO

Várias são as doenças que se manifestam na boca, entre elas, o câncer bucal que representa cerca de 90% de todas as neoplasias da boca e da orofaringe. De acordo com o Instituto do Câncer (INCA), órgão do Ministério da Saúde, o tumor bucal representa cerca de 5% do total da incidência mundial. Em termos de prevalência, o Brasil só perde para a Índia, sendo considerado um grave problema de Saúde Pública.

A engenharia genética fez grandes progressos. Descobriu o defeito nos genes, unidades hereditárias ou genéticas, situadas no cromossomo, e que determinam as características dos indivíduos. Agora tenta reconhecê-los um a um. Isso nos proporcionou o mapeamento de 2.800 genes relacionados com o câncer bucal, dos quais 500 aproximadamente eram totalmente desconhecidos. Espera-se ainda mapear 50 mil novos genes.

O Papilomavírus humano, agente viral muito relacionado com o câncer de colo de útero, tem sido amplamente associado a lesões na cavidade bucal. Apesar de controverso, existe um consenso no que se refere à sua ação oncogênica na cavidade bucal, como possível precursor da doença, fundamentando-se no fato de diversos tipos de partículas do vírus terem sido isolados de diferentes sítios epiteliais comprometidos.

É crescente o número de mulheres e indivíduos mais jovens acometidos pelo câncer bucal. A prevenção e o diagnóstico precoce do câncer são fundamentais, mas poucos são os profissionais preparados para isso. Ainda pensamos no projeto Genoma como ficção científica. Propusemos esta revisão, que relaciona o HPV com lesões bucais, no sentido de contribuir para o conhecimento profissional sobre o tema ainda muito desconhecido e controverso.

REVISÃO DA LITERATURA

Os vírus são agentes infecciosos desprovidos das estruturas necessárias para a sua autoduplicação. Assim, necessitam da maquinaria das células vivas para sua subsistência e multiplicação. São parasitas intracelulares e, usualmente, dependem de certos tipos de células em determinados hospedeiros. Para que ocorra a reprodução do vírus infectante, ele deve aderir à membrana

plasmática do tipo de célula preferido e penetrá-la, provocando mudanças genéticas que podem contribuir para o desenvolvimento de câncer (TERAI; TAKAGI, 2001).

Em meados de 1911, Peyton Rous demonstrou que um vírus, hoje conhecido como vírus do sarcoma de Rous, induzia tumores em galinhas. Novas descobertas propiciaram isolar o vírus RNA, tido como oncogênico, estabelecer o envolvimento dos vírus DNA, descoberto em 1957, quando Stewart, Eddy e Stanton produziram polioma em rato. Em 1969, o EBV, causador da mononucleose, foi associado aos linfomas de Burkitt e tumores da rino-faringe. Um marco fundamental que veio a explicar o modo pelo qual um vírus RNA infecta uma célula foi descobrir a RNA-DNA polimerase, comumente chamada de transcriptase-reversa, por Temin e Baltimore, em 1970, o que teve um significado especial no estudo dos vírus potencialmente oncogênicos, porque um grande número de vírus que causa câncer em animais possui núcleo de RNA (OLIVEIRA; OLIVEIRA, 1980).

Papilomavírus são vírus que infectam o epitélio cutâneo e mucoso, produzindo uma extensão de neoplasias epiteliais benignas e malignas em animais e humanos. São associados a uma variedade rara de lesões orais. Tem aumentado a suspeita de que eles podem estar implicados em algumas lesões orais pré-malignas e malignas (SCULLY et al., 1985).

O papilomavírus está entre os primeiros vírus a serem associados com neoplasias humanas. A evidência inicial de que o papilomavírus humano poderia causar câncer veio do estudo da Epidermodisplasia verruciforme (EV), uma doença rara, caracterizada por múltiplas verrugas cutâneas e imunidade celular defeituosa. Verruga que pode ser confundida com a verruga comum também resultado do HPV, cuja identificação clínica data de mais de 2000 anos (ROBBINS et al., 1991).

Dhariwal et al. (1995) afirmam que, no câncer bucal, a infecção pelo HPV tem se mostrado presente no DNA do vírus Epstein Bairr também isolado desse tipo de lesão, mas não existem evidências de sua ação direta no processo de transformação maligna de células do epitélio bucal. Sua identificação deve combinar características clínicas e histopatológicas.

Quanto ao potencial de malignidade, podem ser classificados em três tipos: baixo, intermediário ou alto risco de malignidade (DE VILLIERS, 1989),

de acordo com o sítio anatômico de infecção e/ou análise filogenética em HPVs mucosos e HPVs cutâneos (VAN RANST et al., 1996). Conforme o potencial de risco de desenvolvimento de neoplasias malignas em humanos, a Agência Internacional para a Pesquisa do Câncer, em 1997, classificou os HPVs 16 e 18 como carcinogênicos em humanos (grupo 1), os HPVs 31 e 33 como provavelmente carcinogênicos em humanos (grupo 2A) e alguns dos tipos remanescentes de HPV como, possivelmente, carcinogênicos em humanos (grupo 2B) (SUGERMAN et al., 1995).

Para Sugerman et al. (1995), a importância da infecção pelo HPV na carcinogênese oral é suportada pela capacidade dos HPVs de alto risco para imortalizar ceratinócitos orais. A imortalização pode envolver a desativação de proteínas supressoras de tumores pré-formadas pelas oncoproteínas virais, pelo bloqueio da transcrição de genes supressores de tumores como resultado da inserção do oncogene do HPV, ou pela estimulação da transcrição do oncogene celular pela inserção de seqüências ativadoras de transcrição do HPV.

As várias mutações foram encontradas nas regiões longas de controle isoladas de células neoplásicas orais e células epiteliais orais imortalizadas pelo HPV. As atividades promotoras dessas regiões longas de controle mutadas foram significativamente maiores do que o equivalente tipo selvagem em células cancerosas orais que continham o mesmo tipo de HPV. Esses resultados implicam que mutações nessas regiões de HPVs no câncer oral levariam à expressão aumentada de proteínas de transformação do HPV, as quais poderiam contribuir para o processo carcinogênico (SUGERMAN et al., 1995).

Mao et al. (1996) têm enfatizado a inativação da proteína p 53 com a mais freqüente alteração genética encontrada nos tumores pré-malignos e malignos do epitélio bucal. A prevalência do HPV no câncer oral tem variado de 0% a 100% nos trabalhos da literatura, principalmente por variações no tamanho da amostra, população estudada e sensibilidade das técnicas empregadas.

A infecção de ceratinócitos orais com HPV de alto risco pode ser envolvida na patogênese de alguns carcinomas epidermóides orais, apesar de as evidências implicando o HPV na carcinogênese oral serem, até o presente, principalmente circunstanciais (CRUZ et al., 1996).

A infecção pelo HPV é iniciada quando uma

partícula viral penetra em células basais e células indiferenciadas e em divisão do epitélio. O menor trauma, que ocorreria durante a relação sexual, permitiria ao vírus penetrar a camada basal do epitélio (ALANI; MUNGER, 1998).

Os estudos do envolvimento do HPV na iniciação e progressão das neoplasias orais têm gerado resultados conflitantes. A discrepância observada é atribuída, principalmente, à variação da sensibilidade das metodologias empregadas e a fatores epidemiológicos dos grupos de pacientes examinados (BOUDA et al., 2000).

Segundo Oliveira et al. (2000), o papilomavírus é um vírus que tem como principais sítios de infecção a pele e as mucosas. Mais de 100 tipos de HPV foram identificados até o presente. Quatro tipos de HPV são particularmente importantes, os tipos 06, 11, 16 e 18. A ação desses dois últimos tipos está principalmente associada às oncoproteínas E6 e E7 produzidas por eles. A E6 liga-se, seqüestra e degrada a p53, importante proteína supressora de tumor. A segunda liga-se e seqüestra a pRb, também supressora de tumor, facilitando a liberação de E2F. Desde longa data, esses parasitas intracelulares têm chamado a atenção dos pesquisadores, como agentes etiológicos do câncer. Dos 100 identificados, 24 tipos foram associados a lesões orais.

A integração do DNA viral é também dano genético, e a localização cromossômica da contribuição do HPV foi mapeada. Essas contribuições virais são eventos precoces no desenvolvimento do câncer, e a integração viral pode ser um indicador de um prognóstico pobre. O tipo de dano genético poderia ocorrer de diferentes formas, tal como amplificação gênica, translocação cromossomal e perda da heterozigose (LOH) na integração do HPV (HONMA et al., 2000).

Para Vidal et al. (2001), a presença e a relação do HPV no câncer bucal deve ser investigada, pois aponta a atuação do vírus como fator de promoção, paralelamente a fatores genéticos, e ainda predispositores externos, como fumo e álcool, daí a relevância de sua detecção o mais precoce.

Recentes evidências sugerem que o gene E5 do HPV-16 também pode induzir transformação em células epiteliais, possivelmente aumentando a transdução de sinal intracelular mediado por fatores de crescimento. Sendo assim, genes E5, E6 e E7 do HPV induziriam a transformação celular e poderiam estar envolvidos na carcinogênese.

Mesmo diante de tantas pesquisas feitas sobre o assunto, há muito para ser explorado, apesar de uma hipótese possível para a carcinogênese ser a interação sinérgica de carcinógenos químicos, virais, oncogenes e supressores de tumores (ABDELSAYED, 1991; CRUZ et al., 1996; PAZ et al., 1997; AZZIMONTI et al., 1999; SILVERMAN JUNIOR.; TERAJ; TAKAGI, 2001).

A proteína E6 do papilomavírus humano tem uma meia-vida de trinta minutos a quatro horas em células transformadas. Suas atividades oncogênicas têm sido refletidas em muitas análises, incluindo imortalização de células primárias, transformação de linhagens celulares estabelecidas, resistência à diferenciação terminal, tumorigênese e anulação do ponto de checagem do ciclo celular. A proteína E6 de HPVs de alto risco pode cooperar com a proteína E7 na imortalização de ceratinócitos humanos primários. A proteína E6 de HPVs de baixo risco poderia cooperar também com a E7 de HPVs de alto risco na imortalização de ceratinócitos humanos primários, quando houvesse menos atividade da proteína E6 dos HPVs de alto risco. E6 também coopera com EJ-ras ativado (RAPP; CHEN, 1998).

Desde que a proteína E6 do HPV-16 liga-se e degrada a p53, é intuitivo propor que ela suprimiria a apoptose. De fato, muitos estudos nos últimos anos associando a proteína E6 à apoptose têm sido realizados e mostram diminuição e aumento da apoptose em diferentes linhagens celulares e em resposta a diferentes agentes indutores de apoptose. De um modo similar ao adenovírus E1A/E1B na regulação da apoptose mediada, E6 inibiu e E7 induziu a apoptose independente da p53. Em adição, E6 pode suprimir a resposta de células imortalizadas por E7. A proteína E6 sozinha pode, também, inibir a atividade apoptótica e até mesmo por um caminho independente da p53. Esses fatos denotam o aumento da resposta apoptótica em células pela proteína E6 do HPV-16 (RAPP; CHEN, 1998).

A fusão das proteínas consistindo da metade N-terminal da E7 com o comprimento total da proteína E6 promove a degradação da pRb *in vitro*. No entanto, a degradação da pRb, com subsequente liberação de fatores de transcrição E2F, pode contribuir para a atividade transformadora da proteína E7 dos HPVs 16 e 18 (SUGERMAN et al., 1995).

A atividade transformadora *in vitro* dessa proteína correlaciona-se com sua eficiência de ligação

à pRb. Ela encontra-se no citoplasma, apesar de exercer a sua atividade biológica no núcleo. Como resultado, ativa os fatores de transcrição E2F, que são liberados da pRb. Esses fatores induzem a transcrição de genes importantes no controle da divisão celular, por promover a progressão do ciclo celular, atuando nas fases G1 e S (WEINBERG, 1995; VILLA, 1997).

A proteína E7 compartilha similaridades estruturais e funcionais com outras oncoproteínas virais de DNA, incluindo a proteína E1A do adenovírus e o antígeno T do SV40. Provavelmente essas outras proteínas virais e a E7 ligam-se à proteína supressora de tumor do retinoblastoma (pRb). O complexo E7-pRb é detectado em ceratinócitos humanos transformados, apesar de eles não serem considerados essenciais para a imortalização dessas células. Proteínas E7 de HPVs de alto e baixo risco são completamente similares na composição de aminoácidos e organização estrutural, diferindo em seu potencial de transformação e em outras propriedades bioquímicas. As proteínas E7 dos HPVs de alto risco formam complexos de alta afinidade com várias proteínas celulares do hospedeiro, incluindo a pRb, enquanto aquelas dos HPVs de baixo risco ligam-se com baixa afinidade (BARBOSA et al., 1990; MUNGER et al., 1996; LEE et al., 1998).

A proteína E7 do HPV-16 é capaz de ligar-se à pRb, que regula a transição G1/S do ciclo celular, seqüestrando-a, como possível mecanismo pelo qual o HPV poderia contribuir para a carcinogênese. A proteína E6 do HPV também mostra um importante papel na transformação celular, graças à sua capacidade para formar complexo com a p53, que protege a integridade do genoma celular. Essa oncoproteína dos HPVs tipo 16 e 18 tem mostrado não só a capacidade de formar esse complexo, mas também de degradar a p53, por um caminho ubiquitina-dependente (KAGIE et al., 1997; SUMMERSGILL et al., 2000).

Bustos et al. (1999), ao examinarem 1.950 biópsias, realizadas entre os anos de 1992-1997, na Faculdade de Odontologia da Universidade Nacional de Córdoba, um total de 4,77% (93) foi diagnosticado como neoplasias malignas e destas 79,7% (74) eram carcinomas. Selecionaram 33 biópsias e 33 amostras de mucosa normal, para exame por microscopia óptica e hibridização *in situ* para detecção do DNA HPV. Aplicado o teste estatístico do Qui-Quadrado, a prevalência do

HPV encontrada foi de 27,7% (9/33), 33,33% (3/9) carcinomas espinocelulares, 55,56% (5/9) carcinomas verrugosos e um melanoma. A presença viral, principalmente no carcinoma verrugoso, demonstra a natureza multicausal do câncer bucal e incrementa a probabilidade de malignidade, quando presente e, quando reduzido, diminui a frequência do câncer.

Soares et al. (2002), ao investigarem 15 biópsias orais com diagnóstico histopatológico de papiloma (n=7) e carcinoma (n=8), por imunohistoquímica (IHQ) e hibridização in situ (HIS), detectaram o papilomavírus em 13% (2) por meio do IHQ e 60% (9) por meio do HIS. Mesmo sendo o primeiro teste pouco sensível para diagnóstico do HPV, os autores sugeriram a participação do HPV 16/18 em lesões benignas e malignas da carcinogênese oral.

Vidal et al. (2001) e Vidal et al. (2004) buscaram verificar a presença do papilomavírus humano (HPV) de baixo e de alto risco em carcinomas orais por meio do teste de captura híbrida em amostras colhidas pela citologia esfoliativa bucal e, ainda, procuraram avaliar comparativamente as referidas leituras com alterações celulares indicativas desse vírus, obtidas com a interpretação citológica óptica convencional (hematoxilina-eosina (HE)/Papanicolau) numa amostra de 40 espécimes provenientes de 14 pacientes do Hospital do Câncer em Pernambuco, com suspeita de malignidade, e encontraram os seguintes resultados: 29 (72,5%) mostraram-se negativas para presença de HPV-DNA de baixo e de alto risco; nove (22,5%) foram positivas para o HPV-DNA de baixo e de alto risco; uma (2,5%) foi positiva apenas para o HPV de baixo risco; e também uma (2,5%) foi positiva apenas para o HPV de alto risco. Houve concordância entre todos os resultados positivos para presença de HPV-DNA nas amostras citológicas submetidas ao teste de captura híbrida e na leitura de esfregaço citológico ao microscópio óptico convencional. Concluíram que o vírus HPV pode comportar-se como mais um co-carcinógeno para o câncer de boca ao lado do tabagismo, etilismo e ação solar, à semelhança do carcinoma uterino.

DISCUSSÃO

Mudanças genéticas podem contribuir para o desenvolvimento de câncer (TERAI; TAKAGI,

2001). O papilomavírus infecta o epitélio cutâneo e mucoso, produzindo uma extensão de neoplasias epiteliais, sendo implicados em algumas lesões orais pré-malignas e malignas (SCULLY et al., 1985; ROBBINS et al., 1991). Segundo Oliveira et al. (2000), têm chamado a atenção, como agentes etiológicos do câncer, que 24 tipos foram associados a lesões orais. Mutações de HPVs no câncer oral levariam à expressão aumentada de proteínas de transformação do HPV, contribuindo para o processo carcinogênico (SUGERMAN et al., 1995). Soares et al. (2002) sugerem a participação do HPV 16/18 em lesões benignas e malignas da carcinogênese oral. Para Sugerman et al. (1995), a importância da infecção pelo HPV na carcinogênese oral é suportada pela capacidade dos HPVs de alto risco para imortalizar ceratinócitos orais in vitro. Mao et al. (1996) têm enfatizado a inativação da proteína p 53 com a mais freqüente alteração genética. É intuitivo propor que ela suprimiria a apoptose (RAPP; CHEN, 1998). Weinberg (1995) e Villa (1997) induzem a transcrição de genes importantes no controle da divisão celular. A proteína E7 do HPV-16 é capaz de ligar-se à pRb, que regula a transição G1/S do ciclo celular, seqüestrando-a, e a proteína E6 do HPV mostra um papel na transformação celular, graças à sua capacidade para formar complexo com a p53, sendo esses possíveis mecanismos para a carcinogênese. A oncoproteína tipo 16 e 18 têm mostrado capacidade de formar esse complexo, mas também de degradar a p53 (KAGIE et al., 1997; SUMMERSGILL et al., 2000).

A infecção de ceratinócitos orais com HPV de alto risco pode ser envolvida na patogênese de alguns carcinomas epidermóides, apesar das evidências implicando o HPV na carcinogênese oral serem circunstanciais (CRUZ et al., 1996). A iniciação e progressão das neoplasias orais têm gerado resultados conflitantes, principalmente, devido à variação da sensibilidade das metodologias empregadas e a fatores epidemiológicos (BOUDA et al., 2000). Para Vidal et al. (2001), a presença e a relação do HPV no câncer bucal deve ser investigada, pois aponta a atuação do vírus como fator de promoção, paralelamente a fatores genéticos, e ainda predispositores externos como fumo e álcool. Bustos et al. (1999) consideram que a presença do HPV demonstra a natureza multicausal do câncer bucal e incrementa a provável malignidade; quando o HPV está reduzido, diminui a frequência

do câncer. Vidal et al. (2001) e Vidal et al. (2004) concluíram que o vírus HPV pode comportar-se como mais um co-carcinógeno para o câncer de boca ao lado do tabagismo, etilismo e ação solar, à semelhança do carcinoma uterino. Para Alani e Munger (1998), a prevalência do HPV no câncer oral tem variado de 0% a 100%, com variações no tamanho da amostra, população estudada e sensibilidade das técnicas empregadas, havendo muito a ser explorado, apesar de uma hipótese da carcinogênese ser a interação sinérgica de carcinógenos químicos, virais, oncogenes e genes supressores de tumores (ABDELSAYED, 1991; CRUZ et al., 1996; PAZ et al., 1997; AZZIMONTI et al., 1999; SILVERMAN JÚNIOR.; TERAI; TAKAGI, 2001).

CONCLUSÃO

A associação do HPV com lesões benignas e malignas do epitélio oral tem se tornado a cada dia mais evidente, no entanto estamos ainda muito longe de podermos estabelecer com precisão qual o real papel desse vírus em tais lesões. A presença de diversos carcinógenos impede conclusões mais precisas e aponta uma atuação sinérgica do HPV com eles, o que de fato potencializaria o desenvolvimento de uma neoplasia maligna com origem no epitélio que reveste a mucosa oral. Apesar da ação oncogênica comprovada das proteínas E6 e E7 produzidas pelos HPVs 16 e 18 sobre as proteínas supressoras de tumor p53 e pRb, respectivamente, mais estudos empregando a biologia molecular são necessários para melhor facilitar o nosso entendimento sobre o assunto.

ABSTRACT

HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) - ITS ONCOGENIC ACTION IN THE ORAL CAVITY

Nowadays, it is common to refer to the Human Papilloma Virus (HPV) when talking about the etiology of oral carcinoma. Several studies have tried to prove that there is an association of that virus with the oral cancer. Its direct involvement with the oral carcinomas has not been proved yet. However, its synergetic action with other chemical and physical carcinomas in specific epidemoides

carcinom can explain the action of the Human Papilloma Virus in oral carcinogenesis. The oncogenic activity of the HPV was reviewed in this study, as well as its possible relation with the carcinomas and benign lesions of the oral epithelium. It was done aiming to improve the literature about a so controversial issue.

Keywords: HPV, oral cancer.

REFERÊNCIAS

- 1 ABDELSAYED, R. A. Study of human papillomavirus in oral epithelial dysplasia and epidermoid carcinoma in the absence of tobacco and alcohol use. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 71, p. 730-732, 1991.
- 2 ALANI, R. M.; MUNGER, K. Human papillomaviruses and associated malignancies. *J. Clin. Oncol.*, v. 16, p. 330-337, 1998.
- 3 AZZIMONTI, B. et al. Demonstration of multiple HPV types in laryngeal premalignant lesions using polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J. Med. Virol.*, v. 59, p. 110-116, 1999.
- 4 BARBOSA, M. S. et al. The region of the HPV E7 oncoprotein homologous to adenovirus E1a and SV40 large T antigen contains separate domains for Rb binding and casein kinase II phosphorylation. *Embo J.*, v. 9, p. 153-160, 1990.
- 5 BOUDA, M. et al. "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. *Mod. Pathol.*, v. 13, n. 6, p. 644-653, 2000.
- 6 BUSTOS, D. A. et. al. Detección del vírus papiloma humano en lesiones cancerosas orales en la ciudad de Córdoba. *Rev. Fac. Cienc. Med. Córdoba*, v. 56, n. 1, p. 65-71, 1999.
- 7 CRUZ, I. B. F. et al. Age-dependence of human papillomavirus DNA presence in oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol. Eur. J. Canc.*, v. 32B, n. 1, p. 55-62, 1996.
- 8 DE VILLIERS, E. M. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J. Virol.*, v. 63, p. 4898-4903, 1989.
- 9 DHARIWAL, S. K.; CUBIE, H. A.; SOUTHAN, J. C. Detection of human papillomavirus in oral

- lesions using commercially developed typing kits. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 10, p. 60-3, 1995.
- 10 HONMA, M. et al. Requirement of wild-type p53 protein for maintenance of chromosomal integrity. *Mol. Carcinog.*, v. 28, p. 203-214, 2000.
- 11 KAGIE, M. J. et al. p53 protein overexpression is common and independent of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer*, v. 80, p. 1228-1233, 1997.
- 12 LEE, J. O.; RUSSO, A. A.; PAVLETICH, N. P. Structure of the retinoblastoma tumour-suppressor pocket domain bound to a peptide from HPV E7. *Nature*, v. 391, p. 859-865, 1998.
- 13 MAO, E. J. et al. Human papilloma viruses and p53 mutations in normal, pre-malignant and malignant oral epithelia. *Pred. Oncol.*, v. 69, p. 152-258, 1996.
- 14 MINISTÉRIO DA SAÚDE. O problema do câncer no Brasil. 4. ed. rev. e atual. Rio de Janeiro: INCA/Pró-Onco, 1997.
- 15 MUNGER, K. et al. Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *Embo J.*, v. 8, p. 4099-4105, 1989.
- 16 NIELSEN, H. et al. Human papillomavirus in oral premalignant lesions. *Oral Oncol. Eur. J. Cancer*, v. 32B, n. 4, p. 264-270, 1996.
- 17 OLIVEIRA, B. V.; OLIVEIRA, M. B. M. Vírus e câncer: comportamento da célula transformada. In: TOMMASI, A. F.; GARRAFA, V. Câncer bucal. São Paulo: Medica, 1980. cap.3, p.159-171.
- 18 OLIVEIRA, M. C.; SOARES, R. C.; COSTA, A. L. L. Ação oncogênica papilomavírus humano. Disponível em: <<http://www.rbpo.com.br.2000>>. Acesso em: 30 maio 2003.
- 19 RAPP, L.; CHEN, J. J. The papillomavirus E6 proteins. *Bioch. Biophys Acta*, n. 1378, p. 1-19, 1998.
- 20 ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. Patologia estrutural e funcional. 4. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 1991. p. 198-250.
- 21 SCULLY, C. et al. Papillomaviruses: their possible role in oral disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 60, p. 166-174, 1985.
- 22 SOARES, C. P.; REIS, R. I.; KIMURA, S. S. Papilomavírus humano (HPV) em lesões malignas e benignas de mucosa bucal pelos métodos de imuno-histoquímica e hibridização in situ. *Rev. Ciênc. Far.*, v. 23, n. 1, p. 123-132, 2002.
- 23 SUGERMAN, P. B.; JOSEPH, B. K.; SAVAGE, N. W. The role of oncogenes, tumour suppressor genes and growth factors in oral squamous cell carcinoma: a case of apoptosis versus proliferation. *Oral Dis.*, v. 1, p. 172-188, 1995.
- 24 SUMMERSGILL, K. F. et al. p53 polymorphism, human papillomavirus infection in the oral cavity, and oral cancer. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 90, p. 334-339, 2000.
- 25 TERAJ, M.; TAKAGI, M. Human papillomavirus in the oral cavity. *Oral Med. Pathol.*, v. 6, p. 1-12, 2001.
- 26 VAN RANST, M.; TACHEZY, R.; BURK, R. D. Human papillomaviruses: a never ending story? In: LAEY, C. Papillomavirus reviews: current research on papillomaviruses. London: Leeds Medical Information, 1996.
- 27 VILLA, L. L. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Advanc. Canc. Res.*, v. 71, p. 321-341, 1997.
- 28 WEINBERG, R. A. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*, v. 81, p. 323-330, 1995.
- 29 VIDAL, A. K. L. et al. HPV: detection in oral carcinomas. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 40, n. 1, fev. 2004.
- 30 VIDAL, A. K. L. et al. Detecção do papilomavírus humano pela captura híbrida (tecnologia Digene) em lesões malignas da mucosa bucal. *Rev. Cons. Reg. Odontol. Pernamb.*, Recife, v. 4, n. 2, jul./dez. 2001.

Correspondência para/Reprint request to:

Margareth Pandolfi

Av. N. S. da Penha, 1495/905, Ed. Corporate Center, Praia do Canto, Vitória, ES 29045-401. Tel.: (27) 3225-8043
E-mail: margareth@ebnet.com.br