



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS MÉDICO-
CIRÚRGICAS**

DANIELLE PORTO PINHEIRO

**HPV NA CAVIDADE ORAL, OROFARINGE E MAMA DE MULHERES COM
CÂNCER DE MAMA: ESTUDO CASO-CONTROLE**

FORTALEZA

2023

DANIELLE PORTO PINHEIRO

**HPV NA CAVIDADE ORAL, OROFARINGE E MAMA DE MULHERES COM
CÂNCER DE MAMA: ESTUDO CASO-CONTROLE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas. Área de concentração: Comportamento biocelular em neoplasias

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro (UFC)

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves (UFC)

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P718h Pinheiro, Danielle Porto.

HPV na cavidade oral, orofaringe e mama de mulheres com câncer de mama : estudo de caso-controle /
Danielle Porto Pinheiro. – 2023.
149 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro.

Coorientação: Prof. Dr. Ana Paula Negreiros Nunes Alves.

1. Câncer de Mama. 2. Cavidade Oral. 3. HPV. 4. PCR. I. Título.

CDD 617

DANIELLE PORTO PINHEIRO

**HPV NA CAVIDADE ORAL, OROFARINGE E MAMA DE MULHERES COM
CÂNCER DE MAMA: ESTUDO CASO-CONTROLE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médico-Cirúrgicas. Área de concentração: Comportamento biocelular em neoplasias

Aprovada em ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Cristiane Cunha Frota
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo Henrique Diógenes Vasques
Centro Universitário Unichristus (UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Orleancio Gomes Ripardo de Azevedo
Instituto de Educação Médica (IDOMED)

Prof. Dr. Fernando André Campos Viana
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pela oportunidade de realizar um sonho.

À coordenadora do Departamento de Cirurgia, Dra Stela Regadas, por tornar possível a realização desta pesquisa.

Ao meu orientador Prof. Dr Luiz Porto, agradeço pela sua paciência e grande incentivo, que de forma determinada, competente e carinhosa, conduziu esta pesquisa de forma primorosa, e serei eternamente grata.

À minha coorientadora, Dra Ana Paula, agradeço pela oportunidade de aprendizado e ressalto minha eterna admiração.

À Dra Cristiane Frota, que mesmo nos momentos mais difíceis, não soltou minha mão, profissional competente, responsável e que contribuiu intensamente para eu me enquadrar na pesquisa, não medindo esforços, com paciência e incentivos constantes; ressalto minha admiração e reconhecimento por sua maneira firme e precisa, o que me faz ser eternamente grata.

À Soraya, pela forma carinhosa e profissional que me acolheu no Laboratório de Micobactérias da UFC, e mostrou-me o caminho para o desenvolvimento de uma pesquisa inovadora. Meus eternos agradecimentos.

Ao Gabriel, pela paciência e cuidado na análise estatística.

Ao apoio de bolsa da Capes que possibilitou adequado suporte para realização da pesquisa.

À Adriana Skeff, minha grande amiga, pelo apoio em todos os momentos de angústias e alegrias, sem palavras para agradecer.

Ao Luciano Praça, meu amigo querido, que sempre me incentiva a enfrentar desafios.

Agradeço ao meu sogro, Célio Bonates (*in memoriam*), que foi um incentivador permanente para a conquista deste momento e tenho certeza que onde estiver, vibrará pela realização de um sonho que aspirava para mim.

Minha eterna gratidão ao meu marido e filhos, Célio, Mateus e Marina, que em todos os instantes foram preponderantes, sacrificando momentos de lazer de suas vidas, para que fosse realizado esse meu desejo e que são minha razão de viver.

Aos meus queridos pais, João e Liége por terem sido fundamentais em todos os momentos de minha vida, por todo incentivo e apoio, sendo exemplos de vida.

Dedico esta vitória a vocês!

“Educação não transforma o mundo. Educação muda as pessoas. Pessoas mudam o mundo” (Paulo Freire).

RESUMO

O câncer de mama (CM) é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, tendo como principais fatores de risco: hereditariedade, idade, etilismo, aspectos reprodutivos e hormonais, e fatores ambientais. O Papilomavírus humano (HPV) é considerado como cofator de risco. Pesquisamos a presença do HPV na cavidade oral, orofaringe e mama de mulheres com e sem CM. A amostra de participantes (N = 132) foi de 58 com CM (grupo caso) e 74 sem CM (grupo controle). As amostras orais (N = 255) foram 130 raspados da mucosa oral e 125 *swabs* da orofaringe. As amostras da mama (N = 215) foram colhidas de 97 participantes, sendo 50 do grupo caso e 47 do grupo controle, obtidas de biópsia a fresco, *punch* de papila mamária e *swab* de ducto mamário, orientado pela dermatoscopia. A detecção/genotipagem do HPV foi por multiplex *nested* PCR com *primers* que amplificaram a região intergênica E6/E7 e detectaram os genótipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 56, 58 e 59. O DNA de HPV foi encontrado em 75,8% das amostras da cavidade oral e orofaringe e 36,7% das amostras mamárias ($p < 0,001$). No grupo caso, o histórico de câncer na família foi maior ($p = 0,015$), sendo o ginecológico mais comum ($p = 0,012$). Na associação das variáveis, houve predominância viral na faixa etária superior a 51 anos ($p = 0,8$), nas pardas ($p = 0,015$) e evangélicas ($p = 0,042$). No grupo controle (76,6%) a presença de HPV foi maior do que no grupo caso (72%) e nas participantes que foram ao dentista há mais de 6 meses ($p = 0,021$). Nas amostras orais, a positividade foi similar entre os grupos caso e controle. A presença simultânea de mais de um genótipo foi maior na mucosa oral ($p = 0,004$). O resultado de maior relevância apontou que dentre as mulheres com HPV positivo na mama, 77,8% (28/36) apresentaram HPV simultaneamente na cavidade oral, orofaringe e mama, e, dentre elas, 42,8% (12/28) tinham o mesmo genótipo na boca e mama, com predominância de 91,6% dos HPV 6 e 11. A maior positividade de HPV foi encontrada no grupo controle, tanto na cavidade oral, orofaringe e mama, evidenciando a necessidade de implementação de testes de triagem no monitoramento de indivíduos susceptíveis nos serviços de saúde. Ademais, os mesmos genótipos de HPV detectados simultaneamente na cavidade oral, orofaringe e mama de uma mesma participante é uma forte evidência de que possa, de fato, existir uma via de contaminação oral do HPV no tecido mamário pela zona de transição do ducto mamário através do contato boca e mama, reforçando a ideia do envolvimento do HPV como cofator do CM.

Palavras-chave: Câncer de Mama; Cavidade Oral; HPV; PCR.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is a public health problem in Brazil and worldwide, with the following main risk factors: heredity, age, alcoholism, reproductive and hormonal aspects, and environmental factors. Human papillomavirus (HPV) is considered a risk cofactor. We investigated the presence of HPV in the oral cavity, oropharynx and breast of women with and without BC. The sample of participants (N = 132) was 58 with BC (case group) and 74 without BC (control group). The oral samples (N = 255) were 130 oral mucosa scrapings and 125 oropharyngeal swabs. Breast samples (N = 215) were collected from 97 participants, 50 case group and 47 control group, obtained from fresh biopsy, mammary papilla punch and mammary duct swab, guided by dermoscopy. HPV detection/genotyping was by multiplex nested PCR with primers that amplified the E6/E7 intergenic region and detected genotypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 56, 58 and 59. HPV DNA was found in 75,8% of samples from the oral cavity and oropharynx and 36,7% of breast samples ($p < 0,001$). In the case group, the history of cancer in the family was higher ($p = 0,015$), with gynecological cancer being the most common ($p = 0,012$). In the association of variables, there was a viral predominance in the age group over 51 years ($p = 0,8$), in brown ($p = 0,015$) and evangelical ($p = 0,042$). In the control group (76,6%) the presence of HPV was higher than in the case group (72%) and in participants who had been to the dentist for more than 6 months ($p = 0,021$). In oral samples, positivity was similar between case and control groups. The simultaneous presence of more than one genotype was higher in the oral mucosa ($p = 0,004$). The most relevant result showed that among women with positive HPV in the breast, 78% (28/36) had HPV simultaneously in the oral cavity, oropharynx and breast, and, among them, 42,8% (12/28) had the same genotype in the mouth and breast, with a predominance of 91,6% of HPVs 6 and 11. implementation of screening tests for monitoring susceptible individuals in health services. Furthermore, the same HPV genotypes detected simultaneously in the oral cavity, oropharynx and breast of the same participant is strong evidence that there may, in fact, be an oral contamination pathway for HPV in the breast tissue through the transition zone of the mammary duct through mouth-breast contact, reinforcing the idea of the involvement of HPV as a cofactor of BC.

Keywords: Breast Cancer; Oral Cavity; HPV; PCR.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Esquema representativo do genoma do HPV mostrando o valor aproximado e a localização dos 8 quadros de leitura sobrepostos em uma orientação linear.	22
Figura 2	– Efeito das proteínas E6 e E7 do HPV no ciclo celular.....	25
Figura 3	– Esquema representativo de como o HPV infecta o tecido epitelial e as múltiplas etapas da carcinogênese do HPV após infectar a célula do hospedeiro.....	27
Figura 4	– Corte histológico da zona de transição no colo do útero localizada entre o epitélio estratificado escamoso do ectocérvice e o epitélio simples colunar do endocérvice.	29
Figura 5	– Esquema representativo da anátomo histologia da glândula mamária feminina madura (lado esquerdo) e da papila mamária (lado direito).	37
Figura 6	– Corte histológico da zona de transição na mama.	38
Figura 7	– Fluxograma das especialidades e instituições acadêmicas envolvidas na pesquisa.	52
Figura 8	– Swab para coleta na orofaringe, região a ser coletada e execução da coleta com swab na orofaringe.	56
Figura 9	– Coleta do raspado da mucosa jugal e lateral de língua.	57
Figura 10	– Material necessário para a coleta das amostras mamárias.	58
Figura 11	– Visão da mama a olho nu e visão da papila mamária normal com o dermatoscópio.	58
Figura 12	– Visão da papila mamária com Carcinoma de Paget por dermatoscopia.....	58
Figura 13	– Uso do dermatoscópio nas mamas de todas as participantes, com achado sugestivo de HPV.....	59
Figura 14	– PureLink™ Genomic DNA Mini Kit.....	60
Figura 15	– Amostra swab de orofaringe.	60
Figura 16	– Amostra raspado da mucosa oral.	60
Figura 17	– Extração do DNA de amostra de biópsia da mama.	61
Figura 18	– Protocolo de Extração de DNA.....	62
Figura 19	– Extração do DNA das amostras, utilização do vórtex e do Thermo-shaker.	63
Figura 20	– Espectrofotômetro.....	63
Figura 21	– Amplificação de amostras das participantes e de condiloma vaginal com os iniciadores MY09/MY11 e β -globina PC04 e GH20.	64
Figura 22	– O preparo do mix em câmara de fluxo laminar.	65

Figura 23 – Amplificação de amostras das participantes do estudo e de condiloma vaginal com os iniciadores GP-E6-3F/5B/6B da região intergênica dos genes E6 e E7 do HPV.	66
Figura 24 – Amplificação de amostras das participantes e de condiloma vaginal com os iniciadores tipo-específicos Mix 1 (tipos 16, 18, 31, 45 e 59) do gene E6-E7 do HPV.	68
Figura 25 – Amplificação de amostras das participantes e de condiloma vaginal com os iniciadores tipo-específicos Mix 2 (HPV tipos 33, 6/11, 52, 56 e 58) do gene E6-E7 do HPV.....	68
Figura 26 – Diagrama das posições dos produtos de amplificação das PCRs em relação ao genoma do HPV 16.	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Características sociodemográficas das participantes do estudo (N=132).....	73
Tabela 2	– Dados da anamnese odontológica (N=132).....	75
Tabela 3	– Parâmetros de investigação diagnóstica do câncer de mama.	76
Tabela 4	– Presença de HPV na boca/orofaringe quanto às características sociodemográficas como faixa etária, raça e religião (N=132).	77
Tabela 5	– Frequência de HPV na cavidade oral e em orofaringe das participantes (N=132).	79
Tabela 6	– Frequência de HPV na cavidade oral e orofaringe no total das amostras orais (N=255).	80
Tabela 7	– Frequência de HPV na cavidade oral e em orofaringe nos diferentes tipos de amostras orais.	81
Tabela 8	– Frequência de HPV na mama por participantes (N=97).....	82
Tabela 9	– Frequência de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama conforme estado civil.	83
Tabela 10	– Análise multivariada comparado a detecção simultânea do HPV na cavidade oral, orofaringe e mama.	84
Tabela 11	– Ajuste de regressão logístico para avaliar raça, religião e tratamento para IST do parceiro.	85
Tabela 12	–Ajuste de regressão logística para avaliar raça, religião e tratamento para IST com o parceiro.	85
Tabela 13	– Frequência de mais de um genótipo de HPV nas amostras da orofaringe e cavidade oral.	86
Tabela 14	– Histórico de câncer ginecológico na família por grupos estudados (N=132)....	87
Tabela 15	–Tempo da última avaliação odontológica por grupo caso e controle.	87
Tabela 16	– Frequência de HPV nas amostras orais distribuídos entre os grupos caso e controle.	88
Tabela 17	–Frequência de HPV por local de obtenção das amostras orais entre os grupos caso e controle.	89
Tabela 18	–Frequência de HPV e seus genótipos na mama dos grupos caso/controle (N=97).	91
Tabela 19	– Presença de HPV e genótipos de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama por grupo caso-controle.	92

Tabela 20	–Risco de chance de presença de HPV na cavidade oral/orofaringe comparado à mama nos grupos caso e controle.	93
Tabela 21	–Frequência de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama na mesma participante.	94
Tabela 22	–Presença do mesmo genótipo de HPV na cavidade oral/orofaringe e mama na mesma participante no grupo caso-controle.	94
Tabela 23	– HPV presente na cavidade oral/orofaringe (boca) e mama na mesma participante, por variáveis sociodemográficas.....	96

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	– Estadiamento dos tipos de cânceres de acordo com o sistema TNM.	46
Quadro 2	– Composição do mix para a PCR E6 e E7 do HPV	64
Quadro 3	– Reação de amplificação para a tipagem do HPV.....	67

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	– Distribuição das participantes nos grupos estudados por diferentes sítios anatômicos das coletas.....	71
Gráfico 2	–Frequência e percentual de HPV na cavidade oral e orofaringe das participantes (N=132) e genótipos detectados nas amostras orais positivas.....	79
Gráfico 3	– Frequência (%) e genótipos de HPV nas amostras mamárias das participantes.	82
Gráfico 4	– Frequência de HPV por local de obtenção das amostras da cavidade oral e orofaringe por grupo caso/controle.....	90
Gráfico 5	–Representação gráfica do risco de chance da presença de HPV na cavidade oral/orofaringe comparado à mama nos grupos caso e controle.....	93
Gráfico 6	– Representação gráfica da presença de HPV na cavidade oral/orofaringe (boca) e mama na mesma participante.....	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC	Carcinoma espinocelular
CM	Câncer de mama
CPOD	Dentes cariados, perdidos e obturados
E2F	Fator de transcrição E2F
HER 2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
HPV	Papilomavírus humano
IST	Infecção sexualmente transmissível
IMC	Índice de massa cor
LCR	Long Control Region
Nm	Nanômetro
P53	Proteína 53
pB	Pares de base
PCR	Reação cadeia de polimerase
RB	Proteína Retinoblastoma
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona
TCLE	Termo de consentimento live e esclarecido
WHO	World Health Organization
ZT	Zona de transição ou transformação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	19
2.1	Objetivo Geral	19
2.2	Objetivos Específicos.....	19
3	REVISÃO DA LITERATURA - PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)	20
3.1	Biologia do HPV	20
3.2	Tipologia do HPV	23
3.3	Carcinogênese e HPV	23
3.4	HPV e colo uterino	28
3.5	HPV na cavidade oral	30
3.6	Câncer de mama.....	36
3.7	Fatores de risco do câncer de mama.....	38
3.7.1	<i>Fatores não-modificáveis</i>	<i>39</i>
3.7.2	<i>Fatores modificáveis.....</i>	<i>42</i>
3.8	Classificação do câncer de mama.....	43
3.9	Papel do HPV na carcinogênese mamária	46
3.9.1	<i>Discordância do HPV na carcinogênese mamária</i>	<i>47</i>
3.9.2	<i>Genótipos do HPV encontrados na mama</i>	<i>48</i>
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	52
4.1	Tipo, período e local de estudo	52
4.2	População do estudo.....	52
4.3	Aspectos éticos	53
4.4	Amostra	53
4.4.1	<i>Critérios de inclusão.....</i>	<i>54</i>
4.4.2	<i>Critérios de exclusão</i>	<i>54</i>
4.5	Recrutamento das participantes	54
4.5.1	<i>Coleta das Amostras Orais</i>	<i>56</i>
4.5.2	<i>Coleta das Amostras da Mama</i>	<i>57</i>
4.6	Processamento das Amostras Oral e Mamária	59
4.6.1	<i>Extração do DNA genômico</i>	<i>59</i>
4.7	Análise estatística	69
5	RESULTADOS.....	71

5.1	Dados gerais	71
5.1.1	<i>Aspectos sociodemográficos</i>	71
5.2	Condições de saúde.....	74
5.2.1	<i>Consumo de drogas lícitas e ilícitas</i>	74
5.2.2	<i>Dados sexuais e reprodutivos</i>	74
5.2.3	<i>Avaliação odontológica</i>	75
5.2.4	<i>Diagnóstico de câncer de mama</i>	76
5.3	Associação do HPV na cavidade oral e orofaringe com os dados sociodemográficos.....	77
5.4	Frequência de HPV na cavidade oral e orofaringe	78
5.5	Frequência de HPV na mama	82
5.6	Frequência de HPV na boca e mama.....	82
5.7	Frequência de mais de um tipo de genótipo de HPV nas amostras orais.....	86
5.8	Análise comparativa entre as participantes com CM (caso) e sem CM (controle)	86
5.8.1	<i>Histórico de doenças associadas ao HPV e realização de exames por grupo caso-controle</i>	86
5.8.2	<i>Histórico do câncer ginecológico por grupo caso-controle</i>	86
5.8.3	<i>Tempo da última avaliação odontológica por grupo caso-controle</i>	87
5.8.4	<i>Frequência de HPV nas amostras orais por grupo caso-controle</i>	88
5.8.5	<i>Frequência de genótipos de HPV na mama no grupo caso-controle.....</i>	90
5.8.6	<i>Frequência simultânea de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama nos grupos</i>	91
5.9	Frequência de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama na mesma participante	94
6	DISCUSSÃO	97
7	CONCLUSÃO	105
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	106
	REFERÊNCIAS	107
	APÊNDICE I – QUESTIONÁRIO DE PESQUISA – HPV	135
	APÊNDICE II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	142
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	144
	ANEXO B – COMPROVAÇÃO DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO	148

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é a segunda neoplasia maligna mais comum entre as mulheres no Brasil, sendo considerado um grave problema de saúde pública em virtude das elevadas taxas de morbidade e mortalidade e pelo atraso no diagnóstico em mais de 50% dos casos. Sua incidência corresponde a 22,4% dos casos novos de câncer diagnosticados a cada ano. A estimativa é de 73.610 novos casos de CM. No Ceará, estima-se para o ano de 2023, 3.080 casos novos (INCA, 2022).

A etiologia do câncer de mama é complexa e ainda não está totalmente esclarecida. Dentre os fatores de risco mais conhecidos na literatura, os principais são: hereditariedade, idade, raça, dieta e estilo de vida incluindo o uso do tabaco industrializado ou tabaco *in natura*, obesidade, falta de atividade física e consumo excessivo de álcool; aspectos reprodutivos e hormonais, como paridade, menarca precoce, menopausa tardia, uso de contraceptivo oral e reposição hormonal, ambiente e alta densidade mamária (PINHO; COUTINHO, 2007; SYRJÄNEN, 2011; RODRIGUES, 2011; CADIZ *et al.*, 2013 RENCK *et al.*, 2014; BREYER, 2016; MOHAMMED *et al.*, 2023). Ultimamente, o HPV tem sido encontrado associado à neoplasia mamária, levantando-se questões sobre sua etiologia (RODRIGUES, 2011).

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus ubíquo, de DNA, que tem um amplo tropismo pelo epitélio das mucosas e já foi detectado em mucosas genital e bucal, adquirido por transmissão sexual, via genital ou oral (MIRGHANI *et al.*, 2015). Podendo também ser transmitido, ainda precocemente, durante o nascimento, do trato genital da mãe para a cavidade bucal da criança (ROSA *et al.*, 2009).

O papel oncogênico do HPV no desenvolvimento do carcinoma cervical uterino é bem estabelecido, com prevalência do HPV em 99,7%, por isso é considerado o principal fator de risco neste tipo de neoplasia (NANDAKUMAR; RAMNATH; CHATURVEDI, 2009).

O HPV tem sido identificado em espécimes tumorais de vários sítios anatômicos da região de cabeça e pescoço. Todavia, diferentemente do carcinoma de colo uterino, não há dados definidos confirmando o papel da carcinogênese do HPV nestas neoplasias (SOUZA; GONÇALVES, 2009). Entretanto, Melo *et al.* (2012) concluíram, baseados em estudos de revisões sistemáticas e de meta-análises, que o HPV é um fator de risco independente para carcinomas espinocelulares de boca e orofaringe, principalmente nas tonsilas.

Em pesquisa realizada no Hospital Universitário Walter Cantídio pelo grupo de pesquisa da pós-graduação do Departamento de Cirurgia da UFC, associou-se o HPV ao câncer de mama, apresentando 49,5% de positividade para a presença de HPV em amostras de CM e

15,8% de positividade em tecido mamário sem alterações (CAVALCANTE *et al.*, 2018). Destes resultados fica a pergunta: como o HPV chega ao tecido mamário, sem percorrer a via hematogênica? Assim, seguindo essa mesma linha de pesquisa, este trabalho se propôs a pesquisar a presença de HPV de risco na cavidade oral, orofaringe e papila mamária, no sentido de entender a provável via de contaminação do tecido mamário.

2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Existe um grande número de pacientes jovens com câncer de mama no Ceará, na mesma faixa etária das pacientes com câncer de colo de útero.

2.1 Objetivo Geral

Pesquisar o HPV na cavidade oral, orofaringe e mama em mulheres com câncer de mama comparando com mulheres sem câncer de mama.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar por técnica multiplex *nested* PCR a frequência do DNA de HPV nas amostras orais e de mama em participantes com carcinoma mamário e sem carcinoma mamário.
- Avaliar a presença dos genótipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 56, 58 e 59, nas amostras orais e da mama nos grupos estudados.
- Correlacionar a frequência do HPV na cavidade oral, orofaringe e mama.
- Traçar um perfil clínico epidemiológico da amostra estudada e comparar com a positividade de HPV nos dois grupos.

3 REVISÃO DA LITERATURA - PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

A infecção pelo HPV é a infecção sexualmente transmissível (IST) mais prevalente. O vírus causa vários tipos de lesões, desde benignas a neoplasias malignas em um grande número de pessoas no mundo (COHEN *et al.*, 2019; PEŠUT *et al.*, 2021). Afeta mais comumente indivíduos sexualmente ativos e apresenta-se como fator de risco para diversos tipos de cânceres, como de vulva, vagina, cabeça e pescoço, além do de colo de útero (ESQUENAZI *et al.*, 2010; INCA, 2020; QADERI K *et al.*, 2021, FELIX *et al.*, 2022).

A transmissão do HPV ocorre principalmente pelo contato pele a pele, sendo transmitido pelo contato oral-genital, genital-genital ou mesmo manual-genital. Dessa forma, o risco de contrair infecção genital por HPV é influenciado pela atividade sexual, principalmente se iniciada em idade precoce, bem como histórico de outras doenças sexualmente transmissíveis. Vale salientar que o contágio pode ocorrer mesmo na ausência de penetração vaginal ou anal. O uso do preservativo pode não proteger adequadamente os indivíduos da exposição ao HPV, uma vez que o HPV pode ser transmitido pelo contato com tecidos labiais, escrotais ou anais infectados que não são protegidos pelo preservativo (BURD, 2003). Pode também haver a transmissão durante o parto. Não está comprovada a possibilidade de contaminação por meio de objetos, do uso de vaso sanitário e piscina ou pelo compartilhamento de toalhas e roupas íntimas (INCA, 2022).

São considerados principais fatores de risco da infecção pelo HPV a atividade sexual precoce, múltiplos parceiros, possuir outras ISTs, tabagismo, uso prolongado de contraceptivos orais e baixa imunidade. Estudos confirmam a correlação entre o estresse psicológico e a recorrência de infecções com o HPV, podendo causar diminuição da resistência imunológica (CVITANOVIC *et al.*, 2020; GUEDES *et al.*, 2020).

3.1 Biologia do HPV

O HPV pertence à família Papillomaviridae, uma das mais antigas famílias virais conhecidas. É um vírus ubíquo de DNA, pequeno, com 55 nm de diâmetro, epiteliotrópico, capaz de infectar tanto os queratinócitos da pele quanto os das mucosas (oral e genital), são, portanto, classificados conforme o seu tropismo, seja ele cutâneo ou mucoso (NELSON, ROSE; MOROIANU, 2002; BURD, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2003).

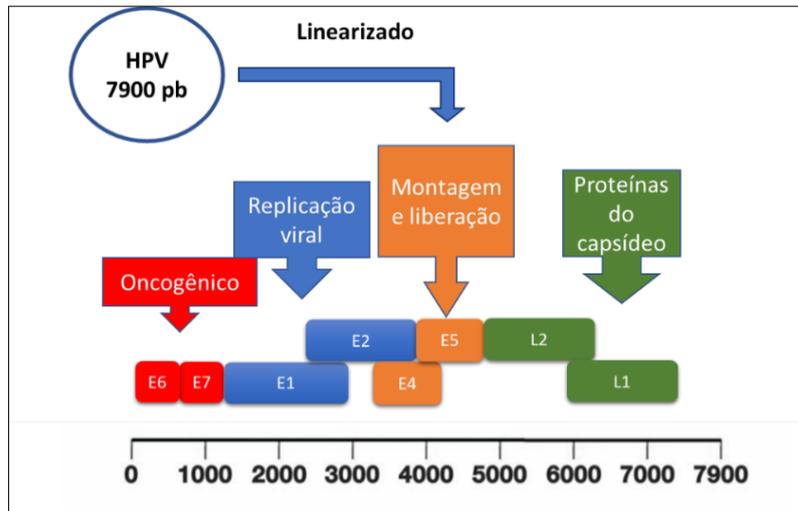
O HPV é um grupo heterogêneo de vírus (SOUTO *et al.*, 2005). São mais de 200 subtipos já identificados, dentre os quais 24 já foram detectados na cavidade oral. São

particularmente importantes os tipos 6 e 11, envolvidos na etiologia de lesões benignas do epitélio oral; e os tipos 16 e 18, comprovadamente carcinogênicos e possivelmente envolvidos na etiologia de determinados carcinomas epidermóides orais. A patogenicidade dos dois últimos está principalmente associada à atuação das duas oncoproteínas E6 e E7 expressas por eles e que serão abordadas mais adiante.

O HPV é incapaz de penetrar através de epitélio escamoso intacto. O ciclo de vida do HPV relaciona-se aos queratinócitos encontrados na epiderme e no epitélio escamoso dos órgãos genitais, cavidade oral e esôfago (PINIDIS *et al.*, 2016). Infecta, *in vivo*, à camada basal da pele ou mucosa mitoticamente ativa, por meio de microabrasões ou feridas no epitélio. Dissemina-se pelo contato direto célula-célula sem uma viremia clássica. No entanto, grande parte das infecções é eliminada pelo sistema imune, não resultando em doença clínica. Quando o sistema imunológico não consegue frear a invasão do vírus, ocorre a interação entre o capsídeo viral e a membrana citoplasmática da célula do hospedeiro ocasionando a penetração e desnudamento do ácido nucléico viral (ESQUENAZI *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2011).

O genoma viral apresenta pelo menos três regiões: a região de controle longo (LCR, do inglês *Long Control Region*) que é uma região reguladora não codificante com 400 a 1.000 pb; a região E (do inglês, *early*) que é formada pelos genes E1, E2, E3, E4, E5, E6 e E7, onde E1 tem relação com a replicação viral, E2 com a transcrição e replicação, E4 com a maturação viral e alteração da matriz intracelular. Os genes E5, E6 e E7 estão envolvidos na transformação celular; e a região L (do inglês, *late*) que é formada pelos genes L1 e L2 que codificam as proteínas do capsídeo (ZUR HAUSEN, 1996; BURD, 2003; FEHRMANN, 2003; WOLSCHICK *et al.*, 2007). Dessa forma, os genes E são expressos logo após a infecção e codificam as proteínas envolvidas na indução e regulação da síntese de DNA, já os genes L são expressos em estágios posteriores de infecção, codificando as proteínas do capsídeo viral (MUNGER; JONES, 2015; ZUR HAUSEN, 1996; Figura 1).

Figura 1–Esquema representativo do genoma do HPV mostrando o valor aproximado e a localização dos 8 quadros de leitura sobrepostos em uma orientação linear.



Fonte: Elaborada pela autora (adaptado de Arney *et al.*, 2010, p. 525).

A E6 liga-se, sequestra e degrada a p53, uma importante proteína supressora tumoral. A E7, liga-se e sequestra a proteína do retinoblastoma, pRb, também supressora tumoral, facilitando assim a liberação do fator de transcrição E2F permitindo a célula infectada prosseguir no ciclo celular e se dividir, por mitose, indefinidamente (OLIVEIRA *et al.*, 2003; WENTZENSEN; VON KNEBEL DOEBERITZ, 2007; MUNGER; JONES, 2015; ELAGALI *et al.*, 2021).

Durante o ciclo de vida viral normal, o HPV se replica extracromossomicamente, mas eventualmente se integra ao genoma do hospedeiro na região E1 e E2, em que mecanismos de hipermetilação podem interromper o gene E2, que tem a função de regular negativamente os oncogenes E6 e E7, promovendo a superexpressão de E6 e E7 e, conseqüentemente, a capacidade de progredir para o câncer. As alterações causadas pela integração do vírus podem causar instabilidade genômica devido à interrupção do ciclo celular (ESTEVÃO *et al.*, 2019).

Dessa maneira, o ciclo biológico do HPV está ligado ao ciclo celular das células epiteliais hospedeiras, nas quais a replicação viral acompanha a diferenciação e a maturação, sendo nas camadas superiores do epitélio onde se encontra maior atividade de replicação viral e maior quantidade de partículas virais (PORNTHANAKASEM *et al.*, 2001; ZUR HAUSEN, 2002; LAWSON, 2009; DOORBAR *et al.*, 2012).

3.2 Tipologia do HPV

Aproximadamente 200 genótipos diferentes de HPV já foram identificados e classificados nas formas cutânea e mucosa. Assim, os genótipos, também chamados de subtipos, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 66, 68, 73 e 82 são citados como de alto risco; enquanto que 6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81 como de baixo risco; e 30, 34, 53, 57, 62, 64, 67 e 69 são designados como de tipo inespecífico ou indeterminado (BURD, 2003; MUNOZ *et al.*, 2003; BOCCARDO; MUNGER, 2004; VILLA, 2004; REIS *et al.*, 2010).

O HPV pode ser agrupado com base na propensão à progressão maligna das lesões. Os subtipos HPV 6 e HPV 11 causam mais de 90% das verrugas genitais. Os HPV's de alto risco têm maior probabilidade de persistir e estarem associados a lesões pré-cancerígenas, como por exemplo o HPV 16, 18 e 58 que causam lesões intraepiteliais escamosas e podem evoluir para carcinoma escamoso invasivo (WANG, 2012; MENÊSES; TORALLES; MENDES, 2019).

3.3 Carcinogênese e HPV

De um modo geral, a carcinogênese é um processo multifatorial estimulado principalmente por predisposições genéticas e causas ambientais (Łukasiewicz *et al.*, 2021). Pode ocorrer em todas as células, tecidos e órgãos, causando alterações patológicas que resultam em diversos tipos de câncer. Seis mecanismos celulares podem ser elencados: evasão da apoptose, capacidade ilimitada de divisão, aumento da angiogênese, resistência aos sinais anticrescimento, indução de sinais de crescimento próprio e capacidade de originar metástase (HANAHAN; WEINBERG, 2000).

As cepas, 16, 18 e 31 foram capazes de, *in vitro*, imortalizar as células, através da incorporação de proteínas oncogênicas (E6 e E7), que inativam os supressores tumorais, ativam ciclinas, inibem a apoptose e combatem a senescência celular. Entretanto, *in vivo*, estes tipos virais não formam tumores em animais experimentais, evidenciando a necessidade de mais estudos (KUMAR *et al.*, 2010).

As proteínas virais E6 e E7 produzidas pelo HPV atuam em um estágio muito precoce da carcinogênese, aumentando significativamente a capacidade de duplicação da célula epitelial, ao bloquear as vias apoptóticas (CANDOTTO *et al.*, 2017), além disso são capazes de interagir com as proteínas controladoras do ciclo celular. Em decorrência dessa interação, a célula é conduzida à transformação, imortalização celular e câncer (SOUTO *et al.*, 2005). Além

disso, o gene do HPV expressa a oncoproteína E5 que estimula o fator de crescimento epidérmico que aumenta a proliferação celular, podendo influenciar no processo de transformação maligna (TERMINE *et al.*, 2008; HOOPE-SEYLER; HOPPE-SEYLER, 2011; LETO *et al.*, 2011; MELO *et al.*, 2012).

O HPV pode se integrar ao genoma do hospedeiro e causar instabilidade genômica, aumentando o risco de progressão neoplásica devido à síntese das oncoproteínas E6 e E7, levando à proliferação celular (AKAGI *et al.*, 2014; SCHIFFMAN *et al.*, 2016), desempenhando um papel na imunossupressão inata, fundamental para eliminar a infecção (AKAGI *et al.*, 2014; SADRI NAHAND *et al.*, 2020).

O câncer surge após uma sequência prolongada de eventos envolvendo oncogenes e genes supressores tumorais e o HPV pode atuar em estágios específicos da carcinogênese de alguns casos de CM (WANG *et al.*, 2018; DE CAROLIS, 2019).

Tendo em vista que não está bem definido o mecanismo no qual o HPV influencia ou promove a carcinogênese na mama, hipotetiza-se que possa existir uma via oral de contaminação da papila mamária. Além disso, há evidências de que as oncoproteínas E6 e E7 podem imortalizar células epiteliais mamárias humanas através da inativação de p53 e pRB, respectivamente, evidenciando sua importância na transformação celular (WAZER *et al.*, 1995; WOODS, 2005).

Outro fato é que a expressão da proteína p53 apresentou-se significativamente inibida no CM HPV positivo quando comparado ao tumor mamário HPV negativo, indicando que os HPVs podem ser biologicamente ativos no CM (LAWSON, 2016b; LAWSON *et al.*, 2018).

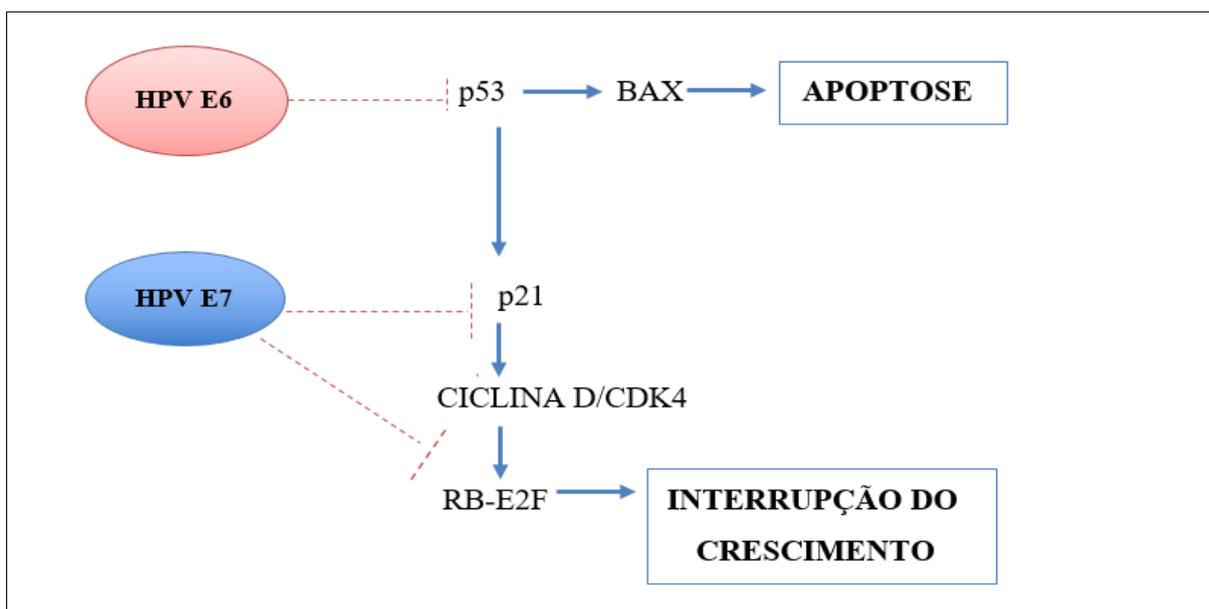
A maioria (86-100%) do genoma do HPV está presente no tecido mamário de forma integrada, uma etapa importante da transformação celular epitelial induzida pelo HPV, bem como a carcinogênese (MCBRIDE, 2017).

A expressão dos oncogenes E6 e E7 tem suas implicações biológicas significativas na carcinogênese. Os transcritos E6/E7 foram detectados em 24-100% das amostras de CM (Islam *et al.*, 2020). Diferentes pesquisadores detectaram a expressão das proteínas E6 e E7 em 24-76% das amostras da mama, indicando relevância funcional do HPV no tecido tumoral da mama (LAWSON, 2015; ISLAM *et al.*, 2020). A expressão de E6 e E7 foi evidente no tecido normal adjacente, no mamilo e na camada epitelial da pele normal da mama (LAWSON, 2016b; ISLAM *et al.*, 2017b).

O efeito global das proteínas E6 e E7 consiste no bloqueio da apoptose e na remoção das restrições à proliferação celular (Figura 2). A oncoproteína E7 se liga à pRb e inativa sua

função por prevenir a ligação de pRb ao fator de transcrição E2F, podendo também degradá-la. Em células com aumento da expressão da proteína E7, a inspeção do controle da transição da fase G1 para S é perdida e as células continuam no ciclo celular, levando a uma proliferação celular descontrolada (FERRARO *et al.*, 2011).

Figura 2–Efeito das proteínas E6 e E7 do HPV no ciclo celular.



Fonte: Elaborada pela autora (adaptado de Münger & Howler, 2002 IN: Robbins & Conran, 2010).

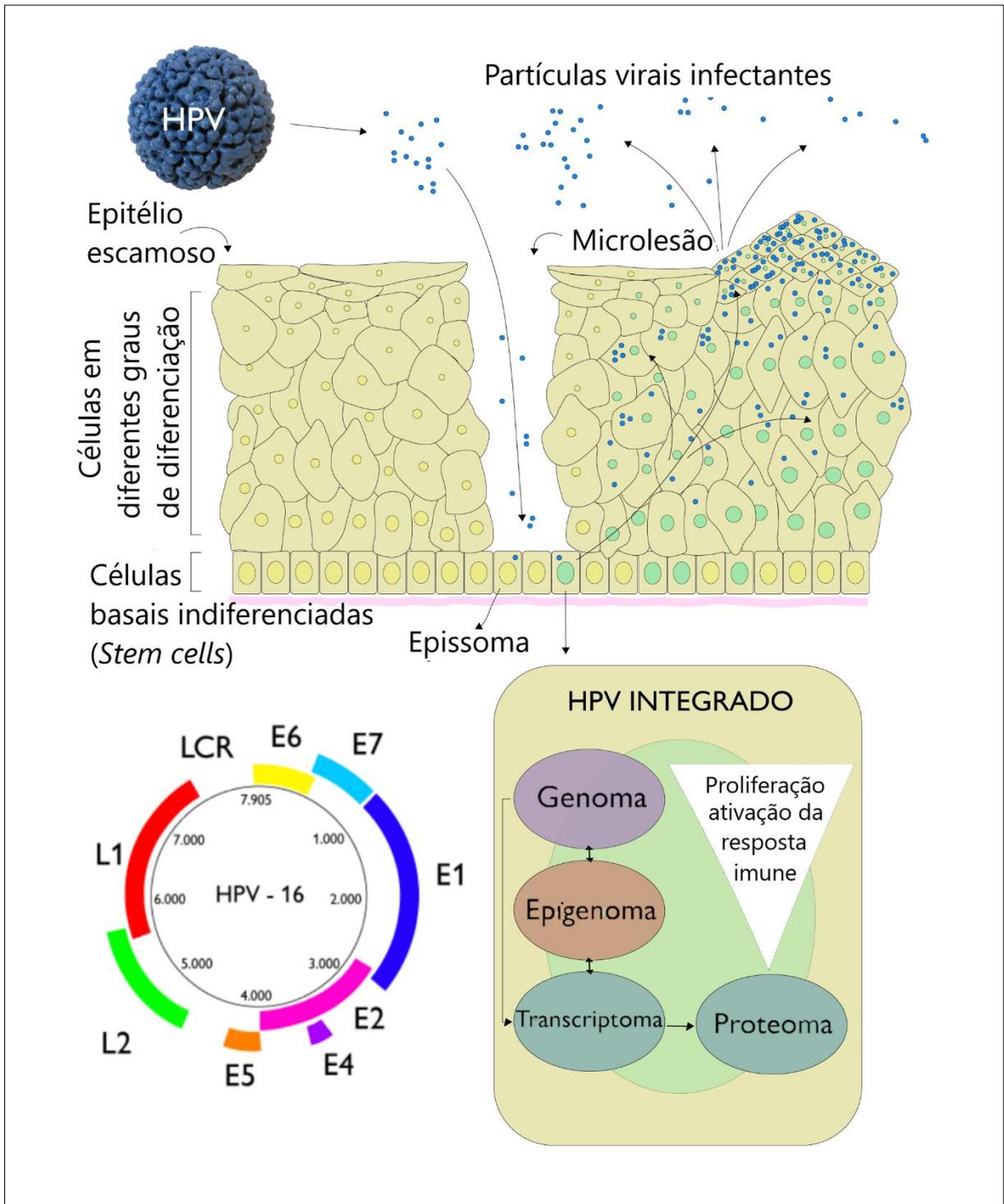
Embora existam mais de 200 tipos de HPV, os tipos HPV 16 e 18 causam aproximadamente 70% de todos os cânceres do colo do útero e cerca de 90% de outros tipos de câncer relacionados ao HPV. A mais importante neoplasia relacionada ao HPV é a do colo uterino, mas não é a única e continua sendo uma das principais causas de morte por câncer entre mulheres em muitas regiões menos desenvolvidas do mundo (JEMAL *et al.*, 2014; INCA, 2021).

A ausência de DNA do HPV no CM não exclui a possibilidade do HPV ter influenciado no processo de carcinogênese, exatamente pela transitoriedade da infecção por HPV (FELLER *et al.*, 2010).

O esquema da figura 3 resume a fisiopatologia do HPV e mostra que o HPV tem tropismo por células do epitélio escamoso e penetra nele através de microlesões. Infecta as células indiferenciadas (células-tronco) da camada basal que estão em intenso processo de divisão celular. O vírus depende dos diferentes níveis de diferenciação celular das células escamosas para a montagem completa do seu aparato viral, que depois irão infectar outras células. O HPV pode permanecer como um epissoma ou se integrar ao genoma da célula do

hospedeiro, onde irá regular a expressão de genes e/ou traduzir proteínas que interferem na regulação do ciclo celular, causando instabilidade genômica, aumentando os mecanismos de proliferação celular, ativando a resposta imune, desregulando o processo de apoptose e causando a supressão de proteínas, como a p53 e a pRB, iniciando e promovendo a carcinogênese. Abaixo à esquerda, o esquema mostra o genoma do HPV16, constituído por uma única molécula de DNA circular de fita dupla, que é composto por uma Região Longa de Controle (LCR), por proteínas que são expressas precocemente (E1 – E7) e proteínas expressas tardiamente (L1 e L2). As proteínas E6 e E7 de alto risco são as principais responsáveis pela oncogênese do HPV aqui descritas (EGAWA *et al.*, 2015; BODA *et al.*, 2018, ESTEVÃO *et al.*, 2019).

Figura 3—Esquema representativo de como o HPV infecta o tecido epitelial e as múltiplas etapas da carcinogênese do HPV após infectar a célula do hospedeiro.



Fonte: Elaborada pela autora (adaptado de Boda *et al.*, 2018).

3.4 HPV e colo uterino

No Brasil, o câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre mulheres. Comparando-se esse dado com a incidência anual, de aproximadamente 500 mil casos de câncer de colo do útero, conclui-se que esse câncer é um desfecho raro, mesmo na presença da infecção pelo HPV, ou seja, a infecção pelo HPV é um fator necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical uterino (INCA, 2021).

A maioria das mulheres tem grande probabilidade de infecção por HPV em algum momento de suas vidas (CHEN *et al.*, 2019). Na maioria das vezes, a infecção cervical pelo HPV é transitória e regride espontaneamente, entre seis meses a dois anos após a exposição (GHEIT, 2019; INCA 2019; WHO, 2021).

O câncer do colo do útero é um dos mais frequentes tumores na população feminina e é causado pela infecção persistente de alguns tipos do HPV. A infecção genital por esse vírus é muito frequente e não causa doença clínica na maioria das vezes. Entretanto, em alguns casos, ocorrem alterações celulares que podem evoluir para o câncer. Essas alterações são descobertas facilmente no exame preventivo (conhecido também como Papanicolau) e são curáveis na quase totalidade dos casos (INCA, 2019).

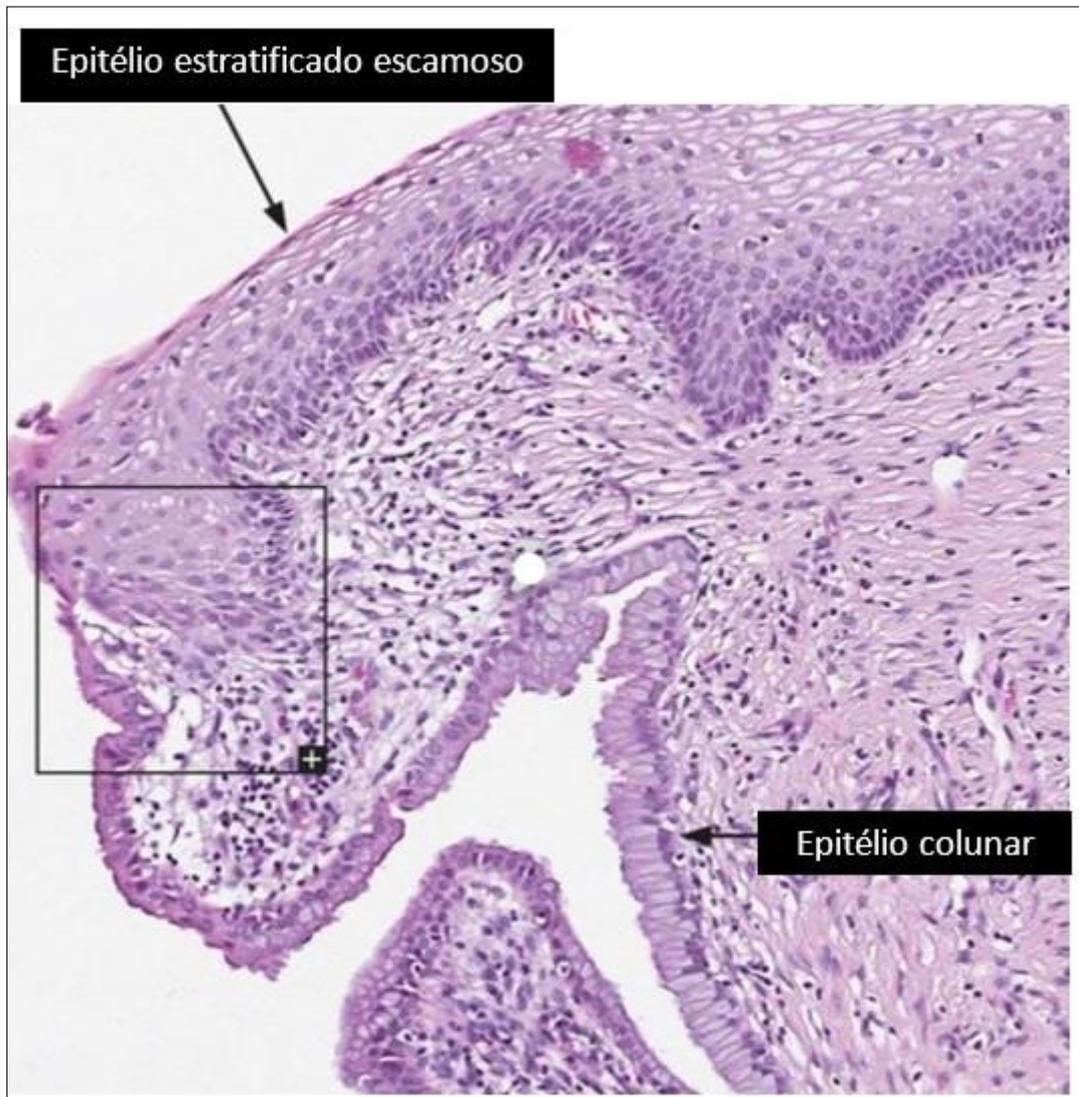
A prevalência de HPV na população brasileira é alta e varia de acordo com o local anatômico do corpo, com taxas mais baixas na cavidade oral em comparação com as regiões cervical, peniana e anal (COLPANI *et al.*, 2020).

O HPV 16, que tem sido associado a quase 50% dos cânceres cervicais em todo o mundo e o HPV 18 como o segundo mais comum. Dessa forma, os tipos de HPV 16 e 18 estão associados a dois terços dos cânceres cervicais e subconjuntos de cânceres de vulva, vagina, pênis, ânus, orofaringe e pele (PETRY, 2014).

Um ponto de suma importância a ser considerado são as zonas de transição ou transformação (ZTs), que são regiões do corpo nas quais dois tipos diferentes de tecido epitelial se encontram, resultando no aparecimento de uma transição abrupta de um tipo celular para outro. As ZTs são encontradas em vários locais, incluindo a junção córnea-conjuntiva, junção esofagogástrica, junção gastroduodenal, junção endo-ectocérvix, junção ileocecal e junção anorretal. Várias dessas ZTs são frequentemente associadas ao desenvolvimento de câncer, por conter células indiferenciadas que estão em constante processo de divisão celular e, por isso, mais propensas às mutações. Além disso, esse nicho celular é susceptível à infecção viral e associado principalmente à transformação maligna, especialmente pelo HPV. Assim, a ZT do colo do útero, também conhecida como zona de transformação, é o local comum de origem dos

cânceres cervicais, que como já foi dito, é o segundo câncer mais comum em mulheres em todo o mundo e é desencadeado pela infecção pelo HPV (MCNAIRN; GUASCH, 2011; TOMASI; OPATA; MOWA, 2019; Figura 4).

Figura 4—Corte histológico da zona de transição no colo do útero localizada entre o epitélio estratificado escamoso do ectocérvice e o epitélio simples colunar do endocérvice.



Fonte: <https://gr.pinterest.com/greatwolfg/cervical-intraepithelial-neoplasia/>

O conhecimento da estrutura gênica de diferentes tipos de HPV e a evolução tecnológica propiciaram o desenvolvimento de vacinas com a finalidade de impedir a infecção por tipos oncogênicos do HPV (ROTELI-MARTINS *et al.*, 2022). A vacinação contra o HPV é eficaz em reduzir a incidência das lesões potencialmente malignas relacionadas ao câncer de colo uterino, contribuindo na diminuição da morbimortalidade das mulheres vacinadas (COELHO *et al.*, 2023).

Atualmente existem três tipos de vacinas diferenciadas pelos subtipos de derivados virais presentes: bivalente (exemplo comercial Cervarix®), quadrivalente (Gardasil®) e nonavalente (Gardasil 9®). A bivalente confere imunidade para os subtipos oncogênicos de HPV 16 e 18, responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer cervical, indicada em mulheres a partir de 9 anos, com esquema vacinal de três doses (CALUMBY *et al.*, 2020). A vacina quadrivalente é indicada para a prevenção de infecção causada pelos subtipos 6, 11, 16 e 18 (INCA, 2020). A vacina nonavalente inclui os genótipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58, os mesmos estudados neste trabalho, protegendo contra subtipos representados entre os mais prevalentes em algumas áreas brasileiras, tornando-se uma nova ferramenta para controle de infecções persistentes por subtipos de alto risco oncogênico e diminuindo o número de casos de câncer cervical e outras patologias relacionadas ao HPV (BORBA *et al.*, 2022).

No ano de 2017, a vacinação contra HPV no Brasil passou a ser indicada para o sexo masculino a partir de 11 anos. Essa medida visa diminuir a transmissão do vírus para mulheres, assim como reduzir a incidência de diversos cânceres decorrentes da infecção pelo HPV que acometem ambos os sexos, como câncer de ânus e orofaringe (SANTOS; DIAS, 2018).

É essencial a divulgação de informações atualizadas sobre a importância da vacinação contra o vírus HPV, com a finalidade de reduzir o número de casos de câncer do colo do útero e alastramento da infecção na população (DE ASSIS *et al.*, 2023).

A relação definitiva entre o CM e a infecção por HPV não foi determinada, diante disso, avanços recentes em técnicas laboratoriais visam superar os desafios inerentes à detecção de HPV em CM e a necessidade urgente para avaliar a possibilidade de prevenção do CM utilizando vacinas contra o HPV (WANG *et al.*, 2012).

3.5 HPV na cavidade oral

A cavidade oral é formada pelo vestíbulo da boca, que se comunica posteriormente com a orofaringe. O vestíbulo é o espaço entre os dentes ou gengiva, lábios ou bochechas. A cavidade própria da boca é o espaço entre os arcos dentais, ocupado pela língua no repouso, limitado superiormente pelo palato. A orofaringe ou parte oral da faringe, é delimitada superiormente pelo palato mole, inferiormente pela base da língua e lateralmente pelos arcos palatoglosso e palatofaríngeo, onde se localizam as tonsilas palatinas ou amígdalas (DRUMOND; ARMOND, 2015).

A cavidade oral consiste na boca, que inclui a língua, os dentes e suas estruturas de sustentação, as glândulas salivares maiores e menores e as tonsilas. A mucosa oral reveste a cavidade oral e, conforme localização, pode ser mucosa mastigatória (gengiva e palato duro), com epitélio estratificado pavimentoso queratinizado ou paraqueratinizado; mucosa de revestimento (partes remanescentes da cavidade oral, exceto o dorso da língua), com epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado; mucosa especializada (superfície dorsal da língua) que contém papilas linguais (ROSS, 2016).

A orofaringe é caracterizada por ser uma estrutura heterogênea em relação à sua histologia e compreende não apenas as amígdalas palatinas e a base da língua (amígdalas linguais), mas também o palato mole, os pilares amigdalinos e a úvula (BERMAN; SCHILLER, 2017; HAEGGBLOM *et al.*, 2017; TIMBANG *et al.*, 2019). Destes locais, os que apresentam maior incidência de lesões malignas são a região tonsilar e a base da língua, por associação à infecção pelo HPV (HAEGGBLOM *et al.*, 2017; BUDU *et al.*, 2019).

Muitas das lesões orais benignas, como é o caso do papiloma escamoso oral, estão associadas aos HPVs de baixo risco (tipos 2, 4, 6, 7, 11, 13, e 32), com baixo poder de transformação maligna, principalmente os tipos 6 e 11. As lesões orais malignas estão associadas aos HPVs de alto risco (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66), sendo os tipos 16 e 18 os mais comuns nas lesões pré-cancerígenas e carcinoma espinocelular (CEC) de boca (ESQUENAZI *et al.*, 2010; FERRARO *et al.*, 2011).

A via de transmissão do HPV para a cavidade oral ainda não é completamente compreendida, e algumas pesquisas estão sendo realizadas para esclarecer se a infecção genital por este vírus seria um fator predisponente (VISATTI, 2012).

Acredita-se que a principal via de contágio da cavidade oral é o sexo oral, mas a introdução do vírus na cavidade oral também pode feita por autoinoculação (SOUZA; GONÇALVES, 2009). Assim, devido ao aumento na prática de sexo oral, principalmente sem preservativos, esse vírus passou a ser mais encontrado na cavidade oral, oferecendo fundamentos para que a infecção seja associada a lesões na região e até mesmo ao câncer de boca (CASTRO *et al.*, 2004). Dessa forma, o comportamento sexual, quanto ao tipo de atividade sexual, número de parceiros, idade da primeira relação sexual, estão associados à infecção oral por HPV (GILLISON *et al.*, 2012).

Ainda em relação à transmissão para a cavidade oral, deve ser considerada também a via materno fetal e após o período neonatal, outros mecanismos podem estar envolvidos, como a inoculação a partir de lesões cutâneas para outro indivíduo ou autoinoculação. Alguns autores

consideram que, em adultos, a principal via de contágio da infecção oral pelo HPV parece ser por meio da prática do sexo orogenital (SOUZA; GONÇALVES, 2009).

Parece que a saliva tem papel protetor devido à presença de agentes antimicrobianos como lisozimas, lactoferrina, imunoglobulina A e citocinas, podendo explicar a baixa transmissibilidade pela autoinoculação e pelo sexo orogenital. Apesar da frequência de 0 a 100% em indivíduos normais, é sugerida a possibilidade que a mucosa oral possa atuar como reservatório (ESQUENAZI *et al.*, 2010; FERRARO *et al.*, 2011).

Segundo Oliveira *et al* (2003) a associação do HPV com neoplasias benignas e malignas da cavidade oral, principalmente o CEC, tem sido mais evidente. A sua frequência em mucosa oral normal não define o papel do HPV na carcinogênese, se agente etiológico principal, coadjuvante ou simples habitante do epitélio oral.

Castro; Bussolit Filho (2006) mostraram através de uma revisão bibliográfica uma prevalência dos HPV 6 e 11 na mucosa oral normal (infecção latente) e Zambrano-Ríos *et al.* (2019) relataram que há poucas informações sobre a presença de HPV na mucosa oral de pacientes saudáveis e que a prevalência de HPV na mucosa oral foi de 6,6% (HPVs 11, 43 e 72), todas solteiras, com vida sexual ativa e relatos de atividade sexual sem proteção.

A prevalência global média de infecção por HPV na mucosa oral em indivíduos saudáveis é de 4,9% (0% a 24%), constatando-se a maior prevalência na Europa (6,5%), seguida pela América do Norte (5,1%), América Latina (4,6%) e Ásia (3,1%), provavelmente devido a diferentes comportamentos sexuais e consumo de tabaco (MENA *et al.*, 2019). Tenta-se compreender a melhor dinâmica da infecção por HPV na carcinogênese oral estudando-se o câncer cervical (VANI *et al.*, 2023).

O CEC oral, tipo histológico mais comum na boca, acomete frequentemente homens, com média de idade de 60 anos, que fazem uso de álcool e tabaco. No entanto, outros fatores têm sido associados ao desenvolvimento do câncer de boca e também ao de orofaringe, que incluem agentes biológicos, inclusive o HPV, além de higiene oral precária, história pregressa de neoplasia do trato aerodigestório e exposição à luz ultravioleta em excesso no caso de câncer de lábio (HUBBERS, KGUL, 2015; TORRES; SBEGUE; COSTA, 2016).

Nesse sentido, o HPV tem sido atribuído como fator de risco para desenvolvimento de carcinomas oral e da orofaringe devido ao aumento do número de lesões em pacientes que não possuem fatores de risco, como tabagismo e etilismo (SOARES; PEREIRA, 2018; ECONOMOPOULOU *et al.*, 2020, BIGELOW *et al.*, 2020). Há alguns relatos de associação entre higiene bucal deficiente e infecção por HPV oral (MONTENEGRO: VELOSO; CUNHA, 2014; GILLISON *et al.*, 2014).

Devido a mudanças nos hábitos sexuais da população em geral nas últimas décadas, como redução da idade de início da atividade sexual, aumento do número de parceiros e hábitos sexuais orogenitais, as características epidemiológicas das infecções por HPV nos órgãos genitais e orofaringe modificaram, com maior exposição à infecção dos pacientes com idade precoce, tornando o HPV uma infecção endêmica (D'SOUZA *et al.*, 2007; NAGHAVI *et al.*, 2016), considerando que a maioria dos indivíduos sexualmente ativos é infectada pelo HPV pelo menos uma vez na vida (WIERZBICKA; SAN GIORGI; DIKKERS, 2023).

A carcinogênese da mucosa oral está diretamente associada a hábitos prejudiciais, como o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, sendo que o risco é 30 vezes maior para os indivíduos que fumam e bebem. Além disso, entre os fatores de risco, encontra-se a exposição solar sem proteção, o excesso de gordura corporal e a infecção pelo HPV (INCA, 2019). O HPV pode estar associado ao câncer da cavidade bucal e isso pode ser explicado pelo alto crescimento de práticas de sexo oral, principalmente entre os jovens (DE SOUZA *et al.*, 2021).

Outro fator que pode influenciar na presença de HPV na cavidade oral seria o uso de próteses totais. Nascimento *et al.* (2019) mostraram em seu estudo que pacientes usuários de próteses totais apresentaram maior frequência de DNA de HPV e tiveram uma razão de chance de 2,1 para a presença de HPV, de genótipos de alto risco e por mais de um tipo viral. Além do uso de prótese total, a prática de sexo oral também foi considerada associada à presença de HPV, enfatizando a importância do contato sexual como forma de transmissão.

Mesmo com o avanço e o aprimoramento das técnicas de detecção do HPV nas lesões de mucosa oral, o seu envolvimento direto com os carcinomas orais não foi ainda devidamente comprovado, todavia a sua ação sinérgica com outros carcinógenos químicos e físicos, tais como o fumo e o álcool, em determinados CECs parece ser o caminho mais correto para explicar a ação do HPV na carcinogênese oral (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

O câncer de cabeça e pescoço engloba uma série de tumores malignos que podem aparecer na boca, orofaringe, laringe (cordas vocais), nariz, seios nasais, nasofaringe, órbita, pescoço e tireoide (INCA, 2021). O CEC da orofaringe atinge a amígdala, base de língua, palato mole e paredes da orofaringe (DALIANIS, 2014).

Conforme Syrjanen *et al.* (1983), a detecção de HPV 16, nas células epiteliais das criptas amigdalíneas e na base de língua, é frequentemente associada à presença de CEC; além disso, há um risco aumentado de 13 vezes mais em indivíduos com carcinoma do que no grupo controle sem carcinoma. Diante desses dados, muitos estudos foram realizados com o propósito de avaliar a presença do HPV em lesões bucais malignas (SIMONATO, 2006).

Gillison *et al.* (2000) também detectaram o HPV em 25% dos casos de CEC de cabeça e pescoço, sendo o HPV 16 identificado em 90% dos tumores, sugerindo que cânceres de orofaringe HPV positivos compreendem uma entidade de doença molecular, clínica e patológica distinta que provavelmente foi causada pela infecção de HPV e possui um prognóstico melhor.

Neste mesmo contexto, estudos afirmam que o câncer de orofaringe com HPV 16 positivo é mais responsivo a tratamentos como quimioterapia e radioterapia, em comparação com os cânceres HPV negativos, por essa razão, o HPV 16 seria um marcador para melhor prognóstico e sobrevida de pacientes com a doença (MARUR *et al.*, 2010; VARELA, 2022; VANI *et al.*, 2023).

O desenvolvimento do câncer orofaríngeo é mais frequente em homens com idade acima de 50 anos. Na última década, houve um aumento na incidência de câncer orofaríngeo, em pacientes com menos de 50 anos e sem histórico de uso de cigarro ou álcool, sendo associado então, à infecção pelo HPV, o tipo 16 de alto risco, como o mais frequente na carcinogênese de orofaringe (MARUR *et al.*, 2010; SYRJANEN *et al.*, 2011).

A infecção oral por HPV é reconhecida como uma causa independente de câncer de orofaringe. Embora uma baixa prevalência (4,5%) de HPV oral tenha sido demonstrada na população em geral, estudos mostraram que 95% dos cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV estão relacionados ao HPV 16 (KATKI *et al.*, 2011; KEDARISSETTY *et al.*, 2016).

Recentemente, em artigo publicado na *The Conversation*, o número de casos de câncer de orofaringe (área de amígdalas e parte posterior da garganta) aumentou bastante nas últimas duas décadas, tendo como principal causa o HPV e sendo mais prevalente que o câncer cervical nos Estados Unidos e Reino Unido (MEHANNA, 2023).

O HPV é relatado como fator de risco no CEC de cabeça e pescoço, principalmente na orofaringe, mas com associação controversa em relação ao CEC oral (GILLISON *et al.*, 2000; CHATURVEDI *et al.*, 2011; MELO *et al.*, 2012; KATIRACH *et al.*, 2023).

A região orofaríngea é mais susceptível à infecção pelo HPV de alto risco devido ao tipo de epitélio reticulado nas criptas tonsilares e abundante tecido linfóide nas tonsilas palatinas e base de língua. As criptas tonsilares são bem invaginadas e o biofilme se acumula, com infecções bacterianas e materiais estranhos, favorecendo a infecção persistente por HPV e permitindo a carcinogênese (RIETH *et al.*, 2018).

O HPV tem sido associado a 10-25% dos casos de CEC oral (HUBBERS; AKGUL, 2015) e 70-80% nos de orofaringe, com maior frequência do HPV 16, este último costuma acometer pacientes jovens, que não bebem e não fumam, com melhores taxas de sobrevida se

comparados aos não associados com HPV (D'SOUZA *et al.*, 2007; CHATURVEDI *et al.*, 2011; PIÑA *et al.*, 2016; THOMPSON *et al.*, 2020).

Vários subtipos de HPV podem ser encontrados na orofaringe, como os genótipos 16, 18, 31, 33, 35, 45 (GUO *et al.*, 2016; BUDU *et al.*, 2019; MIYAUCHI *et al.*, 2019) entre outros, contudo existe uma forte predominância do HPV 16, sendo este detectável em cerca de 90% a 95% dos CEC da orofaringe (D'SOUZA *et al.*, 2007; GUO *et al.*, 2016; ECONOMOPOULOU *et al.*, 2020; LEWIS *et al.*, 2020;; MELO *et al.*, 2021; WIERZBEC *et al.*, 2021).

A duração entre a infecção oral por HPV de alto risco e início do desenvolvimento do CEC da orofaringe pode chegar a 20 anos, dessa forma alguns cofatores podem desempenhar um papel na carcinogênese, desafiando a definição do HPV como único fator causador do câncer de cabeça e pescoço (MENA *et al.*, 2019).

Considera-se o principal fator de risco do câncer de orofaringe a prática de sexo oral e a quantidade de parceiros ao longo da vida. A prática de sexo oral em 6 ou mais parceiros, durante a vida, aumenta em 8,5 vezes a chance de desenvolver o câncer de orofaringe em relação a quem não pratica sexo oral (MEHANA, 2023).

Assim, o recente aumento de cânceres orais e orofaríngeos associados aos genótipos de HPV de alto risco está sendo considerado importante devido às suas distintas características clínicas e moleculares. A isso se soma a prevalência global da infecção oral pelo HPV em indivíduos saudáveis variando de 0,67% a 35%, enquanto 31% a 38,5% no câncer de cabeça e pescoço. A taxa de persistência da infecção oral por genótipo de HPV de alto risco é de 5,5% a 12,8% globalmente (VANI *et al.*, 2023).

Embora haja características semelhantes entre a mucosa oral e a do colo do útero, ambos são revestidos por epitélio escamoso ou levemente queratinizado, ainda há muito o que pesquisar para se poder afirmar que a carcinogênese se desenvolve da mesma forma (SANDERS *et al.*, 2012). Além disso, embora seja possível transmitir o HPV da mucosa cervical à oral, esta infecção é condicionada pelo sistema imunológico (CANDOTTO *et al.*, 2017; EGAWA, 2017).

A infecção cervical e oral por HPV simultaneamente, pode ser detectada transitoriamente devido ao aumento da susceptibilidade a infecção por HPV causada por distúrbios hereditários ou imunológicos, ou fazer parte de um grupo de risco por determinados comportamentos sexuais, tabagismo ou imunodeficiência local (SEHNAL *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2020).

Segundo Termine *et al.* (2011), a prevalência de infecção oral por HPV em mulheres com infecção cervical por HPV foi de aproximadamente 16%, índice maior do que o relatado em mulheres sem infecção cervical por HPV e na população em geral. Uma prevalência significativa de 24% de mulheres com mesmo tipo de HPV nas amostras orais e cervicais, e aumento dessa prevalência em mulheres HIV positivas. Gerando questões sobre a necessidade de teste oral de HPV em mulheres com HPV de alto risco na mucosa cervical, porém mais pesquisas são necessárias para compreender a transmissão viral na mucosa oral e os fatores que influenciam a presença concomitante de infecção por HPV na mucosa oral e genital.

A infecção oral por HPV é maior em mulheres com infecção cervical por HPV (20,4%) e seus parceiros (30,7%), sugerindo que a infecção genital aumenta o risco de adquirir infecção oral subclínica por HPV (COSSELLU *et al.*, 2018).

Em contrapartida, Nemésio *et al.* (2020) relatam baixa prevalência de HPV na cavidade oral em um grupo de mulheres com achados anormais de rastreamento do câncer do colo do útero e uma alta taxa de infecção pelo HPV do colo do útero e Oliveira *et al.* (2017) sugerem que a infecção oral por HPV é um evento independente da infecção cervical e com diferentes vias de transmissão.

Por fim, apesar da importância causal do HPV ser evidente nos CECs da região de cabeça e pescoço, em faringe, laringe, cavidade oral e área anogenital (HARIRI *et al.*, 2011), embora vários estudos afirmem que ele desempenha um papel vital no desenvolvimento de cânceres cervicais e orofaríngeos, ainda não há consenso do real papel do HPV na carcinogênese do câncer oral (SOARES; PEREIRA, 2018; SHIGEISHI, 2023).

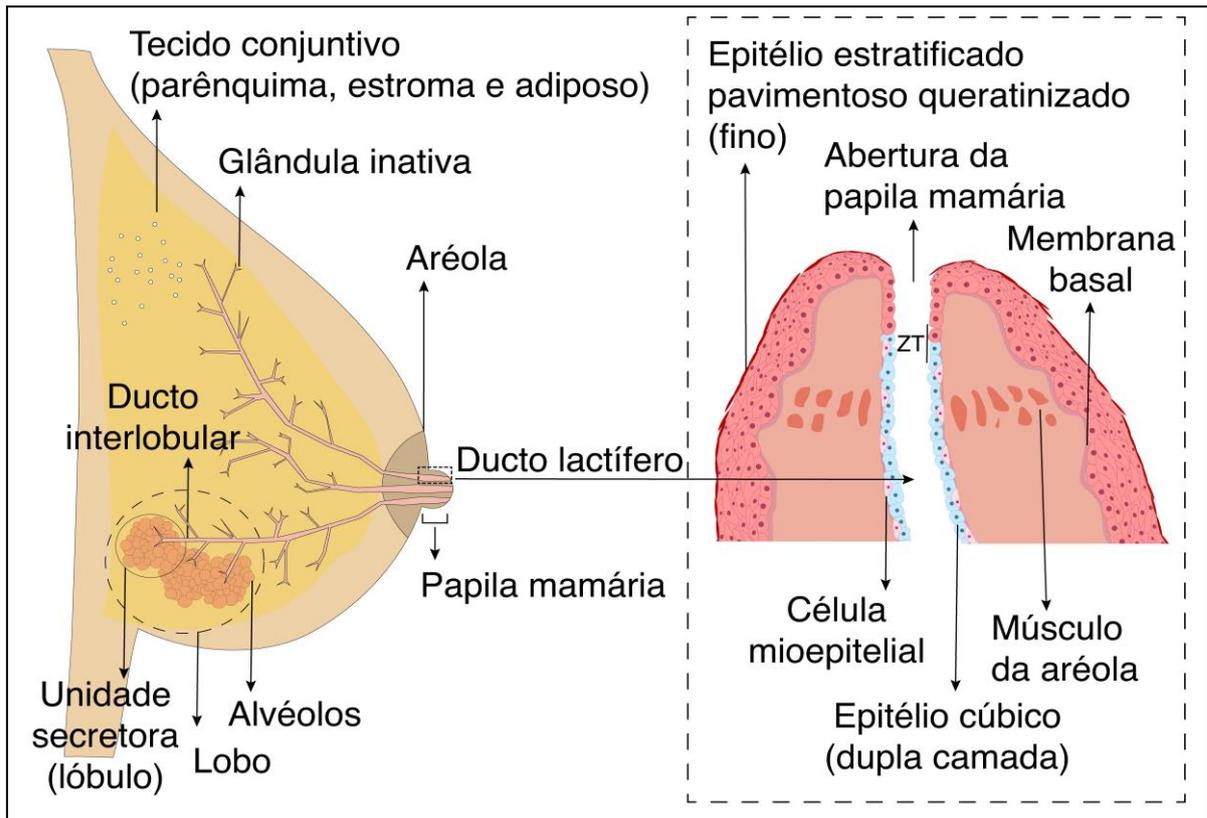
3.6 Câncer de mama

O CM é o mais incidente na população feminina mundial e brasileira, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma. No Brasil, o CM é o que mais causa mortes entre as mulheres (RODRIGUES *et al.*, 2012; INCA, 2021).

Na figura 5, a seguir, pode-se ver que a mama é formada basicamente pelo tecido epitelial glandular e tecido conjuntivo (parênquima, estroma e adiposo). O mamilo ou papila mamária possui formato cônico e, externamente, é coberto por epitélio pavimentoso estratificado queratinizado contínuo com a pele adjacente. A pele ao redor do mamilo forma a aréola que embora bem delgada é queratinizada. Nos ductos lactíferos, o epitélio passa a ser cúbico com uma dupla camada de células, uma delas reveste internamente o ducto (em azul), a outra o circunda externamente e é formada por células mioepiteliais com propriedades

contráteis (em rosa). Existe uma zona de transição (ZT) do epitélio estratificado da pele da papila e o epitélio cúbico do ducto mamário, ou seja, transição de um tipo de epitélio para o outro no ducto lactífero (figura 6). O epitélio de revestimento dos ductos interlobulares terminais é similar ao do ducto lactífero (OVALLE; NAHIRNEY, 2014).

Figura 5—Esquema representativo da anátomo histologia da glândula mamária feminina madura (lado esquerdo) e da papila mamária (lado direito).



Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Figura 6–Corte histológico da zona de transição na mama.



Fonte: LY (p. 300608, 2022).

O CM é uma doença multifatorial e os avanços científicos na compreensão da gênese e do comportamento do tumor forneceram ferramentas eficazes para prevenção, tratamento e seguimento (DE BASTOS, 2019), com significativa diminuição da mortalidade nos países desenvolvidos. Os estudos sobre fatores de risco do CM devem ser estimulados, assim como os métodos de prevenção (BATISTA *et al.*, 2020).

3.7 Fatores de risco do câncer de mama

Um fator de risco para o CM é qualquer condição que aumente a probabilidade para o seu desenvolvimento. Ter um ou vários fatores de risco para CM não significa necessariamente o desenvolvimento da neoplasia de mama. Muitas mulheres que desenvolvem CM não têm fatores de risco conhecidos além de serem simplesmente mulheres.

O mesmo fator pode ser de risco para várias doenças, como por exemplo o tabagismo e a obesidade, que são fatores de risco para diversos cânceres, além de doenças cardiovasculares e respiratórias. Eles podem ser encontrados no ambiente físico, herdados ou resultado de comportamentos, hábitos ou costumes próprios de um determinado ambiente social e cultural (INCA, 2022).

A investigação da etiologia do CM é muito importante, embora múltiplos fatores de risco como idade, reposição hormonal, consumo de álcool, dieta hipercalórica, história familiar, estejam associados na maioria dos casos, a causa inicial permanece inexplicável (HORTOBAGYI *et al.*, 2005; MOSTAFAEI *et al.*, 2020). Por isso, pesquisadores têm buscado outros fatores, como o papel das infecções por HPV na patogênese do CM (DAMIN *et al.*, 2004; VILLIERS *et al.*, 2004; HENG *et al.*, 2009; RODRIGUES, 2011; MOSTAFAEI *et al.*, 2020).

A quantidade de fatores de risco associados ao CM é significativa e inclui fatores modificáveis e não modificáveis. Os fatores não modificáveis são: sexo feminino, idoso, histórico familiar (CM ou câncer de ovário), mutações genéticas, raça/etnia, gravidez e amamentação, período menstrual e menopausa, densidade do tecido mamário, história prévia de CM, doenças não cancerígenas da mama e radioterapia anterior. Os fatores modificáveis são: terapia de reposição hormonal, atividade física, excesso de peso/obesidade, consumo de álcool e cigarro, suplementação vitamínica insuficiente, exposição excessiva à luz artificial, ingestão de alimentos processados, exposição a produtos químicos e outras drogas (LUKASIEWICZ *et al.*, 2021).

3.7.1 Fatores não-modificáveis

Na mulher, um dos principais fatores associados ao aumento do risco de CM está no aumento da estimulação hormonal. Ao contrário dos homens, que apresentam níveis insignificantes de estrógeno, as mulheres têm células mamárias muito vulneráveis aos hormônios (especialmente estrógeno e progesterona) e às eventuais perturbações do seu equilíbrio (KEY *et al.*, 2013; LUKASIEWICZ *et al.*, 2021). As alternâncias nos níveis fisiológicos dos níveis endógenos de hormônios sexuais resultam em maior risco de CM no caso de mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa (KEY *et al.*, 2002; FOLKERD; DOWSETT, 2013; ZHANG *et al.*, 2013).

O CM em homens é uma doença rara que, no momento do diagnóstico, tende a ser mais avançada do que nas mulheres. A idade média dos homens no momento do diagnóstico é de cerca de 67 anos. Os fatores importantes que aumentam o risco de CM no homem são: idade avançada, mutações BRCA1 e BRCA2, aumento dos níveis de estrogênio, síndrome de Klinefelter, histórico familiar de CM e exposição à radiação (GIORDANO, 2018).

O aumento da idade é um dos principais fatores de risco do CM e relaciona-se ao acúmulo de exposições ao longo da vida e às próprias alterações biológicas do envelhecimento

(SILVA; DA SILVA, 2011a; WHO, 2021), visto que cerca de 80% das pacientes com CM possuem idade superior a 50 anos (SIEGEL *et al.*, 2014; MCGUIRE *et al.*, 2015).

Foi observado uma relação entre o subtipo molecular específico de CM com a idade da paciente, como o CM triplo-negativo é mais comum em grupos com menos de 40 anos de idade, enquanto nas pacientes com mais de 70 anos, é o subtipo Luminal A (MCGUIRE *et al.*, 2015). A ocorrência de câncer com o aumento da idade não se limita apenas ao CM, decorre do acúmulo de alterações celulares e exposição a potenciais carcinógenos (LUKASIEWICZ *et al.*, 2021).

A história familiar de CM constitui um fator de risco importante, e aumenta o risco de desenvolvimento do CM em duas a nove vezes, principalmente se um ou mais parentes de primeiro grau (mãe ou irmã) forem acometidas antes dos 50 anos, e aproximadamente 13-19% dos pacientes diagnosticados com CM relatam um parente de primeiro grau com histórico de CM (SHIYANBOLA *et al.*, 2017; BREWER *et al.*, 2017; JERÔNIMO; FREITAS; WELLER, 2017; WHU *et al.*, 2018; BAGLIA *et al.*, 2018; RODRIGUES *et al.*, 2018).

O CM resulta de fatores genéticos e ambientais que levam ao acúmulo de mutações em genes essenciais. O CM de caráter hereditário corresponde por aproximadamente 5-10% do total de casos (RODRIGUES *et al.*, 2012; INCA, 2021). Uma história familiar de câncer de ovário, especialmente aqueles caracterizados por mutações BRCA1 e BRCA2, também podem induzir a um maior risco de CM (BRAY; MCCARRON; PARKIN, 2014; ELIK *et al.*, 2015). O modelo mais amplamente aceito de suscetibilidade ao CM é devido a mutações em BRCA1 e BRCA2 (BRAY; MCCARRON; PARKIN, 2014). A história pessoal de CM e de doenças benignas da mama (hiperplasia atípica, carcinoma *in situ*, lesões proliferativas ou não proliferativas) aumentam o risco de lesões cancerígenas nas mamas (WANG *et al.*, 2004; HARTMANN *et al.*, 2005; DRYSTAD *et al.*, 2015).

Estudos epidemiológicos relatam certos aspectos quanto à raça/cor como fator de risco para o CM (COUGHLIN, 2019). As disparidades de raça e etnia são observadas entre os indivíduos acometidos pelo CM, nos quais a taxa de incidência de CM permanece mais alta entre as mulheres brancas não hispânicas (HILL *et al.*, 2019; YEDJOU *et al.*, 2019). Ao contrário, a taxa de mortalidade por essa malignidade é significativamente maior entre as mulheres negras e este grupo também é caracterizado pelas menores taxas de sobrevivência (ACS, 2022), e nas mulheres com ascendência africana, o índice de CM do tipo receptores de estrógeno positivo (RE+) em jovens é maior do que em mulheres com ascendência europeia (FIGUEROA *et al.*, 2020).

Lin *et al.* (2015) relataram grandes dificuldades de se associar a infecção pelo HPV à grupos étnicos específicos, pela grande variabilidade genética, além do comportamento de risco, normas sociais e grande diversidade cultural entre os países. Padela *et al.* (2015) avaliaram a associação entre fatores relacionados à religião e o rastreamento do câncer, sugerindo que os valores religiosos influenciam seus comportamentos de busca de saúde.

Moura *et al.* (2020) analisaram a percepção das mulheres quanto a sua vulnerabilidade em relação às IST, relatando baixa percepção sobre o assunto e acreditando que somente são acometidas por IST as que não vivenciam um relacionamento estável, evidenciando a necessidade de ações preventivas.

O nível socioeconômico influencia significativamente nas práticas de prevenção secundária do CM, de modo que quanto mais alto o nível socioeconômico da mulher, maior a prevalência de realização das condutas preventivas, com maiores chances de diagnóstico precoce (TORTAJADA *et al.*, 2019; KALTNEMEIER *et al.*, 2020).

Como dito anteriormente, os fatores endócrinos e a história reprodutiva estão relacionados principalmente: ao estímulo estrogênico e progesterona (endógeno ou exógeno); a história de menarca precoce (idade da primeira menstruação menor que 12 anos); menopausa tardia (após os 55 anos), primeira gravidez após os 30 anos; nuliparidade; amamentação; uso de contraceptivos orais (estrogênio-progesterona) e terapia de reposição hormonal pós-menopausa (estrogênio-progesterona), quando a maior exposição e desequilíbrio hormonal são cruciais na indução de eventos carcinogênicos no microambiente mamário (BERNSTEIN, 2002; ALBREKTSSEN *et al.*, 2005; SILVA; DA SILVA, 2011; WHO, 2021; RODRIGUES *et al.*, 2012).

O início precoce da menstruação antes dos 12 anos e o término tardio após 50 anos, seriam uma hipótese de risco de CM, cerca de duas vezes maior do que em mulheres que começam a menstruar tardiamente aos 15 anos e terminam precocemente aos 40 anos (TITURERSTOFF *et al.*, 1998; HARLOW; PARAMSOTHY, 2011).

A gravidez precoce (início dos 20 anos) e a duração do período de amamentação representam fatores protetores em relação ao desenvolvimento de CM (BERNSTEIN, 2002; ALBREKTSSEN *et al.*, 2005; RODRIGUES *et al.*, 2012), onde a maior duração do período de amamentação reduz principalmente o risco de CM RE/RP positivos e negativos (URSIN *et al.*, 2005). A idade precoce da menarca está associada ao grau do tumor de mama e envolvimento de linfonodos (ORGÉAS *et al.*, 2008).

A maior densidade do tecido mamário correlaciona-se com o maior risco de CM, tanto em mulheres na pré ou pós-menopausa (KIM *et al.*, 2020). O risco de CM aumenta com

o tratamento radioterápico, principalmente se realizado antes dos 30 anos (NG; SHURYAK, 2014).

3.7.2 Fatores modificáveis

Os fatores comportamentais e ambientais com evidências mais sólidas incluem a ingestão de bebida alcoólica, sobrepeso e obesidade, inatividade física e exposição à radiação ionizante (INUMARU *et al.*, 2011; ANOTHAISINTAWEE *et al.*, 2013; WHO, 2021; INCA, 2020). Sobre isso, mulheres que fazem reposição hormonal por mais de 5 ou 7 anos possuem maior risco de desenvolver CM (VINOGRADOVA *et al.*, 2020). A ingestão de antidepressivos como paroxetina, antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos de recaptção da serotonina também aumentam o risco da neoplasia mamária (STEINGART *et al.*, 2003; WERNLI *et al.*, 2009).

A atividade física regular é um fator protetor de incidência de CM (KYU *et al.*, 2016; DE BASTOS, 2019; CHEN *et al.*, 2019), reduzindo a exposição aos hormônios sexuais endógenos, alterando as respostas do sistema imunológico ou os níveis dos fatores de crescimento, além de melhorar a qualidade de vida (HOFFINAN-GOETZ *et al.*, 1998; DE BASTOS, 2019).

A dieta ou hábitos alimentares são considerados como fator de prevenção não apenas nos tumores mamários, evidenciando-se que a obesidade é considerada um fator que aumenta na incidência de casos de CM, causada por uma dieta desequilibrada (DE BASTOS, 2019). Esse fato é explicado em virtude do excesso de gordura estabelecido como Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 30kg/m², que pode causar um estado inflamatório crônico e afetar os níveis de hormônios circulantes, como a insulina e os hormônios sexuais, facilitando eventos pró-carcinogênicos, permitindo maior morbimortalidade em pacientes com CM. Sobretudo na pós-menopausa, quando os níveis de estrógeno estão elevados (JAMES *et al.*, 2015; INCA, 2019; KOLAK *et al.*, 2017; SUN *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2019), há maior probabilidade de desenvolvimento de CM com RE + (KOLB; ZHANG *et al.*, 2020).

O uso nocivo de álcool é um fator de risco para o desenvolvimento de alguns tipos de câncer, dependendo principalmente da dose e duração da exposição, ou seja, do padrão de consumo de álcool e de quanto tempo ocorre o hábito de beber. O etanol produz espécies reativas de oxigênio, causando danos no DNA, podendo aumentar os níveis de estrogênio, além de ter efeito cancerígeno sobre as células, por funcionar como um solvente ao chegar no intestino, facilitando a entrada de outras substâncias tóxicas para dentro da célula

(RACHDAUQUI; SARKAR, 2013; ASIF *et al.*, 2014; JERÔNIMO *et al.*, 2017; KOLAK *et al.*, 2017; EROL *et al.*, 2017; SUN *et al.*, 2017).

O tabagismo é atualmente classificado pela International Agency for Research on Cancer (IARC) como agente carcinogênico com limitada evidência para CM em humanos, ou seja, o impacto do nicotismo crônico no aumento do risco de CM são contraditórios (SMOLARZ; NOWAK; ROMANOWICZ, 2022).

A prevenção do CM baseia-se no controle dos fatores de risco modificáveis e na promoção de fatores de proteção. Estima-se que seja possível reduzir o risco da mulher desenvolver CM por meio de medidas como: praticar atividade física, manter o peso corporal adequado, adotar uma alimentação mais saudável e evitar ou reduzir o consumo de bebidas alcóolicas. Amamentar é uma prática protetora e deve ser incentivada e realizada pelo maior tempo possível. Não fumar e evitar o tabagismo passivo também podem contribuir para reduzir os riscos (OHL *et al.*, 2016; SOARES *et al.*, 2019; INCA, 2021).

3.8 Classificação do câncer de mama

O tumor de mama apresenta alterações heterogêneas e complexas com diferentes características clínicas e formas de evolução da doença, com resposta a tratamentos, graus de agressividade e prognóstico variados. Histologicamente, as neoplasias de mama diferenciam-se com base na sua morfologia geral, principalmente, o estágio tumoral e grau, tipo histológico de proliferação e metástases (através da invasão de linfonodos e vascular), variáveis importantes na determinação do prognóstico (RINTALA *et al.*, 2005; RAKHA, GREEN, 2017).

O CM consiste em um número crescente de subtipos biológicos tumorais. Os tipos histológicos dessa neoplasia podem ser divididos em carcinomas *in situ* e invasivo (HENG *et al.*, 2009; SUN *et al.*, 2017; URBAN *et al.*, 2017). Os carcinomas *in situ* são identificados quando as células tumorais estão presentes nos ductos ou lóbulos, sem degradação da membrana basal ou invasão estromal, ou seja, é considerado não invasivo ou um CM pré-invasivo, com grande chance de cura se o diagnóstico for realizado neste estágio. Os carcinomas são classificados como invasivos quando as células tumorais atravessam a membrana basal, estrutura presente nos limites entre o interior do ducto e/ou lóbulo mamário e o estroma (HENG *et al.*, 2009; ONCOGUIA, 2020).

O CM invasivo pode ser do tipo ductal invasivo ou lobular invasivo. No primeiro caso quando atingem os ductos, e lobular quando afetam os lóbulos. O restante é classificado

como: neuroendócrino, tubular, medular, cribiforme, apócrino, metaplásico, mucinoso, inflamatório, micropapilar, cístico, mucinóide e papilar (HENG *et al.*, 2009; LIANG *et al.*, 2013). O tipo ductal invasivo é o mais comum, correspondendo a quase 70% dos CM invasivos. O lobular invasivo é mais difícil de ser diagnosticado na mamografia do que o ductal invasivo, correspondendo a cerca de 10% dos CM invasivos (SUN *et al.*, 2017; URBAN *et al.*, 2017).

Os subtipos ductal e lobular constituem a maioria de todos os CM, sendo o do canal ductal responsável por 40-75% de todos os casos diagnosticados (INCA, 2020). A maioria dos CM origina-se do epitélio do ducto mamário que se comunica com o meio externo através do mamilo e aréola (SALMAN *et al.*, 2017).

Aproximadamente 90-95% dos CM são adenocarcinomas, que surgem das células que revestem os ductos lactíferos ou lóbulos. Destes, 75-80% são carcinomas ductais invasivos e 5-10% são carcinomas lobulares invasivos. Tipos especiais de CM invasivos incluem carcinomas mistos (ductais e lobulares), inflamatórios, metaplásicos, papilares, tubulares, adenoides císticos, cribiformes, medulares e mucinosos (MAKKI *et al.*, 2015; KONG *et al.*, 2020).

Os CM são classificados também de acordo com a expressão de genes, identificados por imuno-histoquímica, relacionando-se com a maior ou menor agressividade da doença como o carcinoma triplo negativo, associados a RE, receptores de progesterona (RP) e fator de crescimento epidérmico (HER-2), cujos receptores são ausentes nestes tumores, sendo um dos mais agressivos CM, representando cerca de 15% dos CM e de difícil tratamento. O CM inflamatório é um tipo raro de CM invasivo, que representa de 1 a 5% dos CM, identificado pela apresentação clínica com extensa área hiperêmica na pele (RIBEIRO *et al.*, 2021).

O CM apresenta alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica. Devido a essa complexidade e variação genética apresentadas pelas células que compõem o tecido mamário. No nosso estudo, são avaliados os genes RE, RP, marcador imunoistoquímico Ki67, HER2 e citoqueratinas. A terapia sistêmica é programada em função do estadiamento clínico, do grau histopatológico e da expressão genética identificada pela imuno-histoquímica (CIRQUEIRA *et al.*, 2011; MOODY, LAIMINS, 2010; GOBBI, 2012; RAKHA, GREEN, 2017).

Na classificação molecular identifica-se cinco subtipos de tumores de mama: 1. Luminal A apresenta células diferenciadas dos lúmens ducto-lobulares e expressão dos receptores de estrógeno e progesterona (RE+ e/ou RP+), ausência de HER2 (HER2-) e Ki-67 <14%, e possui o melhor prognóstico; 2. Luminal B que se origina em células luminais, com expressão dos receptores de estrógeno e progesterona (RE+ e/ou RP+), ausência de HER2

(HER2-) e Ki-67 maior ou igual a 14% e prognóstico intermediário; 3. Superexpressão de HER2 (não-luminal) que possui o gene (RE-, RP- e HER2+); 4. Basalóide (RE-, RP-, HER2-, CK5+ e/ou EGRF+); 5. Triplo negativo não basalóide com características de células pouco diferenciadas e com alta taxa de proliferação (RE-, RP-, HER2-, CK5- e EGFR-) (CIRQUEIRA *et al.*, 2011; GOLDBIRSCH, 2011).

A classificação dos tumores mamários segue o sistema TNM que foi criado na década de 1940, no trabalho de Pierre Denoix com o intuito de unificar a classificação anatômica e estadiamento dos tumores, baseando-se na avaliação de três componentes principais: T- tamanho ou extensão, N - acometimento de linfonodos e metástase. A adição de números indica a extensão da malignidade (T0, T1, T2, T3, T4, N0, N1, N2, N3, M0, M1) (UICC, 2017).

O estadiamento descreve aspectos do câncer quanto à localização e disseminação, ou se está afetando as funções dos outros órgãos do corpo. Conhecer o estágio do tumor auxilia na definição do tipo de tratamento e prognóstico da paciente. O primeiro estágio é o estágio 0 (carcinoma *in situ*) que pode ser de alto e baixo grau do ponto de vista anátomo-patológico e com alto índice de cura. Os carcinomas invasivos variam, de I a IV. Quanto maior o estágio, mais avançada a doença e pior prognóstico. Os principais critérios usados são: **T**. Indica o tamanho do tumor primário e se disseminou para outras áreas; **N**. Descreve se existe disseminação da doença para os linfonodos regionais; **M**. Indica se existe presença de metástase em outros órgãos, como pulmões ou fígado; **ER**. O tumor é receptor de estrogênio; **PR**. O tumor é receptor de progesterona; **HER2**. O tumor tem a proteína HER2; **G**. O grau do câncer indica o quanto as células cancerígenas se parecem com células normais (ONCOGUIA, 2020).

A adição de informações sobre o status de RE, RP e HER2, junto com o grau, tornou o estadiamento do CM mais complexo do que para os outros tipos de câncer (ONCOGUIA, 2020). O TNM consiste em um sistema internacional que visa determinar o volume da doença ou carga tumoral de um indivíduo e agrupar de acordo com prognósticos semelhantes, com base em critérios anatômicos, e de acordo com a composição do T, N e do M determina-se um estadiamento (Quadro 1).

Quadro 1–Estadiamento dos tipos de cânceres de acordo com o sistema TNM.

ESTÁGIO	TNM
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T0 N1miM0 T1 N1 mi M0
IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
IIIB	T4N0 T4N1 T4N2
IIIC	TX N3 M0
IV	TX NX M1

Legenda: **T**, para tumor primário; **N**, para linfonodos, **M**, para metástase
 Fonte: ANDRADE (2018).

3.9 Papel do HPV na carcinogênese mamária

O mecanismo da carcinogênese do HPV no CM é diferente dos cânceres cervicais e de cabeça e pescoço, em que a maior parte dos CM originam-se do epitélio do ducto mamário e investigar a relação entre HPV e CM é uma hipótese válida devido à exposição dos ductos mamários ao ambiente externo, através do complexo aréola-mamilo, podendo fornecer o ponto de entrada para a infecção pelo HPV. Essa contaminação pode ocorrer a partir do contato das mãos com os órgãos genitais e a glândula mamária, contato entre região genital contaminada e mama, contato de secreções corporais contaminadas com as fissuras ou microlesões da papila ou pele das aréolas, durante a atividade sexual e/ou oral (RINTALA *et al.*, 2005; POLYAK, 2007; GLENN *et al.*, 2012; CAVALCANTE *et al.*, 2018; KUDELA; NACHAJOVA; DANKO, 2019; ISLAM *et al.*, 2020; BLANCO *et al.*, 2021; MALDONATO-RODRIGUEZ *et al.*, 2022).

Outra via de contaminação sugerida para a transmissão do HPV é a hematogênica ou linfática dos vírus HPV (CHANG *et al.*, 2012; LAWSON, 2016b; KUDELA; NACHAJOVA; DANKO, 2019). A transmissão não sexual também pode ocorrer através da amamentação (RINTALA *et al.*, 2005; GLENN *et al.*, 2012).

Os estudos que pesquisam a prevalência do HPV em CM no Brasil ainda são escassos. Um deles, realizado em Porto Alegre em 2004, apresentou 24,75% de positividade para o HPV em amostras de mama (DAMIN *et al.*, 2004). No Ceará, o estudo realizado pelo

grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Ceará, no ano de 2018, apresentou 49,5% de positividade para a presença do HPV em amostras de CM e 15,8% de positividade em tecido mamário sem alterações (CAVALCANTE *et al.*, 2018).

Interessantemente, Lawson e colaboradores (2016) demonstraram que mulheres com lesões cervicais pregressas por HPV, apresentaram maior probabilidade de desenvolver CM, justificado pela exposição prolongada ao vírus. Analisaram mulheres australianas que foram diagnosticadas previamente com lesões cervicais e observaram-se que 70% destas desenvolveram CM e perceberam ainda que as mulheres jovens que apresentaram lesão cervical, desenvolveram CM mais precocemente em relação a mulheres mais velhas.

Elegali *et al.* (2021) mostraram uma boa relação entre CM e HPV, sendo responsável por cerca de 18% dos casos de CM. O estudo avaliou a relação entre diferentes genótipos de HPV e a expressão dos genes P53 e RB, RE e RP no CM entre mulheres sudanesas. A associação entre genótipos de HPV e diferentes tipos histológicos de CM entre os grupos de estudo foi sem significância estatística ($p = 0,73$).

3.9.1 *Discordância do HPV na carcinogênese mamária*

A associação entre IST por HPV é bem documentada com o câncer cervical e de orofaringe, entretanto, a relação desse vírus com o CM ainda não está bem estabelecida (KOLOURA *et al.*, 2018; TAHMASABI *et al.*, 2023). Desse modo a associação entre o HPV e CM ainda é um tema controverso, e o papel exato do HPV na carcinogênese mamária ainda não é clara. As evidências atuais não estabelecem uma relação de causa e efeito, mas sugerem possível associação.

Embora haja discordância, vários autores têm sugerido o papel do HPV na carcinogênese mamária (VILLIERS *et al.*, 2004; AKIL *et al.*, 2008; MOU *et al.*, 2011; RODRIGUES, 2011; ISLAM *et al.*, 2019; BLANCO *et al.*, 2021; KUDELA *et al.*, 2022). Outros, como Hedau *et al.* (2011) não detectaram DNA de HPV nas amostras de CM, usando o PCR convencional, não apoiando o papel do HPV genital na patogênese do CM em mulheres indianas.

Silva; da Silva (2011a) consideraram o papel do HPV na carcinogênese mamária como controverso, e avaliaram a presença de HPV 6, 11, 16 e 18 por PCR no carcinoma ductal invasivo, demonstrando que não houve associação dos tipos de HPV considerados mais prevalentes em CM.

Zhou *et al.* (2015) não encontraram DNA de HPV em nenhuma das 154 amostras testadas (77 amostras de CM e 77 de tecidos normais). No entanto, sua meta-análise revelou a prevalência de HPV em 30,30% dos casos de CM, e a maioria envolvendo HPVs de alto risco (35,5%). Dessa forma, este estudo concluiu que o PCR é considerado o método mais efetivo de detecção de HPV em CM, e a prevalência de HPV no CM depende da região geográfica, período de publicação e método de detecção de PCR.

Algumas investigações não identificaram o HPV no tecido mamário, mas outras o identificaram com diferentes frequências de positividade, variando entre 1,2 a 86%. Dentre alguns estudos do tipo caso-controle (21/24 estudos), a positividade nos casos foi maior do que nos controles, mas as razões de chances e intervalos de confiança não foram relatados. Os resultados são controversos, mas despertam grande interesse na participação potencial do HPV na carcinogênese da mama, mas não como participante essencial de causa e efeito, mas pelo menos como coparticipante em alguns casos (MALHONE; LONGATO-FILHO; FILASSI JR, 2018).

A discordância em torno da relação do HPV como causador do CM pode ser pela dificuldade de se encontrar o vírus nos espécimes, ao contrário da facilidade de sua detecção no câncer cervical (LINDEL *et al.*, 2007), ou seja, carga viral extremamente baixa. As infecções pelo HPV são comuns, mas os CM associados ao HPV são incomuns e as infecções pelo HPV podem preceder o desenvolvimento de CM, e outros cânceres por anos ou mesmo décadas. Dessa forma, a influência HPV na carcinogênese mamária pode ser indireta (LAWSON *et al.*, 2016a).

3.9.2 Genótipos do HPV encontrados na mama

Vários genótipos do HPV já foram encontrados em diferentes amostras mamárias. Band *et al.* (1990), de forma pioneira, suspeitaram de que o HPV pode ter um papel no CM humano, pela identificação de HPVs de alto risco (16, 18, 31, 33 e 35) nos CM e na imortalização de células mamárias humanas normais *in vitro* quando expostos ao HPV e os fatores de crescimento necessários.

Em 1992, Di Lonardo *et al.* foram os primeiros a demonstrar a presença de HPV nos tumores da mama, identificando o DNA do HPV 16 em 29,4% de 40 espécimes de CM emblocados em parafina, e em 17% dos linfonodos metastáticos, usando a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR).

Pereira *et al.* (2013) relataram a prevalência do DNA do HPV nas amostras frescas de CM (26%), com prevalência do HPV 11, seguido do HPV16 de alto risco, demonstrando pela primeira vez na Argentina, que o HPV pode ter um significado biológico na carcinogênese da mama.

Os tipos de HPV mais comuns relacionados aos casos de CM em todo o mundo, são os tipos de HPV 16, 18 e 33 (DAMIN *et al.*, 2004; HENG *et al.*, 2009; LAWSON *et al.*, 2009; ANTONSSON *et al.*, 2011; HAGHSHENAS *et al.*, 2016). No entanto, a presença de tipos de baixo risco como HPVs 6 e 11 também foi relatada (VILLIERS, 2004 ; SIGAROODI *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2015; DELGADO-GARCIA *et al.*, 2017; KHODABANDEHLOU *et al.*, 2019). A localização geográfica, o tamanho da amostra e as diferenças metodológicas podem explicar a diferença na prevalência do HPV e na distribuição do genótipo (WANG *et al.*, 2012).

Manzouri *et al.* (2014) estudaram lesões mamárias benignas e malignas onde nas amostras malignas os genótipos de alto e baixo risco mais comuns foram o HPV 16 (3,6%) e o HPV 11 (3,6%), respectivamente. Já nas amostras benignas, os genótipos de alto e baixo risco mais comuns foram o HPV 31 (3,9%) e o HPV 43 (3,9%), respectivamente. Entre os espécimes malignos e benignos, o carcinoma ductal e o fibroadenoma foram as lesões mais comuns e positivas para diferentes tipos de HPV, portanto, estudos epidemiológicos maiores precisam ser analisados para estabelecer o papel exato desse vírus na patogênese do CM.

No estudo de Fernandes *et al.* (2015) a presença de HPV foi detectada em 41,67% das biópsias recentes de CM, com genótipo 51 (30,77%) como mais frequente, seguido pelos tipos 18 e 33. A maioria dos tumores foi encontrada no grupo luminal A, com uma faixa baixa de expressão de Ki67.

Salman *et al.* (2017) investigaram a presença e atividade biológica do HPV de alto risco no CM, rastreando um total de 110 amostras frescas de tecido mamário, com a presença de doze tipos de DNA de HPV de alto risco usando PCR, onde o DNA do HPV foi detectado em amostras de tecido mamário, com 47% dos testes de CM positivos. Tanto a malignidade *in situ* quanto a invasiva demonstraram a presença de HPV. Além disso, detectou-se a proteína oncogênica E7 em vários tecidos de CM invasivo.

De acordo com o estudo de Delgado-García *et al.* (2017) que analisaram 251 casos de CM, 51,8% foram positivas para HPV, detectando os HPVs 16 e 11, corroborando com a importância da influência do HPV no desenvolvimento da neoplasia mamária.

A pesquisa de Islam *et al.* (2017) analisou mulheres com CM e detectaram o HPV em aproximadamente 65% da amostra total, sendo os principais tipos os HPVs 16, 18 e 33. A

infecção por HPV aumentou significativamente durante a progressão tumoral, quando compararam pacientes com estágios iniciais do CM e pacientes com estágio avançado.

Lima (2016) observou no Nordeste do Brasil, em Recife, a prevalência de HPV em carcinoma de mama de 46,7%, com o HPV 16 como mais prevalente (92%) e alta taxa de detecção de oncoproteínas E6 e E7.

Morato *et al.* (2020) avaliaram a prevalência do HPV em tecidos tumorais mamários, os tipos virais mais frequentes e a avaliação da expressão das oncoproteínas E6 e E7, a fim de verificar a influência do HPV na carcinogênese mamária. Foram encontrados HPVs de alto e baixo risco nos tumores, sendo os HPVs do tipo 16 e 18 os mais prevalentes. As mulheres que apresentaram neoplasia cervical prévia por HPV desenvolveram neoplasia mamária mais precocemente. Em relação as oncoproteínas virais E6 e E7 observaram que a sua atividade aumenta de acordo com a progressão tumoral. Concluíram que o HPV está presente em tecidos tumorais mamários na maioria das pesquisas analisadas, que algumas populações apresentam maior prevalência do HPV, que os tipos virais de alto risco estão associados ao desenvolvimento tumoral e que a atividade das oncoproteínas E6 e E7 está aumentada em tumores com estágios avançados.

Zapana *et al.* (2022) demonstraram a presença de HPV-16 e HPV-18 em amostras de biópsias de CM, em participantes peruanas, utilizando o gene E6 como alvo de detecção, que permanece preservado e não é perdido durante a integração viral como ocorre com o gene L1, obtendo 84,38% das amostras positivas para HPV, 25% foram positivas para HPV 16 e 59,38% foram positivas para HPV 18.

Ghaderi *et al.* (2022) avaliaram a associação das cepas de alto risco HPVs 18 e 16, em 60 participantes, das quais 40 com CM e 20 saudáveis, na faixa etária de 23-70 anos, e demonstraram uma relação significativa ($p=0,014$) entre a presença desses genótipos com a neoplasia mamária.

Mohammed *et al.* (2023) fizeram a análise com PCR de 102 amostras de pacientes com CM e 40 pacientes saudáveis como grupo controle, com idade de 25-75 anos. O DNA do HPV foi detectado em 16-20% das biópsias parafinizadas e de tecido fresco em mulheres com CM e o HPV do tipo 16 foi identificado em 17 amostras (94,4% das amostras positivas).

Conforme Gomes de Oliveira *et al.* (2022), o papel do HPV na carcinogênese permanece indefinido devido à diversidade de resultados entre os estudos, possivelmente causada pela grande heterogeneidade de métodos, e alguns deles com métodos inadequados. Em seu estudo de revisão sistemática e meta-análise em HPV por PCR em tecido à fresco e congelado de CM, o HPV 16 foi o mais comum em casos e controles, seguido do HPV 18.

Os nove genótipos do tipo HPV 6,11,16,18,31,33,35,45 e 52 são evidentes no CM e variam em diferentes populações no mundo. O HPV 16 é mais prevalente nas pacientes americanas, HPV 18 e 33 são mais frequentes nas pacientes australianas e chinesas (DAMIN *et al.*, 2004; GURGEL *et al.*, 2013; DELEGADO-GARCIA *et al.*, 2017; LAWSON *et al.*, 2019; ISLAM *et al.*, 2020). As oncoproteínas E6 e E7 do HPV estimulam a progressão do ciclo celular, transformação celular e desenvolvimento do câncer (MOHMMED *et al.*, 2023).

A patogênese do HPV ligada a carcinogênese de mama também continua desconhecida, porém, os resultados dos estudos envolvendo HPV e CM, relatam o genoma viral em porcentagens grandes de amostras analisadas, indicando uma alta frequência de infecção em CM. O HPV pode ser uma das causas em potencial para o desenvolvimento do CM. Além disso, os tipos 6 e 11, que até então, eram considerados de baixo risco oncogênico, podem estar relacionados com o desenvolvimento do CM (BORBA *et al.*, 2022).

A infecção por HPV de alto risco pode ser um gatilho precoce na carcinogênese do CM ou agindo de forma indireta, devido à baixa carga viral, seguido por outras alterações cumulativas com outros fatores ambientais, reforçando que não está esclarecido a forma de contaminação da mama pelo HPV (RODRIGUES, 2011; ISLAM *et al.*, 2019; BLANCO *et al.*, 2021; KUDELA *et al.*, 2022).

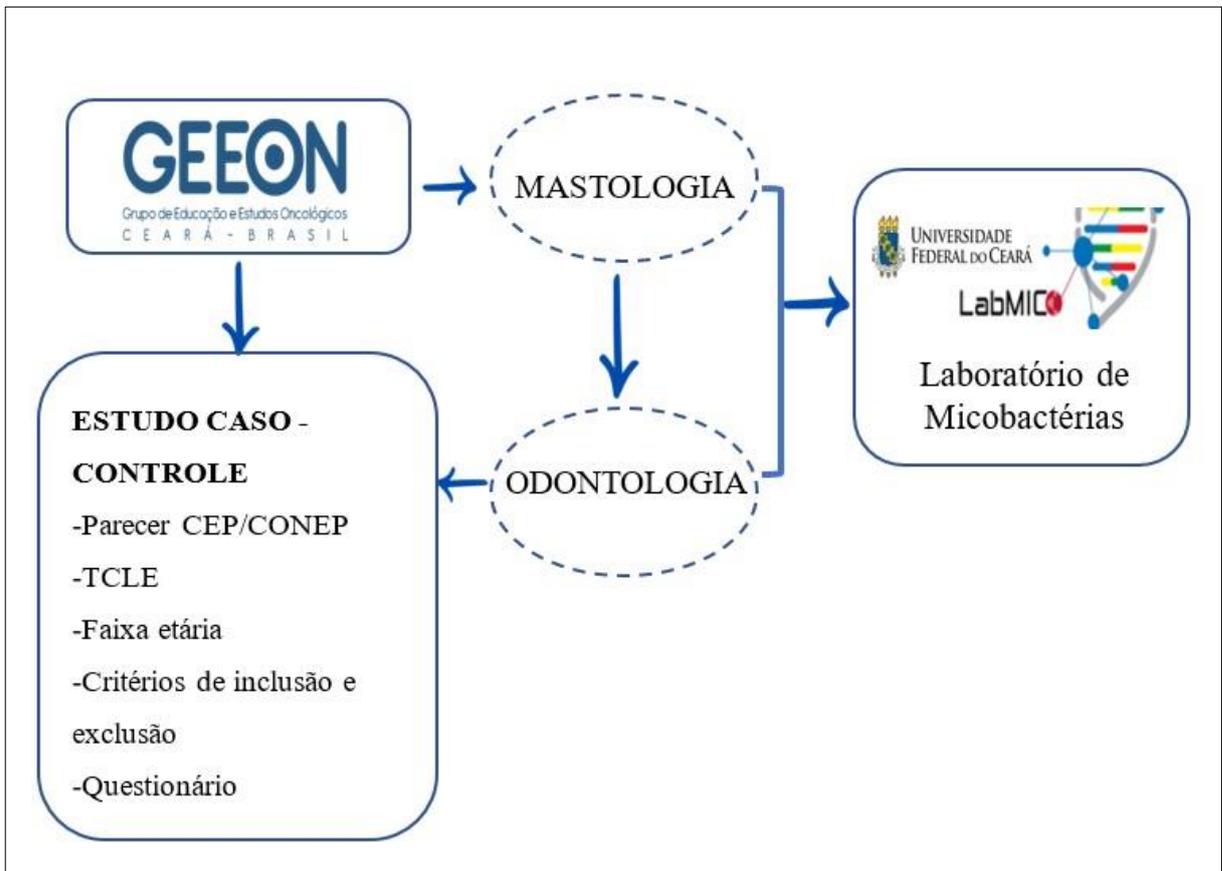
Diante do exposto, a presença do HPV no tecido mamário é um achado importante, mas não é condição suficiente para estabelecer um papel etiológico no desenvolvimento do CM ou de qualquer outra patologia mamária. No entanto, os resultados sugerem um possível papel do HPV em patologias da mama como um cofator de risco, mas que diferem da patogênese de outras neoplasias associadas ao HPV (BLANCO *et al.*, 2021; MALDONATO-RODRIGUEZ *et al.*, 2022).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo, período e local de estudo

O estudo foi do tipo caso-controle, transversal e observacional, realizado nas seguintes instituições: Grupo de Educação e Estudos Oncológicos (GEEON) conveniada com a Universidade Federal do Ceará (Fortaleza-CE) e Laboratório de Pesquisa em Micobactérias do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará (Fortaleza-CE). As coletas das amostras ocorreram no período de 22 de outubro de 2018 a 02 de dezembro de 2021 (Figura 7).

Figura 7–Fluxograma das especialidades e instituições acadêmicas envolvidas na pesquisa.



Fonte: Elaborada pela autora (2023)

4.2 População do estudo

As participantes do estudo foram mulheres que buscaram espontaneamente atendimento no serviço de Mastologia do GEEON. Os grupos de faixa etária utilizados nesse

estudo foram três: com menos de 42 anos de idade, entre 42 e 51 anos de idade e com mais de 51 anos de idade. A idade de 40 anos corresponde ao parâmetro adotado por mastologistas, quanto ao início da triagem mamária em mulheres, e 51 anos de idade corresponde à média de idade da ocorrência da menopausa no Brasil. Esses parâmetros foram previamente utilizados em estudo do nosso grupo (CAVALCANTE *et al.*, 2018).

4.3 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa, como todo o protocolo experimental, foi submetido na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP) com número de parecer: 2.396.348-2017, no dia 23 de novembro de 2017 (ANEXO A). Todas as pacientes elegíveis à pesquisa foram convidadas a participar do estudo e formalizaram sua participação através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE- APÊNDICE II), após tomarem conhecimento sobre os objetivos do trabalho, bem como os detalhes sobre os procedimentos envolvidos e com devido esclarecimento do sigilo sobre esses dados. As participantes foram entrevistadas no dia da realização do exame com a dentista e o mastologista, para o preenchimento de um questionário (APÊNDICE I), que continha dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e comportamentais.

4.4 Amostra

A amostra oral (N) foi constituída por 132 participantes, 58 mulheres portadoras de CM (grupo caso), com diagnóstico confirmado, correspondendo a 43,93% da amostra total, e 74 mulheres com exame clínico da mama normal (grupo controle), correspondendo a 56,06%, calculada conforme a fórmula abaixo. As amostras orais de duas participantes foram descartadas por terem sido negativas quanto ao controle interno de positividade à β -globina humana (SAIKI *et al.* 1986).

Das 132 participantes, 97 participantes (50 no grupo caso e 47 no grupo controle) realizaram a coleta de amostras mamárias.

A fórmula para cálculo do tamanho da amostra oral foi dada da seguinte maneira:

$$n = \frac{N \cdot p \cdot (1 - p) \cdot z^2}{p \cdot (1 - p) \cdot z^2 + (N + 1)e^2}$$

Onde: n = Tamanho amostral, z = valor crítico que corresponde ao grau de confiança desejado, e significância $\alpha/2$, geralmente $\alpha = 0,05$ e $z = 1,96$, p = Proporção populacional de indivíduos que pertencem a categoria que estamos querendo estudar, e = Erro amostral ou margem de erro.

A equação exige que se substitua o valor populacional p , pelo valor amostral \hat{p} . Mas se estes também forem desconhecidos, substituímos por 0,5 (BOLFARINE; BUSSAB, 2005; HIRAKATA; AGRANONIK, 2011).

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram convidadas a participar do estudo, mulheres na faixa etária igual ou superior a 18 anos, todas oriundas do Serviço de Mastologia do GEEON, atendidas entre os anos de 2018-2021, que se encontravam em acompanhamento com mastologista. No grupo caso, as participantes apresentaram diagnóstico de CM confirmado por avaliação histopatológica, mamografia, ressonância ou ultrassom de mama, submetidas a avaliação com mastologista. Todas as participantes assinaram o TCLE.

4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo as participantes que se negaram a responder o questionário; aquelas previamente vacinadas contra HPV; as que tinham realizado tratamento prévio de CM (cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia), de câncer oral/cabeça e pescoço (cirurgia e/ou radioterapia) ou de câncer de colo de útero (cirurgia e/ou radioterapia), com diagnóstico de câncer de mama não epitelial; as que não forneceram consentimento após informações sobre a pesquisa e com amostras β -globina DNA negativas.

4.5 Recrutamento das participantes

As participantes do estudo foram mulheres que buscaram espontaneamente atendimento no serviço de Mastologia do GEEON. O convite era realizado todas as terças-

feiras, no período da manhã, do dia 01 de dezembro de 2018 a 31 dezembro de 2021, com média de 20 participantes atendidas por turno.

A entrevista inicial foi destinada à coleta dos dados do questionário, ao exame clínico oral e a coleta das amostras orais por uma única pesquisadora dentista e, quando possível, a coleta na área da mama por um único pesquisador mastologista. Os pesquisadores dentista e mastologista foram devidamente treinados para o estudo. As coletas foram realizadas em modelo duplo cego, ou seja, os pesquisadores envolvidos não tinham acesso aos dados clínicos das participantes.

No exame clínico odontológico extraoral foi realizada a inspeção, palpação, avaliação do perfil facial, avaliação de modificações nas estruturas anatômicas e presença de linfonodos palpáveis, ou seja, alterações importantes foram registradas na ficha, utilizando o refletor da cadeira odontológica. No exame intraoral, todas as superfícies e estruturas da cavidade oral foram analisadas, como lábios, língua, rebordo alveolar, mucosa jugal, região retromolar, assoalho bucal, gengiva, palato duro e mole. Apenas uma participante apresentou lesão intraoral e foi realizada a biópsia, contudo não foi incluída no estudo.

O odontograma foi realizado para avaliar a necessidade de tratamento odontológico em cada dente, seja restaurador, cirúrgico ou reabilitador, seguindo as normas básicas. Consideraram-se lesões de cáries, presença de restaurações e outros critérios que foram registrados no odontograma e utilizou-se o índice CPO-D para avaliar a prevalência de cáries, com origem nas palavras “cariados”, “perdidos” e obturados”; o D indica que a unidade de medida é o dente (KLEIN; PALMER, 1937).

No mesmo dia, a participante era atendida pelo mastologista, que realizava exame clínico, dermatoscopia da papila, além da solicitação e análise de exames complementares, como ultrassom, mamografia e biópsia caso fosse necessário e, assim, era determinado se a participante tinha ou não câncer de mama e sinais de HPV na papila mamária.

As rotinas diagnósticas nas participantes portadoras de CM foram o estudo anatomopatológico, estudos imunohistoquímicos (genes RE, RP, CERB-2, P53 e P16), estadiamento clínico, exame ginecológico, mamografia, ultrassonografia mamária e abdominal, cintilografia e radiografia de tórax quando necessários.

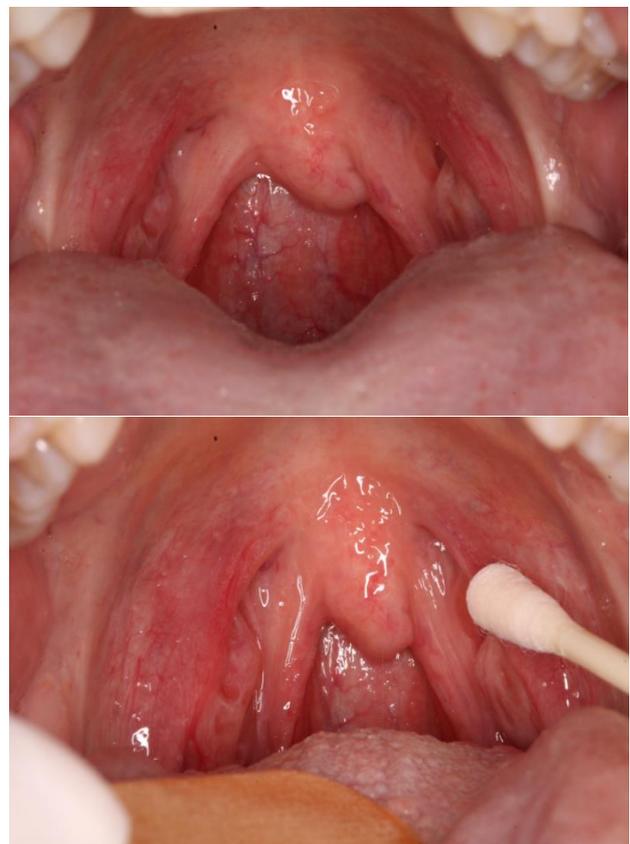
4.5.1 Coleta das Amostras Orais

Uma única pesquisadora dentista coletou as amostras da cavidade oral e orofaringe, para posterior realização do teste molecular de multiplex *nested* PCR. A técnica de coleta compreendeu duas áreas da cavidade oral:

1. Orofaringe (parede lateral da orofaringe bilateralmente).
2. Mucosa oral (mucosa jugal direita e esquerda; bordas lateral direita e esquerda da língua).

Para a coleta das amostras da orofaringe, os *swabs* Sterile® (IVD) foram friccionados na parede lateral da orofaringe, em ambos os lados, evitando tocar nas tonsilas e úvula (Figura 6a, 6b e 6c). A participante era orientada a se alimentar em torno de duas horas antes do exame, para evitar náusea ou vômito e não foi feito nenhum tipo de desinfecção ou limpeza da cavidade oral. Após a coleta, o *swab* era imerso no frasco contendo em torno de 500 μ L de tampão estéril Tris-EDTA (pH 8,0), devidamente identificado e sob congelamento (-20° C) até o momento das análises laboratoriais.

Figura 8– *Swab* para coleta na orofaringe, região a ser coletada e execução da coleta com *swab* na orofaringe.



Fonte: Montagem elaborada pela autora (2023).

As coletas dos raspados da mucosa oral (Figura 9) foram realizadas com *citobrushs* ou escovas cervicais KOLPLAST® (Itupeva-São Paulo), de formato cônico, com ponta de 20 mm, realizando fricção em movimento rotacional em sentido horário (10 repetições), na mucosa jugal direita e esquerda e em ambas as bordas laterais da língua. O citobrush foi imerso em 300 µL de tampão Tris-EDTA (pH 8,0) em tubo tipo Eppendorf® (Sigma-Aldrich), devidamente identificado e mantido também sob congelamento (-20°C) até o início das análises laboratoriais.

Figura 9—Coleta do raspado da mucosa jugal e lateral de língua.



Fonte: Montagem elaborada pela autora (2023).

4.5.2 Coleta das Amostras da Mama

Um único pesquisador mastologista coletou as amostras da mama, para posterior realização do teste molecular multiplex *nested* PCR (Figura 10). As amostras da mama foram constituídas a partir de biópsia a fresco, *punch* de papila mamária, *swab* de ducto de mama, guiadas pela dermatoscopia. Foi realizada a antissepsia da pele da mama da participante com clorexidina a 2%, seguido de soro fisiológico, para posterior coleta das amostras (Figuras 11, 12 e 13).

Figura 10–Material necessário para a coleta das amostras mamárias.



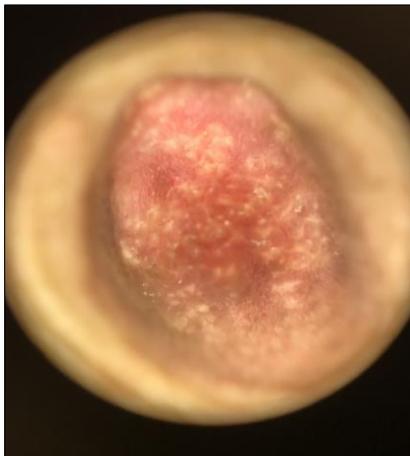
Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Figura 11–Visão da mama a olho nu e visão da papila mamária normal com o dermatoscópio.



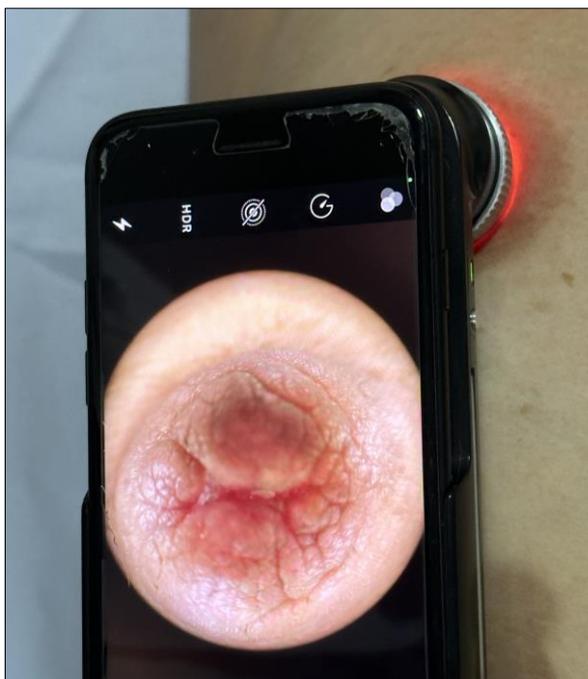
Fonte: Montagem elaborada pela autora (2023).

Figura 12–Visão da papila mamária com Carcinoma de Paget por dermatoscopia.



Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Figura 13–Uso do dermatoscópio nas mamas de todas as participantes, com achado sugestivo de HPV.



Fonte: Elaborada pela autora (2023).

4.6 Processamento das Amostras Oral e Mamária

Todas as amostras recebidas foram registradas em uma planilha tipo Excel, no Laboratório de Pesquisa em Micobactérias do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará (UFC) e mantidas congeladas em *freezer* (-20°C) até o momento da realização da extração do DNA.

4.6.1 Extração do DNA genômico

Para a extração do DNA foi empregado o *PureLink™ Genomic DNA Mini Kit* (Invitrogen – Thermo Fisher Scientific – Waltham, Massachusetts, USA), seguindo o protocolo do fabricante destinado à extração e purificação de DNA de tecidos de mamíferos (Figura 14). O DNA de HPV foi extraído das amostras de raspados da mucosa oral, dos *swabs* de orofaringe, e amostras mamárias. Antes da extração, as amostras foram descongeladas naturalmente à temperatura ambiente.

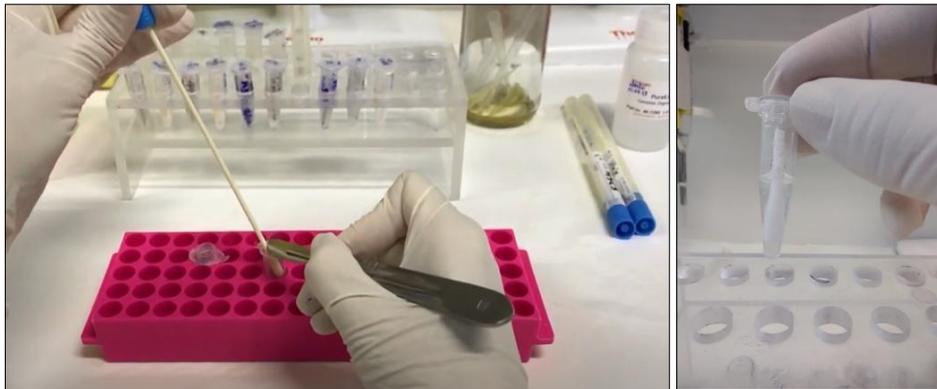
Figura 14–PureLink™ Genomic DNA Mini Kit.



Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Foi cortada a ponta do *swab* de orofaringe com auxílio de uma lâmina de bisturi estéril diretamente no microtubo estéril de 1,5 mL, em seguida, adicionado o tampão TE (Figura 15). Para as amostras de raspado da mucosa oral não foi necessário um pré-tratamento (Figura 16).

Figura 15–Amostra *swab* de orofaringe.



Fonte: Montagem elaborada pela autora (2023).

Figura 16–Amostra raspado da mucosa oral.



Fonte: Elaborada pela autora (2023).

As amostras mamárias foram descongeladas, como descrito anteriormente, colocadas em placas de Petri estéreis e cortadas em pequenos fragmentos com um bisturi estéril, sendo então transferidas para microtubos estéreis de 1,5 mL (Figura 17).

Foram tomadas medidas para evitar contaminação cruzada entre as amostras, dentre elas: lâminas de bisturi estéreis para cada amostra, placas de Petri individualizadas e estéreis, microtubos estéreis e limite de até 10 amostras a serem processadas por dia. Áreas de extração e PCR ocorreram em ambientes separados.

Figura 17–Extração do DNA de amostra de biópsia da mama.



Fonte: Montagem elaborada pela autora (2023).

O protocolo utilizado compreendeu as etapas de adição de 180 μL de *PureLink™ Genomic Digestion Buffer* e 20 μL de Proteinase K (600mAU/mL) em cada amostra. Em seguida as amostras foram homogeneizadas em vórtex Certomat MV (B Braun Biotech International - GmbH, Alemanha) e depois incubadas em *Thermo-shaker* modelo VHD (Biosystems, Paraná, Brasil) na temperatura de 55 °C na rotação de 250 rpm em *overnight* (18-20 horas), conforme Figura 18.

Figura 18–Protocolo de Extração de DNA.



Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Após a incubação foi adicionado 20 µL de RNase A sendo as amostras homogeneizadas em vórtex. Em seguida, foi adicionado 200 µL de *PureLink™ Genomic Lysis/Binding Buffer*, levando-as ao vórtex. Foi adicionado 200 µL de álcool etílico absoluto e homogeneizadas em vórtex. As amostras (incluindo os precipitados) foram pipetadas em *PureLink™ Spin* (coluna de sílica) acopladas em tubos coletores. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 10.000 rpm por 1 minuto à temperatura ambiente, sendo os tubos coletores descartados. As colunas foram acopladas em novos tubos coletores. Em seguida, foi adicionado 500 µL de *Wash Buffer 1* às amostras, sendo centrifugadas a 10.000 rpm por 1 minuto e descartados novamente os tubos coletores. Posteriormente, 500 µL de *Wash Buffer 2* foi adicionado às amostras e estas foram centrifugadas a 13.000 rpm por 3 minutos e descartados os tubos coletores novamente. As colunas de sílica foram acopladas em microtubos de 1,5 mL estéreis e 50 µL de *PureLink™ Genomic Elution Buffer* foi adicionado diretamente no centro das membranas das colunas, sendo incubadas à temperatura ambiente por 1 minuto e centrifugadas a 13.000 rpm por 2 minutos, para finalizar as colunas foram descartadas, e os microtubos com o DNA purificado foram mantidos (Figura 19).

Figura 19–Extração do DNA das amostras, utilização do vórtex e do Thermo-shaker.



Fonte: Montagem elaborada pela autora (2023).

A quantificação do DNA foi realizada em nanoespectrofotômetro NanoDrop 1000 (Thermo Scientific- Massachusetts, EUA; Figura 20), sendo cada microtubo identificado com sua respectiva concentração de DNA. As amostras de DNA foram mantidas congeladas - 20°C, até a realização da PCR.

Figura 20–Espectrofotômetro.

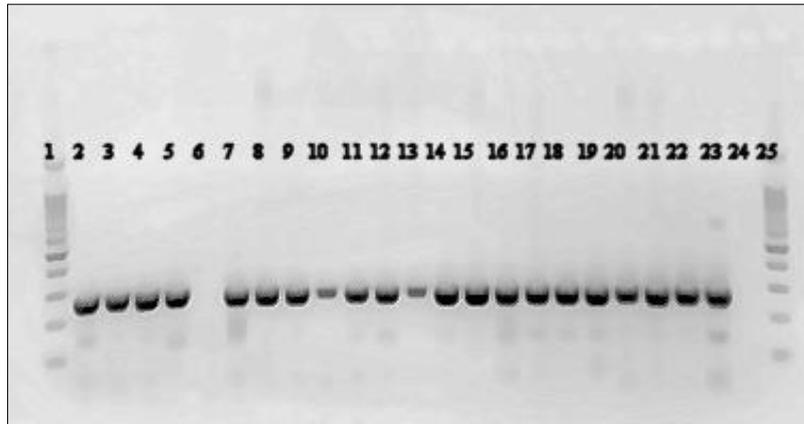


Fonte: Elaborada pela autora (2023).

4.6.1.1 PCR do controle interno β -globina humana

Todas as amostras foram analisadas quanto à qualidade do DNA, utilizando o padrão de amplificação do gene de proteína β -globina. Foram empregados os iniciadores do gene da β -globina PC04 e GH20 gerando produto de 268 pb conforme protocolo descrito por Sotlar *et al.* (2004), mostrando o gel de agarose 1,5% em tampão TBE 1× de produtos de amplificação da região L1 do HPV e do controle interno do gene β -globina (268 pb). As amostras β -globina DNA positivas foram submetidas à amplificação e tipagem do HPV, em reações de multiplex *nested* PCR. Quatro amostras orais β -globina DNA negativas foram excluídas do estudo, ou seja, duas participantes foram excluídas (Figura 21).

Figura 21–Amplificação de amostras das participantes e de condiloma vaginal com os iniciadores MY09/MY11 e β -globina PC04 e GH20.



Legenda: Poços 1 e 25 – Marcador de peso molecular de 100 pb (Sinapse); poços 2 a 5 e 7 a 22 – amostras positivas para β -globina exibindo produtos de 268 pb; poço 6 – amostra negativa; poço 23 – controle positivo (banda de 268 pb) com amostra de condiloma vaginal; e poço 24 – controle negativo (H₂O substituindo DNA).

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

4.6.1.2 Detecção do HPV por multiplex nested PCR

A detecção do HPV foi realizada a partir do DNA purificado, por meio da técnica descrita por Sotlar *et al.* (2004), utilizando um conjunto de iniciadores que amplificam a região intergênica das proteínas E6 e E7 do HPV, com produto variável de 572 a 679 pb. A variação de peso molecular do produto de amplificação da PCR E6 e E7 ocorre devido às variações na sequência intergênica entre os tipos de HPV.

Para a reação de multiplex foi preparado um mix dos iniciadores GP-E6-3F, GP-E7-5B e GP-E7-6B na concentração final de 50 pmol. O quadro 2 apresenta os componentes que foram usados para a preparação do *mix*.

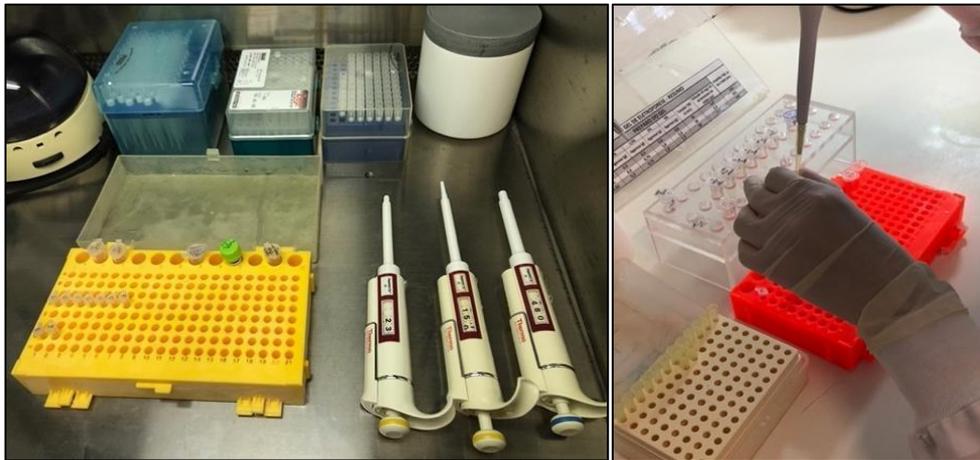
Quadro 2–Composição do mix para a PCR E6 e E7 do HPV

PCR E6E7	Volume (μl)
Go Taq Green Master Mix M712C PROMEGA	12,5
Primer mix GP-E6-3F/5B/6B, 50pmol, final 0.1-1.0 μ M (0,5pmol)	0,25
Amostra DNA testada, usar 200ng total	2
Ou controle positivo – 100 ng/ μ l	Cont. Positivo
Água isenta de nuclease	10,25
Volume Final	25

Fonte: Sotlar *et al.* (2004).

O preparo do mix foi realizado em câmara de fluxo laminar em sala isolada (Figura 22 a). Foi realizada a aliquotagem do *mix* em frascos de 0,2 mL. As respectivas quantidades de DNA de cada amostra foram adicionadas posteriormente em área reservada (Figura 22 b). Os microtubos contendo o mix e o DNA foram transferidos para o Termociclador GenePro (Bioer) para a amplificação do DNA. A amplificação ocorreu nas seguintes condições – desnaturação inicial a 94 °C por 4min, seguido de 40 ciclos de desnaturação a 94 °C por 1 minuto, anelamento a 40 °C por 1 minuto e extensão a 72 °C por 2 minutos e extensão final a 72 °C por 10 minutos. Os resultados das PCRs da região intergênica E6 e E7 foram considerados como positivo ou negativo.

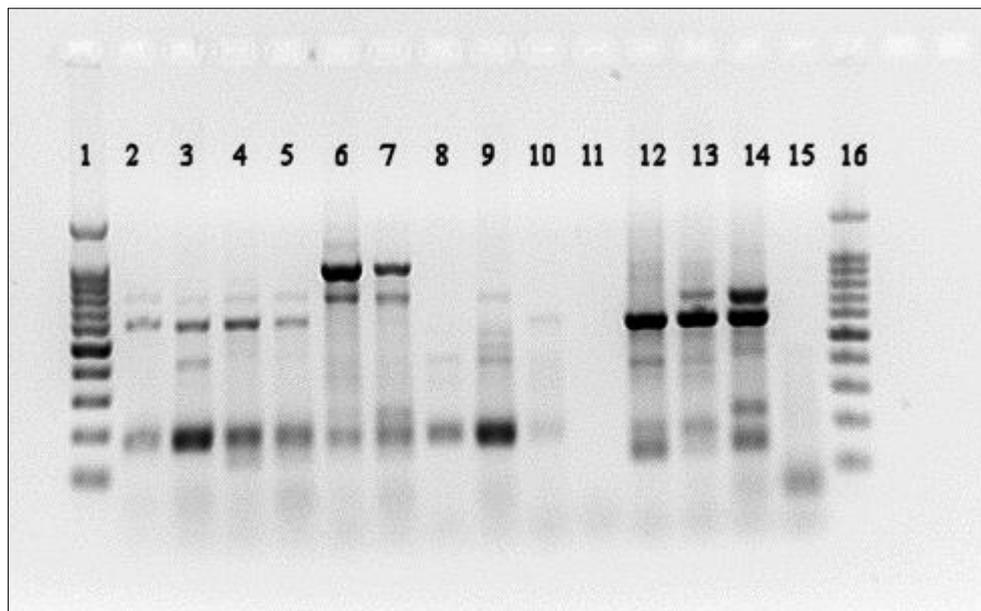
Figura 22–O preparo do mix em câmara de fluxo laminar.



Fonte: Montagem elaborada pela autora (2023).

Um exemplo de produtos da região intergênica de E6 e E7 é evidenciado na Figura 23, com gel de agarose 2% em tampão TBE 1× de produtos de amplificação da região E6-E7 do HPV com os iniciadores GP-E6-3F/5B/6B (produto de 592 a 672 pb).

Figura 23—Amplificação de amostras das participantes do estudo e de condiloma vaginal com os iniciadores GP-E6-3F/5B/6B da região intergênica dos genes E6 e E7 do HPV.



Legenda: Poços 1 e 16 – Marcador de peso molecular de 100 pb (Sinapse); poços 2 a 5 e 12 e 13 – amostras positivas para GP-E6-3F/5B/6B exibindo produto de 600 pb; poços 6 a 11 – amostras com ausência de produto para os iniciadores GP-E6-3F/5B/6B; poço 14 – controle positivo (banda de 600 pb) com amostra de condiloma vaginal; poço 15 – controle negativo (H₂O substituindo DNA).

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Para a corrida eletroforética foi empregado 10 µL do produto de amplificação. (Electrophoresis Power Supply – EPS, GE Healthcare®), em gel de agarose a 1,5% contendo 2,5 µL de solução de brometo de etídio 10 mg/mL. Foi adicionado 5 µL de marcador de 100 pb (Sinapse Inc.) para análise do produto de amplificação de E6 e E7.

Por fim, após as corridas eletroforéticas, os géis de agarose foram revelados em transiluminador UV a 302 nm com ImageQuant 300 Capture (GE Healthcare®) e os produtos foram analisados por comparação de seus pesos moleculares (Sotlar *et al.*2004).

A reação subsequente de tipagem foi realizada a partir de dois mixes, contendo iniciadores para HPV de baixo e alto risco oncogênico. O mix HPV I continha iniciadores para os tipos 16, 18, 31, 45 e 59, enquanto o mix HPV II abrange os tipos 6/11, 33, 52, 56 e 58.

Em cada reação foi empregado, como controle positivo de amplificação, DNA de HPV de amostra de condiloma vulvar positiva para o HPV e, como controle negativo, utilizou-se a água livre de nuclease substituindo o DNA.

Os produtos da PCR E6 e E7 foram empregados para a tipagem do HPV. Foram preparados dois mixes de iniciadores, HPV I e II, na concentração de 2 pmol cada. O *mix* HPV I apresentou produtos de amplificação que variavam de 151 a 457 pb, enquanto o *mix* HPV II variava de 181 a 398 pb, de acordo com Sotlar *et al.* (2004). Os resultados da tipagem do HPV

foram apresentados como negativo ou o tipo específico de HPV. O quadro 3 descreve os componentes dos mixes de multiplex *nested* PCR.

Quadro 3–Reação de amplificação para a tipagem do HPV.

Mix HPV tipagem	Volume (µl)
Go Taq Green Master Mix M712C PROMEGA	12,5
10x Mix HPV I ou II (2 pmol)	0,5
2µl do produto E6E7	2,0
Água livre de RNase	8
Volume Final	25

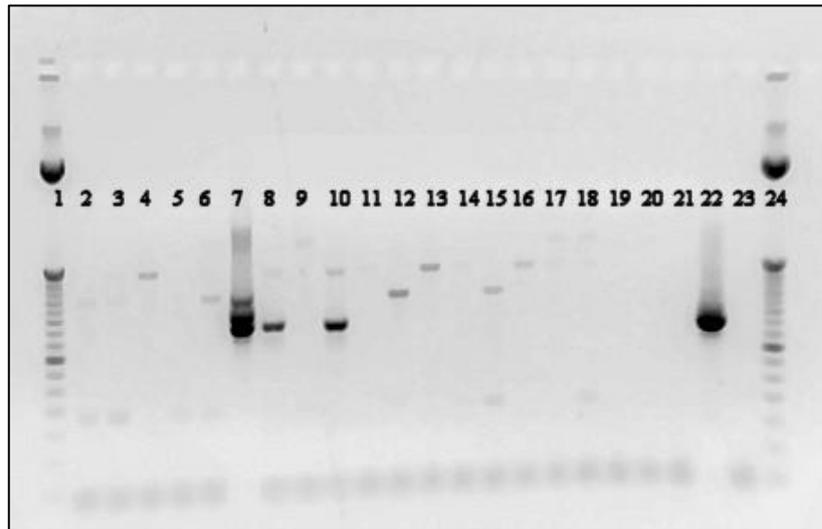
Fonte: Sotlar *et al.* (2004).

As reações de amplificações ocorreram no Termociclador Bioer de acordo com as orientações previamente publicadas (Sotlar *et al.*2004), com desnaturação inicial a 94 °C por 4min, seguido de 35 ciclos de desnaturação a 94 °C por 30segundos, anelamento a 56 °C por 30 segundos e extensão a 72 °C por 45 segundos e extensão final a 72 °C por 4 minutos.

Após as corridas eletroforéticas, os géis de agarose foram revelados em transiluminador UV a 302 nm com ImageQuant 300 Capture (GE Healthcare®) e os produtos nos géis foram analisados por comparação de seus pesos moleculares. Os produtos respectivos para cada tipo de HPV possuem os seguintes comprimentos (Sotlar *et al.*2004) – HPV 16 (457 pb), HPV 18 (322 pb), HPV 31 (263 pb), HPV 59 (215 pb) e HPV 45 (151 pb), HPV 33 (398 pb), HPV 6/11 (334 pb), HPV 58 (274 pb), HPV 52 (229 pb), HPV 56 (181 pb). As Figuras 23 e 24 são exemplos de amplificações tipo específicas de HPV de algumas amostras das participantes do estudo.

A figura 24 representa a localização dos iniciadores e seus respectivos produtos de amplificação de acordo com o tipo específico, apresentando a foto de gel de agarose 2% em tampão TBE 1× de produtos de amplificação da região E6-E7 do HPV com os iniciadores do Mix 1, HPV 16 (457 pb), 18 (322 pb), 31 (263 pb), 59 (215 pb), 45 (151 pb).

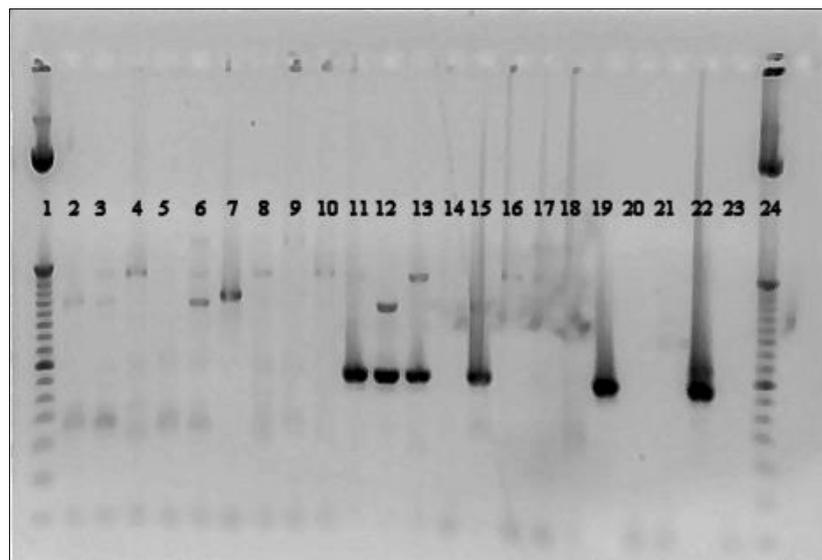
Figura 24—Amplificação de amostras das participantes e de condiloma vaginal com os iniciadores tipo-específicos Mix 1 (tipos 16, 18, 31, 45 e 59) do gene E6-E7 do HPV.



Legenda: Poços 1 e 24 – Marcador de peso molecular de 50 pb (Promega); poço 7, 8 e 10 – amostras positivas para Mix 1 exibindo produto de 457 pb (HPV 16); poço 22 – controle positivo para HPV 16 (banda de 457 pb) com amostra de condiloma vaginal; poço 23 – controle negativo (H₂O substituindo DNA).
Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Na figura 25 é mostrada a foto do gel de agarose 2% em tampão TBE 1× de produtos de amplificação da região E6-E7 do HPV com os iniciadores Mix 2, HPV 33 (398 pb), 6/11 (334 pb), 58 (274 pb), 52 (229 pb) e 56 (181 pb).

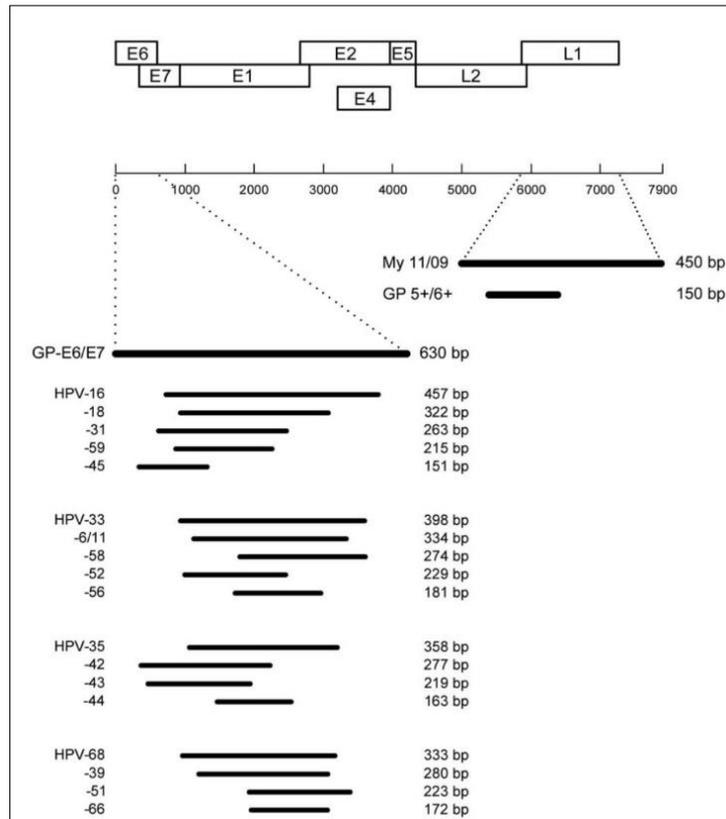
Figura 25—Amplificação de amostras das participantes e de condiloma vaginal com os iniciadores tipo-específicos Mix 2 (HPV tipos 33, 6/11, 52, 56 e 58) do gene E6-E7 do HPV.



Legenda: Poço 1 e 24 – Marcador de peso molecular de 50 pb (Promega); poços 11, 12, 13, 15 e 19 – amostra positiva para Mix 2 exibindo produto de 334 pb (HPV 6/11); poço 20 e 21 – controles negativos (H₂O substituindo DNA); poço 22 – controle positivo para HPV 6/11 (produto de 334 pb) com amostra de condiloma vaginal.
Fonte: Elaborada pela autora (2023).

O diagrama da Figura 26 indica a posição do genoma do HPV (16) que é amplificada ao se utilizar os iniciadores específicos para a região intergênica E6-E7, bem como as posições dos produtos da PCR de tipificação dentro da região E6-E7 e seus respectivos pesos moleculares em pares de bases (SOTLAR *et al.*2004).

Figura 26–Diagrama das posições dos produtos de amplificação das PCRs em relação ao genoma do HPV 16.



Fonte: Sotlar *et al.* (2004)

4.7 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o auxílio do software Microsoft Excel® 2019 e R versão 4.1.0 e aplicados os testes – teste exato de Fisher, qui-quadrado de Pearson e teste de Mann-Whitney, com intervalo de confiança de 95%, com frequências absolutas e com cálculos de porcentagem simples, permitindo descrever e explorar a amostra coletada, e conhecer a população em estudo.

Em seguida, para avaliar a associação entre os grupos caso e controle com as variáveis clínicas e sociodemográficas, obtidas através do questionário, foram aplicados teste

Qui-Quadrado ou Exato de Fisher no caso das variáveis nominais, e para as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste t de *Student* e teste de *Mann-Whitney*.

Foi feito o mesmo para as associações com a presença de HPV nas participantes, e em outros cruzamentos entre as variáveis, e por fim foi ajustado um modelo de regressão logístico com algumas variáveis selecionadas, considerando como variável dependente a presença de HPV.

Em todos os casos de associação com indicadores quantitativos foi aplicado teste de *Shapiro-Wilk* para testar a hipótese de normalidade dos dados, considerando um nível de 5% de significância.

O modelo logístico no programa R versão 4.1.0 foi ajustado, considerando como variável dependente a presença de HPV, e os resultados contêm as estimativas das Razões de Chances, e os intervalos de 95% de confiança, juntamente ao valor p associado, o qual testa se o parâmetro estimado pelo ajuste é estatisticamente diferente de 0.

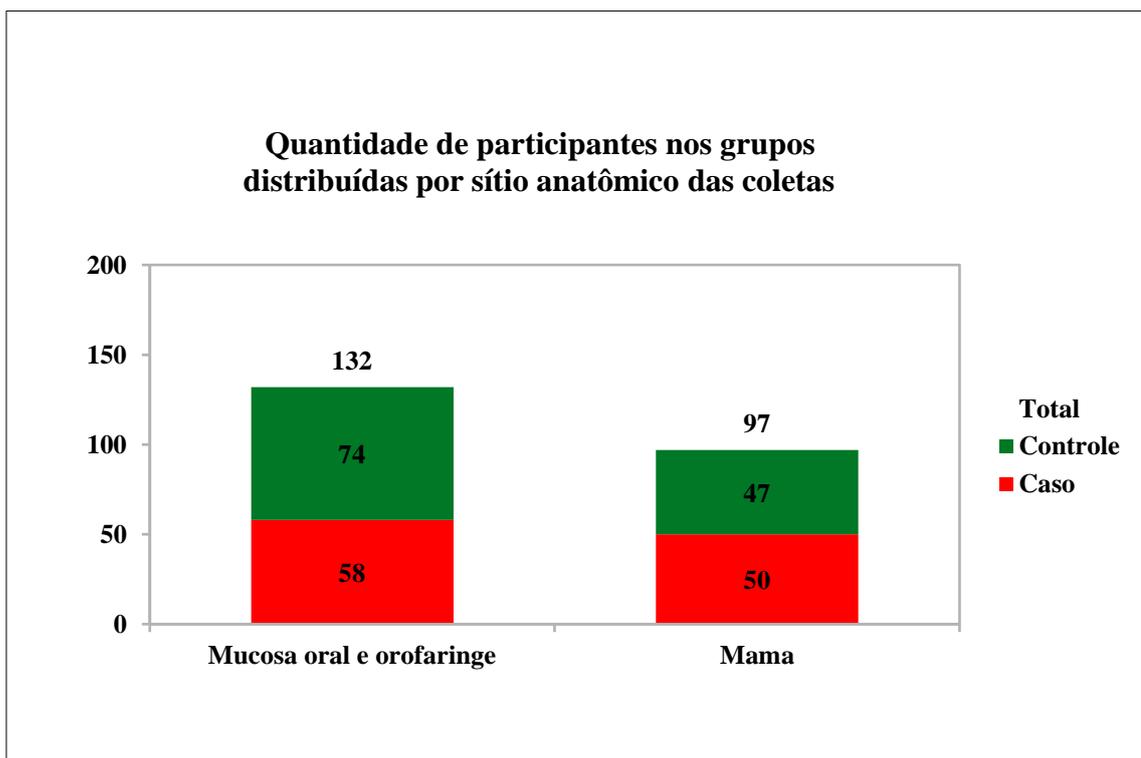
5 RESULTADOS

5.1 Dados gerais

5.1.1 Aspectos sociodemográficos

A amostra total incluída no estudo foi de 132 participantes, das quais 58 (43,93%) tinham CM (grupo caso) e 74 (56,06%) não tinham CM (grupo controle). As coletas da cavidade oral e orofaringe foram realizadas nas 132 participantes e as coletas da mama foram realizadas em 97 destas participantes (Gráfico 1).

Gráfico 1–Distribuição das participantes nos grupos estudados por diferentes sítios anatômicos das coletas.



Fonte: Elaborada pelo autora (2023).

A Tabela 1 mostra as características sociodemográficas das participantes, quanto às informações sobre idade, sexo, raça, nível de escolaridade, estado civil, religião, situação ocupacional e renda.

A faixa etária das participantes foi de 18 a 76 anos (média de $45,69 \pm 11,6$; Tabela 1). No grupo caso foi de 30 a 76 anos (média de $47,8 \pm 10,3$) e no grupo controle foi de 18 a 69 anos (média de $44 \pm 12,3$).

A renda média das entrevistadas foi de 1,80 ($\pm 1,33$) salário-mínimo¹. Uma participante informou não possuir renda e outra informou renda de 8,39 salários (Tabela 1).

Quanto às características étnicas das participantes, a maioria se autodenominou parda 62,12%, seguido de 21,97% que disseram ser brancas. Uma minoria se declarou preta, amarela e indígena, com 6,06%, 3,03%, 1,52% respectivamente (Tabela 1).

O grau de escolaridade mais prevalente foi ensino fundamental ou médio, que somaram um total de 72,73% (96/132) das mulheres, em que 38,64% possuía o ensino fundamental e 34,09% possuía ensino médio, respectivamente. Outras 20,45% (27/132) informaram possuir ensino superior (Tabela 1).

Avaliando a situação conjugal, a maioria das mulheres disse ser casada, 62,12% do total e com apenas um casamento na vida (61,36%; 82/132). As mulheres que disseram ser solteiras equivaleram a 26,52%, e outras 9,09% disseram ser divorciadas ou separadas. As religiões predominantes entre as entrevistadas foram a católica (68,18%) e a evangélica (24,24%) (Tabela 1).

Aproximadamente metade das participantes disse estar empregada (50,76%), enquanto outras informaram ser desempregadas (15,15%), ou donas de casa (18,18%), ou aposentadas (7,58%), ou estavam afastadas do emprego (4,55%) ou ainda eram estudantes (2,27%) (Tabela 1).

Quanto ao número de pessoas residentes no mesmo domicílio, 24,24% relataram morar com mais de uma pessoa, 30,30% relataram morar com duas pessoas, 20,45% moravam com três pessoas e 15,91% com 4 ou mais pessoas. Outras 6,82% informaram que moravam sozinhas (Tabela 1).

¹ O salário durante o período das entrevistas foram de: em 2018 foi de R\$ 954,00, em 2019 de R\$ 998,00, em 2020 de R\$ 1039,00 e em 2021 de R\$ 1100,00.
Disponível em: <http://www.ipeadata.gov.br/ExibeSerie.aspx?serid=1739471028>. Acesso em: 30 abr. 2023

Tabela 1–Características sociodemográficas das participantes do estudo (N=132).

Variáveis	Frequência absoluta	% (N = 132)
<i>Idade (anos)</i>		
Média (± DP)		45,69 (11,57)
Mínimo - Máximo		18 - 76
<i>Renda (S.M)</i>		
Média (± DP)		1,80 (1,33)
Mínimo - Máximo		0 – 8,39
<i>Etnia</i>		
Branca	29	21,97%
Preta	8	6,06%
Amarela	4	3,03%
Parda	82	62,12%
Indígena	2	1,52%
Não respondeu	7	5,30%
<i>Escolaridade</i>		
Não escolarizado	3	2,27%
Ensino fundamental	51	38,64%
Ensino médio	45	34,09%
Ensino superior	27	20,45%
Não respondeu	6	4,55%
<i>Estado civil</i>		
Solteiro	35	26,52%
Casado/Vive junto/União consensual	82	62,12%
Divorciado/Separado	12	9,09%
Viúvo	1	0,76%
Não respondeu	2	1,52%
<i>Número de casamentos</i>		
Nenhum	22	16,67%
Um	81	61,36%
Dois	18	13,64%
Três ou mais	3	2,27%
Não respondeu	8	6,06%
<i>Religião</i>		
Católica	90	68,18%
Evangélica	32	24,24%
Espírita	2	1,52%
Outra	1	0,76%
Sem religião	5	3,79%
Não respondeu	2	1,52%
<i>Ocupação</i>		
Empregado	67	50,76%
Desempregado	20	15,15%
Aposentado	10	7,58%
Afastado	6	4,55%
Dona de casa	24	18,18%
Estudante	3	2,27%
Não respondeu	2	1,52%

(continuação)

<i>Número de pessoas no domicílio</i>		
1	9	6,82%
2	32	24,24%
3	40	30,30%
4	29	20,45%
5	14	10,61%
6 ou mais	7	5,30%
Não respondeu	3	2,27%
Total	132	100%

Legenda – S.M = salário-mínimo durante o período das entrevistas.
 Fonte: Elaborada pela autora (2023).

5.2 Condições de saúde

5.2.1 Consumo de drogas lícitas e ilícitas

As participantes também foram entrevistadas quanto a hábitos de saúde, tais como consumo de álcool, cigarro e drogas ilícitas. Aproximadamente metade das participantes 50,76% (67/132) disseram ingerir bebida alcoólica, demonstrando hábitos semelhantes entre as participantes do grupo caso e controle. Quando questionadas sobre o consumo na semana anterior à entrevista, 40,91% (54/132) não beberam e 8,33% (11/132) beberam pelo menos uma vez na semana. Em relação ao histórico de consumo, 18,94% (25/132) nunca beberam e outros 14,39% (19/132) beberam por até 9 anos.

Em relação ao uso de drogas ilícitas, somente uma participante relatou uso de maconha. Contudo, em relação ao tabagismo, 25% (33/132) são fumantes e destas 12,88% (17/132) fumaram por até nove anos.

5.2.2 Dados sexuais e reprodutivos

Quanto à orientação sexual, a maior parte das participantes, 96,97% (128/132) relatou ser heterossexual; destas, 76,52% (101/132) disseram ter vida sexual ativa e 68,18% (90/132) tiveram relação sexual com apenas um parceiro nos últimos 12 meses.

A idade média da primeira relação sexual das participantes foi de aproximadamente 19 anos ($\pm 5,09$; 12-40). Dentre as participantes, 5,30% (7/132) relataram histórico de abuso sexual e 2,27% (3/132) relataram que o parceiro apresentava sorologia positiva anti-HIV.

Quanto às práticas sexuais, 45,45% (60/132) das participantes só faziam sexo vaginal e 48,48% (64/132) faziam duas ou mais formas de sexo. A frequência de prática de

sexo vaginal até três vezes por semana e de três a sete vezes foi de 75,76% (100/132) e 12,88% (17/132), respectivamente. A frequência de sexo oral até três vezes por semana e entre três e sete vezes por semana, foi de 36,36% (48/132) e 8,33% (11/132), respectivamente.

Quanto às práticas sexuais, nas participantes que faziam sexo apenas vaginal, apenas oral ou duas ou mais formas, o índice de presença de HPV foi de 81,7%, 50% e 70,3%, respectivamente. O uso do preservativo não é comum nessas participantes, visto que 69,70% (92/132) disseram não usar preservativo durante a relação sexual.

5.2.3 Avaliação odontológica

Em relação à anamnese odontológica, 85,61% (113/132) das participantes não receberam informações sobre câncer de boca, 71,97% (95/132) fizeram tratamento odontológico há 6 meses ou mais, 39,39% (52/132) usavam prótese dentária e 68,18% (90/132) não usavam aparelho ortodôntico (Tabela 2).

Tabela 2–Dados da anamnese odontológica (N=132).

Variáveis	Frequência	(%)
Recebeu informação sobre câncer na boca		
Sim	16	(12,12)
Não	113	(85,61)
Não respondeu	3	(2,27)
Quando fez último tratamento odontológico		
Menos de 6 meses	33	(25)
6 meses ou mais	95	(71,97)
Não respondeu	4	(3,03)
Faz uso de prótese dentária		
Sim	52	(39,39)
Não	75	(56,82)
Não respondeu	5	(3,79)
Usa aparelho ortodôntico		
Sim	11	(8,33)
Não	90	(68,18)
Não respondeu	31	(23,48)
Total	132	(100)

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

5.2.4 Diagnóstico de câncer de mama

A maioria das participantes, 46,97% (62/132), fazia algum acompanhamento com mastologista para tratamento e/ou prevenção do CM e as participantes com CM tinham mais de 30 anos, equivalendo a 31,82% (42/132) do total da amostra (Tabela 3). Grande parte das participantes 74,24% (98/132) já realizaram o exame de mamografia, anualmente ou bianualmente, 23,48% (31/132) e 3,03% (4/132) respectivamente. Um percentual de 72,73% (96/132) das participantes realizaram o exame de ultrassom de mama, anualmente ou bianualmente, 17,42% (23/132) e 6,82% (9/132) respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3–Parâmetros de investigação diagnóstica do câncer de mama.

Variáveis	Frequência	% (N=132)
<i>Fazia algum acompanhamento com mastologista e ou ginecologista para prevenção do câncer de mama</i>		
Sim	62	(46,97)
Não	61	(46,21)
Não respondeu	9	(6,82)
<i>Idade no diagnóstico de câncer de mama</i>		
Menos de 25 anos	0	(0)
25 a 35 anos	7	(12,07)
Mais de 35 anos	42	(72,41)
Não respondeu	9	(15,52)
<i>Realização de mamografia</i>		
Sim	98	(74,24)
Não	26	(19,70)
Não respondeu	8	(6,06)
<i>Frequência de realização de mamografia</i>		
Bianualmente	4	(3,03)
Anualmente	31	(23,48)
Outro	13	(9,85)
NA	26	(19,70)
Não respondeu	58	(43,94)
<i>Realização de ultrassom de mama</i>		
Sim	96	(72,73)
Não	25	(18,94)
Não respondeu	11	(8,33)
<i>Frequência de realização de ultrassom de mama</i>		
Bianualmente	9	(6,82)
Anualmente	23	(17,42)
Outro	11	(8,33)
Não realizou	25	(18,94)
Não respondeu	64	(48,48)
Total	132	(100)

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Sobre o histórico familiar de câncer, 21,97% (29/132) das participantes relataram ter algum parente de 1º grau que tem ou teve câncer. O tipo mais comum foi o CM, com 32,58%

(43/132), seguido de 8,33% (11/132) com câncer de útero, 6,06% (8/132) com câncer de garganta, e 3,03% (4/132) com câncer de boca.

5.3 Associação do HPV na cavidade oral e orofaringe com os dados sociodemográficos

Estudando a relação entre a presença de HPV na cavidade oral e orofaringe e os dados sociodemográficos, observou-se nas participantes com menos de 42 anos, entre 42 e 51 anos e superior a 51 anos, frequências de 75% (39/52), 73,7% (28/38) e 78,6% (33/42), respectivamente, com $p = 0,857$, demonstrando a predominância de HPV na faixa etária superior a 51 anos (Tabela 4).

A presença de HPV na cavidade oral e orofaringe foi encontrada em 58,6% (17/29) das participantes brancas e 82,9% (68/82) das participantes pardas, com significância estatística ($p = 0,015$; RC= 3,43, IC 95% 1,34 – 8,75), em que a etnia parda possui maior prevalência de positividade do HPV e 3,43 vezes mais chances de presença de HPV do que nas participantes brancas (Tabela 4). A presença de HPV na cavidade oral e orofaringe foi detectada em 87,5% (28/32) das participantes evangélicas e 40% (02/05) das participantes sem religião ($p = 0,042$; RC 10,5; IC 95%; 1,32 – 83,49), evidenciando 10,5 vezes mais chances de presença de HPV nas participantes evangélicas do que nas sem religião (Tabela 4).

Tabela 4–Presença de HPV na boca/orofaringe quanto às características sociodemográficas como faixa etária, raça e religião (N=132).

Variáveis	HPV-	HPV+	Total	p	RC (IC 95%)
Faixa etária					
< 42 anos	13 (25,5)	39 (75)	52 (100)	0,867 ^a	
42 a 51 anos	10 (26,3)	28 (73,7)	38 (100)		
Mais que 51 anos	9 (21,4)	33 (78,6)	42 (100)		
Total	32 (24,2)	100 (75,8)	132 (100)		
Raça					
Branca	12 (41,4)	17 (58,6)	29 (100)	0,015 ^b	1
Preta	4 (50)	4 (50)	8 (100)		0,71 (0,15 - 3,4)
Amarela	1 (25)	3 (75)	4 (100)		2,12 (0,2 - 22,9)
Parda	14 (17,1)	68 (82,9)	82 (100)		3,43 (1,34 - 8,75)
Indígena ^c	0 (0)	2 (100)	2 (100)		-
Religião					
Católica	24 (26,7)	66 (73,3)	90 (100)	0,042 ^b	4,13 (0,65 - 26,21)
Evangélica	4 (12,5)	28 (87,5)	32 (100)		10,5 (1,32 - 83,49)
Espírita ^c	0 (0)	2 (100)	2 (100)		-
Outra ^c	1 (100)	0 (0)	1 (100)		-
Sem religião	3 (60)	2 (40)	5 (100)		1

Legenda -^aTeste Qui-quadrado; ^bTeste Exato de Fisher; ^cCategoria não utilizada no teste de significância.
Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Ao relacionar a presença de HPV na cavidade oral e orofaringe com a orientação sexual das participantes da pesquisa, constatou-se 75,8%, 66,7% e 85,7% de presença de HPV nas participantes heterossexuais, homossexuais e com histórico de abuso sexual, respectivamente, mas sem significância estatística.

A presença de HPV na cavidade oral e orofaringe foi maior com o aumento da frequência de prática semanal de sexo vaginal ou oral. Na prática de sexo vaginal, por até 3 vezes ou de 3 a 7 vezes por semana, a presença de HPV é 75% e 82,4%, respectivamente, e na prática de sexo oral, por até 3 vezes ou de 3 a 7 vezes, os percentuais são 64,6% e 90,9%. As participantes que disseram fazer sexo vaginal por mais de 7 vezes na semana, apesar de apenas 2, ambas tinham a presença de HPV, porém sem significância estatística.

Quando a participante possuía vida sexual ativa, detectou-se 84,16% de presença de mais de um tipo de HPV na cavidade oral e orofaringe, e nas participantes sem vida sexual ativa, 73,33%, sem significância estatística.

Em torno de 29,55% (39/132) das participantes possuíam histórico de IST, sendo o tipo mais comum pelo HPV, 7,58% (10/132), onde 34,09% (45/132) das participantes nunca fizeram exame de HPV, 11,36% (15/132) já tiveram doença associada ao HPV e 24,24% (32/132) fizeram tratamento. Apenas 5,30% (7/132) fizeram reposição hormonal.

5.4 Frequência de HPV na cavidade oral e orofaringe

Considerando a frequência de HPV nas participantes (N=132), 75,8% (100/132) foram positivas na detecção do DNA do HPV na cavidade oral e orofaringe, onde 57% apresentaram E6 e E7 positivos (não-tipados) e os genótipos mais frequentes foram os HPVs 6 e 11 com 25% , HPV 33 com 5%, e HPV 52 e 16 com 3% cada ($p < 0,001$; Tabela 5; Gráficos 2 e 3).

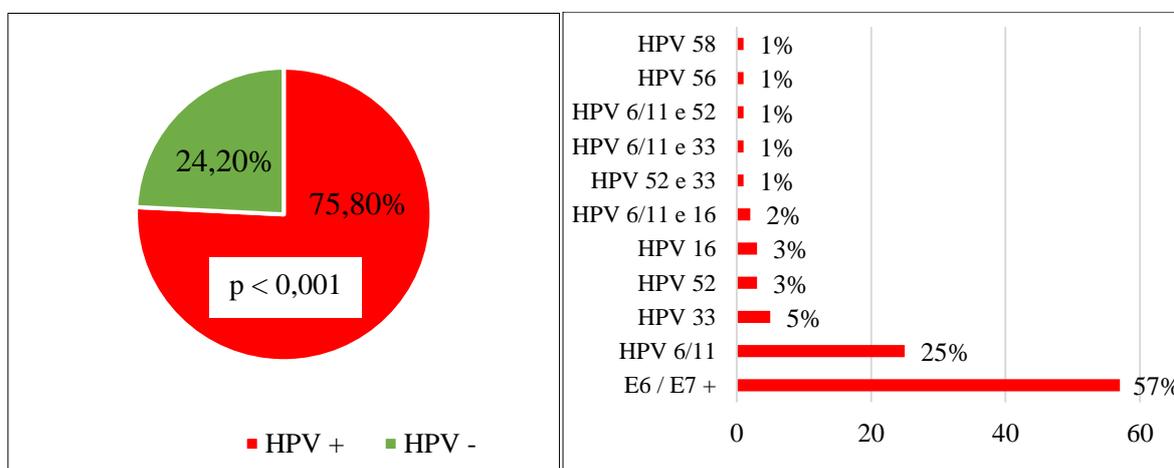
Tabela 5–Frequência de HPV na cavidade oral e em orofaringe das participantes (N=132).

Variáveis	Frequência	(%)	p ^a
Presença de HPV			
Não	32	(24,2)	<0,001
Sim	100	(75,8)	
Total	132	(100)	
Tipos de HPV			
Não tipado (E6 e E7+)	57	(57)	<0,001
HPV 6/11	25	(25)	
HPV 33	5	(5)	
HPV 52	3	(3)	
HPV 16	3	(3)	
HPV 6/11 e 16	2	(2)	
HPV 52 e 33	1	(1)	
HPV 6/11 e 33	1	(1)	
HPV 6/11 e 52	1	(1)	
HPV 56	1	(1)	
HPV 58	1	(1)	
Total	100	100	

Legenda: ^aValor p do teste Qui-quadrado de aderência, testa se as probabilidades das categorias da variável são iguais entre si.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Gráfico 2–Frequência e percentual de HPV na cavidade oral e orofaringe das participantes (N=132) e genótipos detectados nas amostras orais positivas.



Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Foram coletadas 130 amostras da escova da mucosa oral e 125 amostras do *swab* da orofaringe, totalizando 255 amostras orais, das quais 55,7% (142/255) com presença de HPV. As amostras não-tipadas foram de 59,2% (84/142) e as tipadas foram de 40,8% (58/142), onde 28,2% (40/142) com HPV 6/11, 3,5% (5/142) com HPV 33, 2,8% (4/142) com HPV 52, 2,8% (4/142) com HPV 16, 0,7% (1/142) com HPV 56, 0,7% (1/142) com HPV 58, 0,7% (1/142) com HPV 6/11 e HPV 16, 0,7% (1/142) com HPV 6/11 e HPV 33, e 0,7% (1/142) com HPV 52 e HPV 33 (Tabela 6).

Tabela 6–Frequência de HPV na cavidade oral e orofaringe no total das amostras orais (N=255).

Variáveis	Frequência	%	p ^a
Total de amostras			
Amostra <i>swab</i> orofaringe	125	49	0,754
Amostra escova mucosa oral	130	51	
Total	255	100	
Presença de HPV total			
Não	113	44,3	
Sim	142	55,7	0,069
Total	255	100	
Tipos de HPV			
Não tipado	84	59,2	
HPV 6/11	40	28,2	< 0,001
HPV 33	5	3,5	
HPV 52	4	2,8	
HPV 16	4	2,8	
HPV 56	1	0,7	
HPV 58	1	0,7	0,328
HPV 6/11 e 16	1	0,7	
HPV 6/11 e 33	1	0,7	
HPV 52 e 33	1	0,7	
Total	142	100	

Legenda – ^aValor p do teste Qui-quadrado de aderência, testa se as probabilidades das categorias da variável são iguais entre si.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Nas amostras do *swab* da orofaringe a presença de HPV foi de 46,4% (58/125), com: 53,4% (31/58) não tipados; 41,4% (24/58) HPV 6/11; 1,7% (1/58) HPV 6/11 e 16; 1,7% (1/58) HPV 33; 1,7% (1/58) HPV 56 (Tabela 7, Gráfico 3).

Nas amostras da escova da mucosa oral a presença de HPV foi de 64,6% (84/130), com: 63,1% (53/84) não tipados; 19% (16/84) HPV 6/11; 4,8% (4/84) HPV 33, 52 e 16; 1,2% (1/84) HPV 58; 1,2% (1/84) HPV 52 e 33; 1,2% (1/84) HPV 6/11 e 33 (Tabela 7, Gráfico 3).

Tabela 7–Frequência de HPV na cavidade oral e em orofaringe nos diferentes tipos de amostras orais.

Variáveis	Frequência	%	p*
Amostra swab orofaringe			
<i>Presença de HPV</i>			
Não	67	53,6	0,421
Sim	58	46,4	
Total	125	100	
Tipos de HPV			
Não tipados	31	53,4	<0,001
HPV 6/11	24	41,4	
HPV 6/11 e 16	1	1,7	
HPV 33	1	1,7	
HPV 56	1	1,7	
Total	58	100	
Amostra escova da mucosa oral			
<i>Presença de HPV</i>			
Não	46	35,4	<0,001
Sim	84	64,6	
Total	130	100	
Tipos de HPV			
Não tipados	53	63,1	<0,001
HPV 6/11	16	19,0	
HPV 33	4	4,8	
HPV 52	4	4,8	
HPV 16	4	4,8	
HPV 58	1	1,2	
HPV 52 e 33	1	1,2	
HPV 6/11 e 33	1	1,2	
Total	84	100	

Legenda: *Valor p para teste Qui-Quadrado de aderência, considerando distribuição uniforme.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

5.5 Frequência de HPV na mama

A frequência de HPV na mama foi de 36,7% (36/97) e com $p = 0,009$. Os genótipos detectados foram: 69,4% (25/36) do tipo HPV 6/11; 13,9% (5/36) do tipo HPV 16; 5,6% (2/36) do tipo HPV 6/11, 52 e 56; 5,6% (2/36) HPV 6/11 e 16; 2,8% (1/36) do tipo HPV 56; 2,8% (1/36) do tipo HPV 33 (Tabela 8).

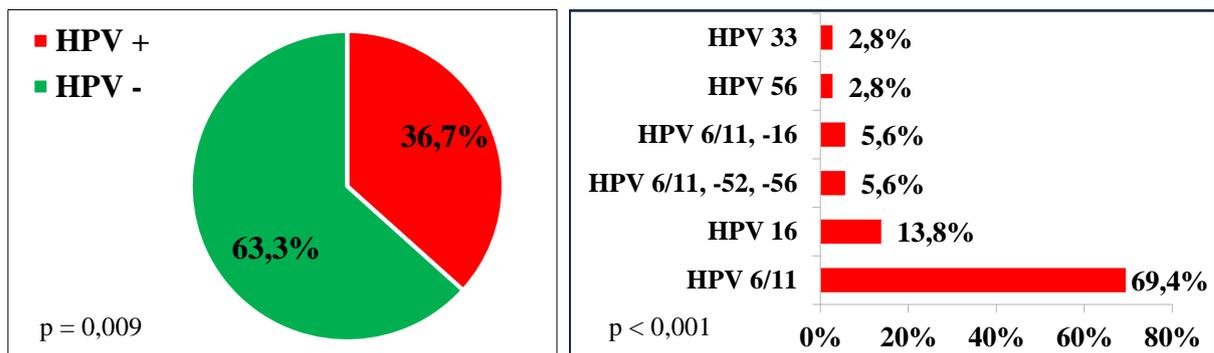
Tabela 8–Frequência de HPV na mama por participantes (N=97).

Variáveis	Frequência	%	p*
Presença de HPV na MAMA			
Não	61	63,3	0,009
Sim	36	36,7	
Total	97	100	
Tipos de HPV na MAMA			
HPV 6/11	25	69,4	<0,001
HPV 16	5	13,8	
HPV 6/11, 52 e 56	2	5,6	
HPV 6/11 e 16	2	5,6	
HPV 56	1	2,8	
HPV 33	1	2,8	
Total	36	100	

Legenda: *Valor p do teste Qui-quadrado de aderência, testa se as probabilidades das categorias da variável são iguais entre si.

Fonte: Elaborada pela autora (2023)

Gráfico 3–Frequência (%) e genótipos de HPV nas amostras mamárias das participantes.



Fonte: Elaborada pela autora (2023).

5.6 Frequência de HPV na boca e mama

Quanto à presença simultânea de HPV na boca e mama, em cada participante, e detectou-se que 77,8% das mulheres que tiveram HPV presente na mama, também tiveram na

boca, e 72,1% das mulheres que tiveram ausência de HPV na mama, tiveram HPV presente na boca, mas sem significância estatística.

Esse estudo observou que 54,17% (13/24) das solteiras e 21% (13/62) das casadas ou com relacionamento estável foram diagnosticadas com HPV na cavidade oral, orofaringe e mama. Conforme comparação entre essas mulheres ($p=0,022$), há 4,45 vezes mais chances da mulher solteira possuir HPV na cavidade oral e orofaringe, do que na mama, comparando com as que possuem algum tipo de união estável (Tabela 9).

Tabela 9–Frequência de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama conforme estado civil.

Estado Civil	HPV na cavidade oral, orofaringe e mama			p	RC (IC 95%)
	Sim	Não	Total		
Solteira	13 (54,17%)	11 (45,83%)	24 (100%)	0,022	4,45 (1,62 - 12,22)
Casado/Rel estável	13 (21%)	49 (79%)	62 (100%)		1
Divorciado/Separado	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9 (100%)		-
Viúvo	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)		-
Não respondeu	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)		-
Total	28 (28,6%)	70 (71,4%)	97 (100%)		

Legenda: Teste Qui-quadrado.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Foi feita a análise multivariada das variáveis como raça, escolaridade, casado, se o parceiro fez tratamento para IST e último tratamento odontológico como fatores de risco para HPV, mas as variáveis perderam a importância, e o ajuste multivariado tornou-se obsoleto (Tabela 10).

Tabela 10—Análise multivariada comparado a detecção simultânea do HPV na cavidade oral, orofaringe e mama.

	HPV cavidade oral, orofaringe e mama		p	HPV cavidade oral e orofaringe		p	HPV mama		p
	Negativo	Positivo		Negativo	Positivo		Negativo	Positivo	
Raça									
Branca	23(22.8%)	6(23.1%)	0,318	12(36.4%)	17(18.1%)	0,042	19(20.4%)	10(29.4%)	0,394
Preta	8(7.9%)	0(0.0%)		4(12.1%)	4(4.3%)		7(7.5%)	1(2.9%)	
Amarela	5(5.0%)	0(0.0%)		2(6.1%)	3(3.2%)		5(5.4%)	0(0.0%)	
Parda	64(63.4%)	19(73.1%)		15(45.5%)	68(72.3%)		61(65.6%)	22(64.7%)	
Indígena	1(1.0%)	1(3.8%)		0(0.0%)	2(2.1%)		1(1.1%)	1(2.9%)	
Escolaridade									
Analfab	3(2.9%)	0(0.0%)	0,203	3(9.1%)	0(0.0%)	0,005	3(3.2%)	0(0.0%)	0,092
Ens fund	41(40.2%)	10(38.5%)		9(27.3%)	42(44.2%)		38(40.4%)	13(38.2%)	
Ens méd	32(31.4%)	13(50.0%)		10(30.3%)	35(36.8%)		28(29.8%)	17(50.0%)	
Ens sup	26(25.5%)	3(11.5%)		11(33.3%)	18(18.9%)		25(26.6%)	4(11.8%)	
Casado									
Não	34(32.7%)	15(53.6%)	0,042	11(32.4%)	38(38.8%)	0,504	32(33.3%)	17(47.2%)	0,141
Sim	70(67.3%)	13(46.4%)		23(67.6%)	60(61.2%)		64(66.7%)	19(52.8%)	
IST parceiro tratamento									
Sim	4(6.3%)	1(5.6%)	0,913	3(17.6%)	2(3.1%)	0,025	4(6.8%)	1(4.3%)	0,679
Não	60(93.8%)	17(94.4%)		14(82.4%)	63(96.9%)		55(93.2%)	22(95.7%)	
Último tratamento odontológico									
Sim	30(29.4%)	5(17.9%)	0,222	14(41.2%)	21(21.9%)	0,029	27(28.7%)	8(22.2%)	0,455
Não	72(70.6%)	23(82.1%)		20(58.8%)	75(78.1%)		67(71.3%)	28(77.8%)	

Legenda: * $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Analisando cada variável separadamente, a etnia parda, religião evangélica e se o parceiro fez tratamento para IST, tiveram relevância, mas ao analisar de forma multivariada, todas as variáveis perderam a importância, e o ajuste multivariado também tornou-se obsoleto.

O modelo de regressão logística para obtenção da razão de chances com intuito de descrever a associação de alguns fatores com a presença de HPV. Assim, percebe-se que as participantes que se declararam como pardas, possuíam 3,43 vezes mais chances de presença de HPV do que a etnia branca. As que declararam como evangélicas, possuíam a razão de chances de 10,5 para a presença de HPV em relação as sem religião, e as que fizeram tratamento para IST possuíam 7,27 vezes mais chances para a presença de HPV comparando com quem não tinha parceiro que fez tratamento (Tabela 11).

Tabela 11–Ajuste de regressão logístico para avaliar raça, religião e tratamento para IST do parceiro.

Variáveis	Bivariada ^a		Multivariada ^b	
	p	RC	p	RC
Raça				
Parda	0,01	3,43 (1,34 - 8,84)	0,526	0,34 (0,004 - 7,30)
Outras	0,722	1,27 (0,34 - 5,03)	0,484	0,23 (0,002 - 13,08)
Branca		1		1
Religião				
Católica	0,130	4,12 (0,65 - 32,78)		-
Evangélica	0,026	10,5 (1,36 - 102,45)		-
Sem religião		1		-
Parceiro fez tratamento para IST				
Sim	0,039	7,27 (1,10 - 59,55)	0,226	14,81 (0,21 - 2318)
Não		1		1

Legenda: ^aAjuste de regressão considerando apenas 1 variável independente.

^bAjuste de regressão multivariado, que considera todas as variáveis listadas simultaneamente.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

As variáveis com $p < 0,05$ foram submetidas ao modelo de regressão logística multinomial, onde ser pardo aumenta em 4,19 vezes o risco de presença de HPV em cavidade oral e orofaringe. As demais variáveis não influenciaram a infecção por HPV na mama ou mama e boca (Tabela 12).

Tabela 12–Ajuste de regressão logística para avaliar raça, religião e tratamento para IST com o parceiro.

	Cavidade oral e orofaringe		Mama		Cavidade oral, orofaringe e mama	
	p	RC ^a (IC95%)	p	RC ^a (IC95%)	p	RC ^a (IC95%)
HPV						
Raça (pardo)	*0,034	4,19 (1,11-15,80)	0,838	1,14 (0,33-3,97)	0,422	1,83 (0,42-8,07)
Escolaridade	0,905	1,12 (0,18-7,11)	0,160	0,20 (0,02-1,89)	0,220	0,25 (0,03-2,31)
Casado	0,584	1,48 (0,36-6,07)	0,815	0,87 (0,28-2,71)	0,518	0,67 (0,20-2,28)
IST parceiro trat	0,248	3,67 (0,41-33,22)	0,751	1,47 (0,13-16,06)	0,870	0,82 (0,07-9,34)
Ult trat odontot	0,271	2,29 (0,52-10,00)	0,642	1,38 (0,35-5,41)	0,219	2,87 (0,53-15,39)

Legenda – ^a $p < 0,05$, regressão logística multinomial; RC, razão de chance ajustada; IC95%, intervalo de confiança 95% da ORa.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

5.7 Frequência de mais de um tipo de genótipo de HPV nas amostras orais

Quanto ao total de amostras orais (N=255), em relação à presença de mais de um genótipo de HPV, as amostras do *swab* da orofaringe e da escova da mucosa oral, apresentaram 5,6% e 16,92%, respectivamente, com $p=0,004$ e RC 3,43 (1,41-8,36), demonstrando maior chance de presença de mais de um tipo de HPV na amostra da mucosa oral do que da orofaringe (Tabela 13).

Tabela 13–Frequência de mais de um genótipo de HPV nas amostras da orofaringe e cavidade oral.

Frequência de mais de um genótipo de HPV nas amostras da orofaringe e cavidade oral	Sim	Não	Total	p	RC (IC 95%)
Swab Orofaringe	7 (5,6%)	118 (94,4%)	125 (100%)	0,004	1
Raspados Mucosa Oral	22 (16,92%)	108 (83,08%)	130 (100%)		
Total	29 (11,37%)	226 (88,63%)	255 (100%)		

Legenda: Valor p do teste qui-quadrado.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

5.8 Análise comparativa entre as participantes com CM (caso) e sem CM (controle)

5.8.1 Histórico de doenças associadas ao HPV e realização de exames por grupo caso-controle

O grupo caso fez mais exames direcionados ao HPV (26,32%) e teve mais doenças associadas ao HPV (31,58%) do que o grupo controle com 21,95% e 22,5% respectivamente.

5.8.2 Histórico do câncer ginecológico por grupo caso-controle

Cerca de 84,09% (111/132) das participantes realizavam prevenção de câncer ginecológico, com frequência anual, semestral ou trimestral, de 70,45% (93/132), 6,82% (9/132) e 1,52% (2/132) respectivamente, e 31% (41/132) delas encontravam-se em menopausa.

Do total das participantes, 7,6% (10/32) tinha história de câncer ginecológico na família e 63,6% (84/132) não tinha, 4,5% (6/132) não soube informar, e 24,2% (32/132) não respondeu. Quando analisado nos grupos, aproximadamente 3,64% (2/55) das participantes do grupo controle tinham história de câncer ginecológico na família, enquanto no grupo caso esse

percentual foi bem maior, de 20,51% (8/39; $p = 0,015$). As participantes do grupo caso tiveram 6,84 vezes mais chance de ter histórico familiar com câncer ginecológico (Tabela 14).

Tabela 14–Histórico de câncer ginecológico na família por grupos estudados (N=132).

Variáveis	Grupo		Total, N (%)	p	RC (IC 95%)
	Caso, N (%)	Controle, N (%)			
<i>História de câncer ginecológico na família</i>					
Sim	8 (20,51)	2 (3,64)	10 (10,64)	0,015^b	6,84 (1,36 - 34,27)
Não	31 (79,49)	53 (96,36)	84 (89,36)		
Total	39 (100)	55 (100)	94 (100)		

Legenda: ^aTeste Qui-quadrado; ^bteste Exato de Fisher.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

5.8.3 Tempo da última avaliação odontológica por grupo caso-controle

Nos grupos, o último tratamento odontológico foi realizado há mais de 06 meses em 84,21% (48/57) das participantes do grupo caso e 66,2% (47/71) do grupo controle, com valor de $p=0,021$ e RC 2,72 (IC 95% entre 1,15 e 6,47), ou seja, 2,72 vezes de mais chances da participante do grupo caso ter feito o último tratamento há mais de 6 meses (Tabela 15).

Tabela 15–Tempo da última avaliação odontológica por grupo caso e controle.

Variáveis	Grupo, N (%)		Total, N (%)	p	RC (IC 95%)
	Caso	Controle			
<i>Quando fez último tratamento odontológico</i>					
Menos de 6 meses	9 (15,79)	24 (33,8)	33 (25,78)	0,021^a	1
6 meses ou mais	48 (84,21)	47 (66,2)	95 (74,22)		
Total	57 (100)	71 (100)	128 (100)		

Legenda: ^aTeste Qui-quadrado; ^b Teste Exato de Fisher.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

As participantes que fizeram o último tratamento odontológico há 6 meses ou mais, tiveram 78,9% de presença de HPV, enquanto as que fizeram há menos de 6 meses tiveram presença 63,6% de HPV.

Foi observado também que 80,8% das mulheres que faziam uso de prótese dentária tinham HPV, percentual maior que 70,7% das participantes que não usavam prótese dentária, portanto maior presença de HPV nas participantes que usavam prótese dentária.

A mediana do índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD) das participantes sem presença de HPV foi no valor de 18,5 e com HPV no valor de 16,8.

5.8.4 Frequência de HPV nas amostras orais por grupo caso-controle

Dessa forma, a presença de HPV nos grupos caso e controle quanto às amostras orais (N=255), foi 54% e 57%, respectivamente. No grupo caso, 63,9% (39/61) das amostras positivas tinham HPV não tipado, 29,5% (18/61) do tipo HPV 6/11, e 6,4% (4/61) de outros tipos, enquanto no grupo controle, 55,6% (45/81) das amostras positivas foram não tipados, 27,2% (22/81) HPV 6/11, e aproximadamente 17,2% (14/81) de outros tipos, porém sem significado estatístico (Tabela 16).

Tabela 16–Frequência de HPV nas amostras orais distribuídos entre os grupos caso e controle.

Variáveis	Grupo		Total	p ^b
	Caso	Controle		
Presença de HPV	N (%)	N (%)	N (%)	
Não	52 (46)	61 (43)	113 (44,3)	0,625
Sim	61 (54)	81 (57)	142 (55,7)	
Total	113 (100)	142 (100)	255 (100)	
Tipo de HPV				
Não tipado	39 (63,9)	45 (55,6)	84 (59,2)	0,162 ^a
HPV 6/11	18 (29,5)	22 (27,2)	40 (28,2)	
HPV 6/11 e 16	0 (0)	1 (1,2)	1 (0,7)	
HPV 6/11 e 33	0 (0)	1 (1,2)	1 (0,7)	
HPV 16	1 (1,6)	3 (3,7)	4 (2,8)	
HPV 33	1 (1,6)	4 (4,9)	5 (3,5)	
HPV 52	1 (1,6)	3 (3,7)	4 (2,8)	
HPV 52 e 33	0 (0)	1 (1,2)	1 (0,7)	
HPV 56	0 (0)	1 (1,2)	1 (0,7)	
HPV 58	1 (1,6)	0 (0)	1 (0,7)	
Total	61 (100)	81 (100)	142 (100)	

Legenda: ^aTeste Qui-quadrado; ^bteste Exato de Fisher.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

A comparação entre grupos caso e controle, quanto à presença de HPV nas amostras do *swab* orofaringe e escova da mucosa oral, separadamente, investigou se houve alguma diferença entre os genótipos de HPV, mas não foi encontrado significado estatístico (Tabela 17).

Tabela 17–Frequência de HPV por local de obtenção das amostras orais entre os grupos caso e controle.

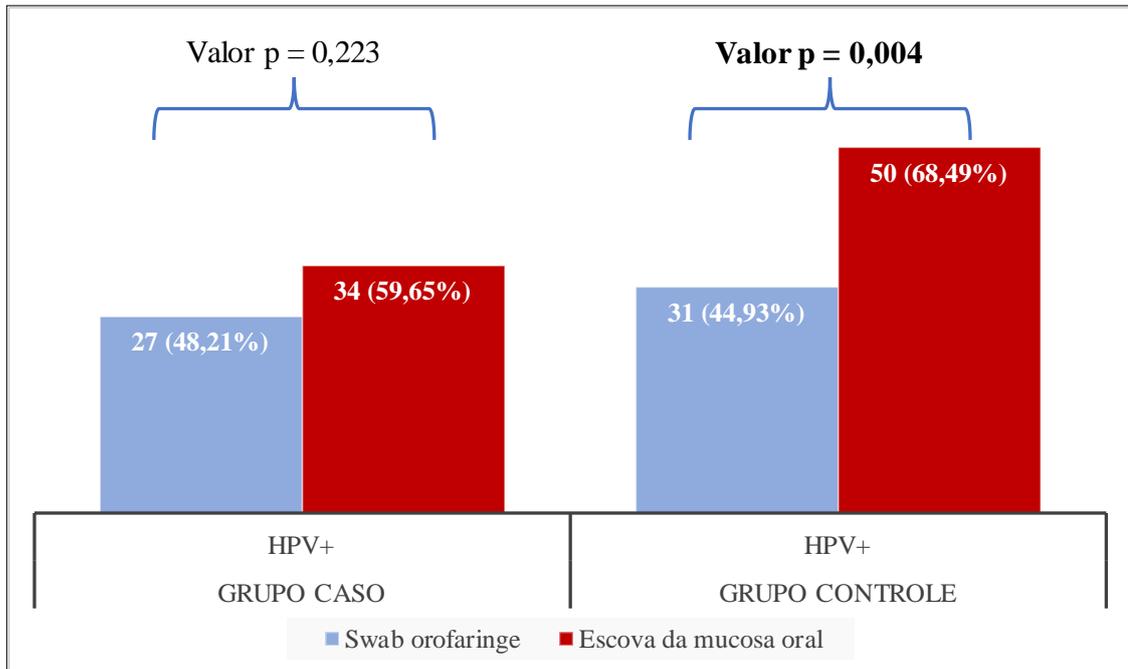
Variáveis	Grupo, N (%)		Total	p ^b
	Caso	Controle		
Amostra swab orofaringe				
Presença de HPV				
Não	29 (51,8)	38 (55,1)	67 (53,6)	0,714
Sim	27 (48,2)	31 (44,9)	58 (46,4)	
Total	56 (100)	69 (100)	125 (100)	
PCR E6/E7				
Negativo	38 (67,9)	49 (71)	87 (69,6)	0,703
Positivo	18 (32,1)	20 (29)	38 (30,4)	
Total	56 (100)	69 (100)	125 (100)	
Total de HPV				
Não tipado	16 (59,3)	15 (48,4)	31 (53,4)	0,312 ¹
HPV 6/11	11 (40,7)	13 (41,9)	24 (41,4)	
HPV 6/11 e 16	0 (0)	1 (3,2)	1 (1,7)	
HPV 33	0 (0)	1 (3,2)	1 (1,7)	
HPV 56	0 (0)	1 (3,2)	1 (1,7)	
Total	27 (100)	31 (100)	58 (100)	
Amostra escova da mucosa oral				
<i>Presença de HPV</i>				
Negativo	23 (40,4)	23 (31,5)	46 (35,4)	0,295
Positivo	34 (59,6)	50 (68,5)	84 (64,6)	
Total	57 (100)	73 (100)	130 (100)	
PCR E6/E7				
Negativo	26 (45,6)	30 (41,1)	56 (43,1)	0,606
Positivo	31 (54,4)	43 (58,9)	74 (56,9)	
Total	57 (100)	73 (100)	130 (100)	
Tipos de HPV				
Não tipado	23 (67,6)	30 (60)	53 (63,1)	0,485 ^a
HPV 6/11	7 (20,6)	9 (18)	16 (19)	
HPV 33	1 (2,9)	3 (6)	4 (4,8)	
HPV 52	1 (2,9)	3 (6)	4 (4,8)	
HPV 16	1 (2,9)	3 (6)	4 (4,8)	
HPV 58	1 (2,9)	0 (0)	1 (1,2)	
HPV 52 e 33	0 (0)	1 (2)	1 (1,2)	
HPV 6/11 e 33	0 (0)	1 (2)	1 (1,2)	
Total	34 (100)	50 (100)	84 (100)	

Legenda: ^aValor p compara HPV 6/11 com outros tipos juntos; ^bValor p do Teste Qui-quadrado.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Assim, a frequência positiva de HPV no grupo caso, com positividade para HPV em 34 (59,65%) nas amostras da escova da mucosa oral e 27 (48,21%) nas amostras do *swab* da orofaringe ($p = 0,223$). No grupo controle foi de 50 (68,49%) nas amostras da escova da mucosa oral e 31 (44,93%) nas amostras do *swab* da orofaringe ($p = 0,004$; Gráfico 4).

Gráfico 4—Frequência de HPV por local de obtenção das amostras da cavidade oral e orofaringe por grupo caso/controle.



Legenda: Valor p do teste qui-quadrado.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

5.8.5 Frequência de genótipos de HPV na mama no grupo caso-controle

A presença de HPV na mama do grupo caso foi 32% (16/50), com predominância de HPV 6/11 (56,3%) e HPV 16 (18,8%) e no grupo controle foi de 42,6% (20/47), com predominância de HPV 6/11 (80%) e HPV 16 (10%) (Tabela 18).

Tabela 18–Frequência de HPV e seus genótipos na mama dos grupos caso/controle (N=97).

Variáveis	Mama		p
	Caso	Controle	
Presença de HPV			
HPV-	34 (68)	27 (57,4)	0,387 ^a
HPV+	16 (32)	20 (42,6)	
Total	50 (100)	47 (100)	
Tipo HPV			
HPV 16	3 (18,8)	2 (10)	0,159 ^b
HPV 33	1 (6,3)	0 (0)	
HPV 56	1 (6,3)	0 (0)	
HPV 6/11	9 (56,3)	16 (80)	
HPV 6/11 e 16	1 (6,3)	1 (5)	
HPV 6/11, 52 e 56	1 (6,3)	1 (5)	
Total	16 (100)	20 (100)	

Legenda: ^aTeste Qui-quadrado; ^bTeste Exato de Fisher.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Na associação da presença de HPV com a faixa etária, somente com as participantes com RE+, onde 77,8%, 70% e 63,6% das participantes com menos de 42 anos, entre 42 a 51 anos e com mais de 51 anos, respectivamente, tinham a presença de HPV. Quanto ao tipo de CM no grupo caso, o tipo invasivo foi o mais prevalente, com 73,10% de presença de HPV, e no tipo *in situ*, a prevalência de HPV foi de 60%, sem significância estatística.

A presença de HPV quanto aos resultados da imuno-histoquímica, o percentual de presença de HPV é maior quando o marcador hormonal é positivo, por exemplo, quando RE é positivo, a presença de HPV foi 70%, comparado a 50% quando RE-, mas não foi encontrado relação entre os receptores hormonais e a presença de HPV.

5.8.6 Frequência simultânea de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama nos grupos

Quanto à presença simultânea de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama, em cada participante, detectou-se que 77,8% das mulheres que tiveram HPV presente na mama, também tiveram na boca, e 72,1% das mulheres que tiveram ausência de HPV na mama, tiveram HPV presente na boca, mas sem significado estatístico.

A presença de HPV nas participantes do grupo caso na cavidade oral/orofaringe foi de 27,8% do tipo HPV 6/11, e 61,10% de não tipados, além de casos de HPV 16, 33, 58 e presença dos HPVs 6, 11 e 52. Enquanto na mama 56,3% dos casos com presença de HPV 6/11,

18,8% de HPV 16, e ainda foi encontrado os tipos HPV 33, 56, presença dos HPV's 6,11 e 16, e HPV's 6,11, 52 e 56 (Tabela 19).

No grupo controle, 25% dos casos de presença de HPV na cavidade oral/orofaringe foram HPV 6/11, e 44,4% não tipados, e na mama, 80% dos casos com presença de HPV 6/11. A maior prevalência de presença de HPV é na cavidade oral/orofaringe e os casos de E6 e E7 positivos só ocorreram na boca (Tabela 19).

Tabela 19–Presença de HPV e genótipos de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama por grupo caso-controle.

Variáveis	Cavidade oral e orofaringe			Mama		
	Caso	Controle	p	Caso	Controle	p
Presença de HPV						
HPV-	14 (28)	11 (23,4)	0,605 ^a	34 (68)	27 (57,4)	0,387 ^a
HPV+	36 (72)	36 (76,6)		16 (32)	20 (42,6)	
Total	50 (100)	47 (100)		50 (100)	47 (100)	
Tipo HPV						
HPV 16	1 (2,8)	2 (5,6)	0,118 ^a	3 (18,8)	2 (10)	0,159 ^b
HPV 33	1 (2,8)	4 (11,1)		1 (6,3)	0 (0)	
HPV 52	0 (0)	1 (2,8)		0 (0)	0 (0)	
HPV 52 e 33	0 (0)	1 (2,8)		0 (0)	0 (0)	
HPV 56	0 (0)	1 (2,8)		1 (6,3)	0 (0)	
HPV 58	1 (2,8)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
HPV 6/11	10 (27,8)	9 (25)		9 (56,3)	16 (80)	
HPV 6/11 e 16	0 (0)	2 (5,6)		1 (6,3)	1 (5)	
HPV 6/11 e 52	1 (2,8)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
HPV 6/11, 52 e 56	0 (0)	0 (0)		1 (6,3)	1 (5)	
Não tipado	22 (61,1)	16 (44,4)		0 (0)	0 (0)	
Total	36 (100)	36 (100)		16 (100)	20 (100)	

Legenda: ^aTeste Qui-quadrado; ^bTeste Exato de Fisher.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Comparou-se também a distribuição de HPV por faixa etária, entre a mama e cavidade oral/orofaringe, somente do grupo caso ($p=0,699$), e somente do grupo controle ($p=0,694$). Em todas essas comparações, o principal aspecto considerado foi comparar a distribuição pelas faixas etárias e não a presença de HPV na boca e mama, até porque a presença na boca é maior, em torno de 70%, enquanto na mama é em torno de 30 a 40%, mas não houve diferença significativa.

Quanto à presença ou ausência de HPV, nos sítios da cavidade oral, orofaringe e mama, dos grupos caso e controle, houve diferença entre a mama e a boca. Portanto, existem

5,46 vezes mais chances de presença de HPV na boca do que na mama no grupo caso e 4,42 vezes mais chances de presença de HPV na boca do que na mama no grupo controle. Fica evidente que a boca, por ser uma cavidade aberta, é uma via de entrada mais acessível a contaminação pelo HPV (Tabela 20).

Tabela 20–Risco de chance de presença de HPV na cavidade oral/orofaringe comparado à mama nos grupos caso e controle.

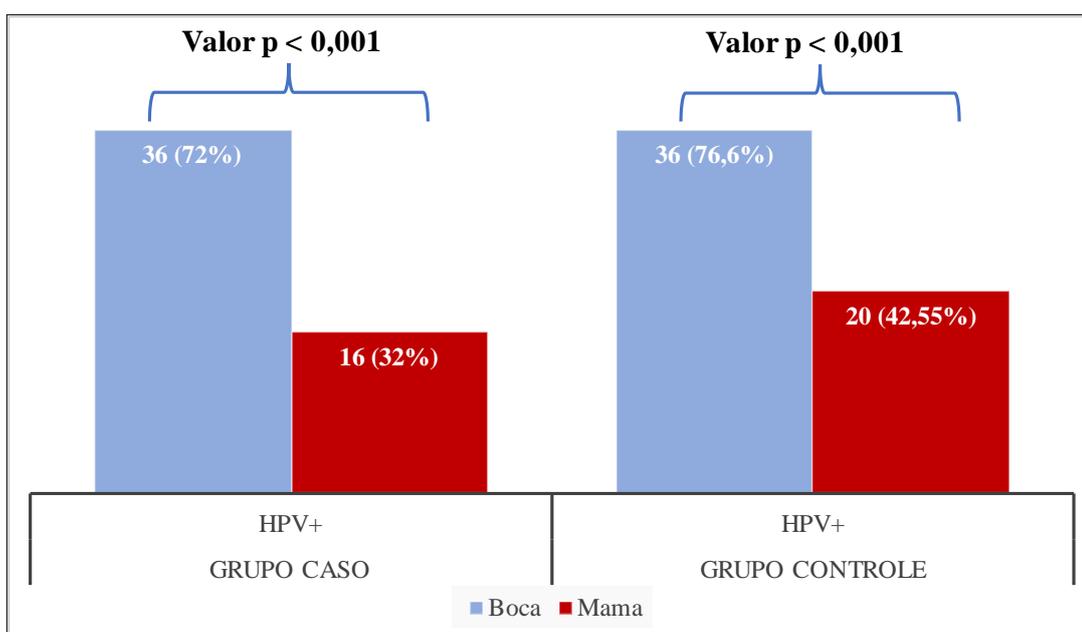
Sítio anatômico	HPV- N (%)	HPV+ N (%)	Total N (%)	p	RC (IC 95%)
Caso					
Boca	14 (28)	36 (72)	50 (100)	<0,001	5,46 (2,32 - 12,87)
Mama	34 (68)	16 (32)	50 (100)		1
Controle					
Boca	11 (23,4)	36 (76,6)	47 (100)	<0,001	4,42 (1,82 - 10,75)
Mama	27 (57,4)	20 (42,6)	47 (100)		1

Legenda: Teste Qui-quadrado.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Assim, a frequência positiva de HPV no grupo caso foi de 36 (72%) na cavidade oral/orofaringe e 16 (32%) na mama ($p < 0,001$). No grupo controle, com positividade para HPV em 36 (76,6%) na cavidade oral/orofaringe e 20 (42,55%) na mama ($p < 0,001$; Gráfico 6).

Gráfico 5–Representação gráfica do risco de chance da presença de HPV na cavidade oral/orofaringe comparado à mama nos grupos caso e controle.



Legenda: Valor p do teste qui-quadrado.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

5.9 Frequência de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama na mesma participante

Quanto à frequência de HPV na cavidade oral, orofaringe e na mama em uma mesma participante, considerando a amostra das 97 participantes que fizeram multiplex *nested* PCR na boca e na mama, 28 participantes tiveram HPV na cavidade oral, orofaringe e na mama, sendo 12 (42,86%; 12/28) delas com o mesmo genótipo na boca na mama, com predominância dos HPVs 6 e 11 (91,6%; 11/12; Tabela 21). Dentre, as participantes com HPV positivo na mama, 77,8% (28/36) possuem HPV na cavidade oral, orofaringe e mama, 33,3% (12/36) possuem o mesmo genótipo na cavidade oral, orofaringe e mama.

Tabela 21–Frequência de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama na mesma participante.

Cavidade oral e orofaringe	Mama	Frequência
HPV 6/11	HPV 6/11	8
E6 e E7 +	HPV 6/11	7
HPV 6/11	HPV 16	2
HPV 16	HPV 16	1
HPV 16	HPV 6/11	1
HPV 33	HPV 16	1
HPV 33	HPV 6/11	1
HPV 56	HPV 6/11 e 16	1
HPV 6/11	HPV 6/11 e 16	1
HPV 6/11	HPV 6/11, 52 e 56	1
HPV 6/11 e 16	HPV 6/11	1
HPV 6/11 e 52	HPV 16	1
E6 e E7 +	HPV 56	1
E6 e E7 +	HPV 6/11, 52 e 56	1
Total		28

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

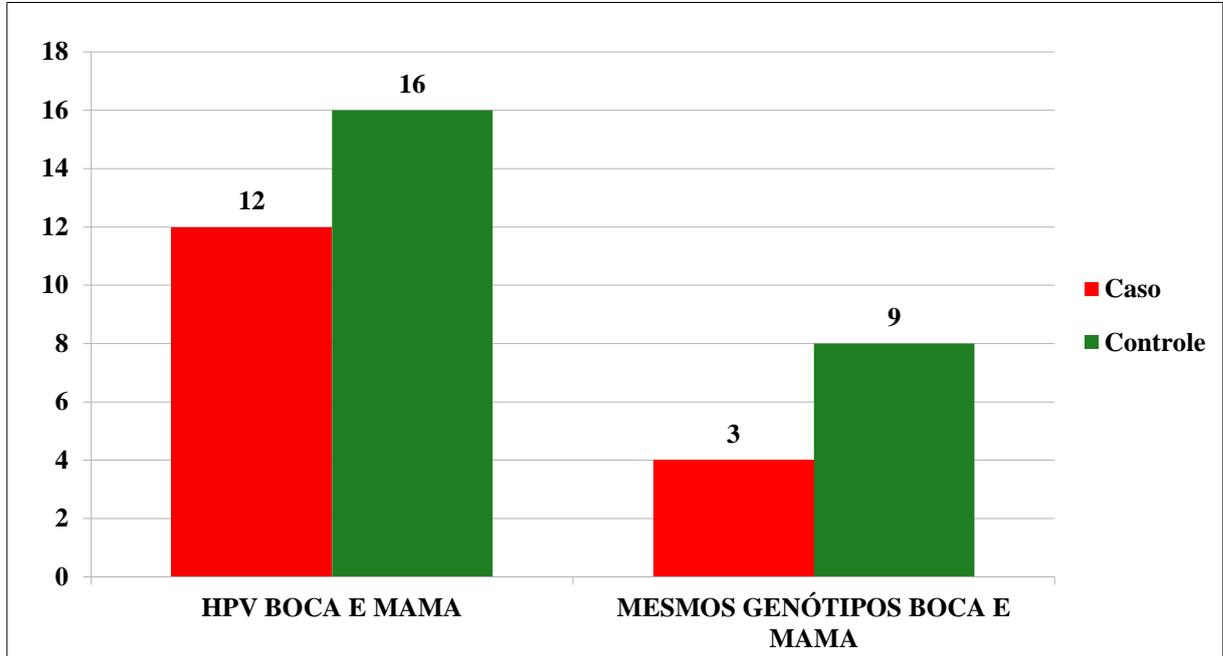
Das 12 participantes com mesmo genótipo na cavidade oral/orofaringe e mama, 03 (25%) eram do grupo caso e 09 (56,25%) do grupo controle (Tabela 22; Gráfico 6).

Tabela 22–Presença do mesmo genótipo de HPV na cavidade oral/orofaringe e mama na mesma participante no grupo caso-controle.

Variáveis	Presença do mesmo genótipo de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama na mesma participante			Valor p
	Sim	Não	Total	
Caso	3 (25%)	9 (75%)	12 (100%)	0,098 ^a
Controle	9 (56,25%)	7 (43,75%)	16 (100%)	
Total	12 (42,86%)	16 (57,14%)	(100%)	

Legenda: ^a Valor p teste Qui-Quadrado de independência.
 Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Gráfico 6–Representação gráfica da presença de HPV na cavidade oral/orofaringe (boca) e mama na mesma participante.



Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Considerando as 12 participantes com mesmo genótipo de HPV na boca e na mama, quanto à faixa etária, 3 (75%) participantes tinham mais de 42 anos, demonstrando maior chance ($p=0,017$; $RC=16,5$) de ter o mesmo genótipo de HPV na boca/mama nesta faixa etária e 8 (61,54%) participantes faziam acompanhamento com mastologista ($p=0,034$; $RC=5,87$). Porém os resultados sugerem que as participantes que fumavam (66,6%) e que tinham mais de um casamento (75%) podem aumentar a chance de ter o mesmo genótipo de HPV na boca e mama, contudo não observamos significância estatística, provavelmente por causa do tamanho da amostra (Tabela 23).

Tabela 23–HPV presente na cavidade oral/orofaringe (boca) e mama na mesma participante, por variáveis sociodemográficas.

Variáveis	HPV mama e boca na mesma participante			Valor P	RC (IC 95%)
	Sim	Não	Total		
<i>Faixa etária</i>					
<42	2 (15,38%)	11 (84,62%)	13 (100%)		1
42 a 51 anos	3 (75%)	1(25%)	4 (100%)	0,017^a	16,5 (1,09-250,19)
>51 anos	7(63,64%)	4 (36,36%)	11 (100%)		9,63 (1,38-67,25)
Total	12 (42,86%)	16 (57,14%)	28 (100%)		
<i>Fumante</i>					
Sim	4 (66,67%)	2 (33,33%)	6 (100%)	0,354 ^b	
Nunca fumou	8 (36,36%)	14 (63,64%)	22 (100%)		
Total	12 (42,86%)	16 (57,14%)	28 (100%)		
<i>Fazia algum acompanhamento com mastologista e/ou ginecologista para prevenção do câncer de mama</i>					
Sim	8 (61,54%)	5 (38,46%)	13 (100%)	0,034^a	5,87 (1,08 - 32)
Não	3 (21,43%)	11 (78,57%)	14 (100%)		
Total	11 (40,74%)	16 (59,26%)	27 (100%)		
<i>Número de casamentos</i>					
Nenhuma	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8 (100%)	0,273 ^b	
Uma	5 (33,33%)	10 (66,67%)	15 (100%)		
Duas	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)		
Total	11 (40,74%)	16 (59,26%)	27 (100%)		

Legenda: ^aValor p teste Qui-Quadrado de independência; b. Valor p teste Exato de Fisher.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

6 DISCUSSÃO

O CM é um problema de saúde em todo o mundo, com alta taxa de mortalidade entre as mulheres, contudo os mecanismos de desenvolvimento são multifatoriais e complexos. É especulada a possível relação entre o CM e infecções por HPV, como um cofator no desenvolvimento do CM (MALDONATO-RODRIGUEZ *et al.*, 2022). Mahone *et al.* (2018) sugeriram que a infecção pelo HPV seria um evento precoce, seguido de alterações cumulativas ao longo do tempo, semelhante à carcinogênese cervical.

Na nossa pesquisa, as participantes com CM eram jovens, com média de idade de 47,8 ($\pm 10,3$) e a mais jovem tinha 30 anos. A maior predominância de HPV na cavidade oral e orofaringe ocorreu na faixa etária superior a 51 anos. De fato, o CM é mais comum na faixa etária entre os 40 e 60 anos, embora no Ceará haja uma tendência ao acometimento de mulheres mais jovens (INCA, 2020).

A maioria das participantes deste estudo se autodeclarou parda, raça/cor preponderante no Brasil de acordo com os dados da última Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), indicativo de nossa população miscigenada (IBGE, 2020). A presença de HPV na cavidade oral/orofaringe dessas mulheres foi bem maior do que nas brancas (82,9%; RC= 4,19). Sobre isso, estudos epidemiológicos relataram que certos aspectos como raça/cor, comprovadamente, contribuíam como fatores de risco para o CM em mulheres (COUGHLIN, 2019), principalmente em mulheres com ascendência africana, que possuíam maior índice de CM do tipo RE+ e com menor idade do que as com ascendência europeia (FIGUEROA *et al.*, 2020), além de maior taxa de mortalidade entre as mulheres negras (ACS, 2022).

As mulheres desse estudo possuíam, em grande parte, apenas o ensino fundamental e eram de baixa renda. Fatores socioeconômicos como grau de escolaridade e renda podem não ser determinantes na gênese de algumas doenças, entretanto podem influenciar nas tomadas de decisão, gerenciamento das doenças e no seu grau de autonomia, o que interfere nas condutas de prevenção/tratamento do câncer; assim, quanto maior o nível socioeconômico da mulher, maior a possibilidade de realização das condutas preventivas, portanto maiores chances de um diagnóstico precoce do CM (TORTAJADA *et al.*, 2019; KALTNEMEIER *et al.*, 2020).

A maioria das participantes do estudo possuía o *status* casada (62,12%). Moura *et al.* (2020) analisaram a percepção das mulheres quanto a sua vulnerabilidade em relação às IST, relatando baixa percepção sobre o assunto e acreditando que somente são acometidas por IST as que não vivenciam um relacionamento estável, evidenciando a necessidade de ações preventivas.

Quanto à prática religiosa, a maioria das mulheres do nosso estudo era católica. Padela *et al.* (2015) avaliaram a associação entre fatores relacionados à religião e o rastreamento do CM, concluindo que a frequência da mamografia era menor em mulheres muçulmanas, sugerindo que os valores religiosos influenciam seus comportamentos em relação à saúde.

No que se refere às condições de saúde como consumo de drogas lícitas e ilícitas, que são considerados como fatores de risco modificáveis, foi observado que praticamente metade das mulheres fazia uso de bebida alcoólica, com hábitos semelhantes em ambos os grupos. Outrossim, em relação ao tabagismo, o percentual foi bem menor, praticamente a metade. Sabe-se que a ingestão de bebidas alcoólicas é um dos fatores comportamentais que comprovadamente é associado ao CM em mulheres, entretanto, para o tabagismo, os resultados das pesquisas são conflitantes (WHO, 2021).

A maior parte das participantes era heterossexual e ativa sexualmente, contudo o uso de preservativo não era uma prática comum. Esses dados chamam a atenção para a urgência das práticas de educação em saúde, como estratégia de prevenção e promoção da saúde e de cuidados. Salientando que a maioria dos indivíduos sexualmente ativos é infectada pelo HPV pelo menos uma vez na vida (WIERZBICKA; SAN GIORGI; DIKKERS, 2023).

Na atualidade, as características epidemiológicas das infecções por HPV nos órgãos genitais e orofaringe modificaram-se devido às mudanças nos hábitos sexuais da população em geral, como redução da idade de início da atividade sexual, aumento do número de parceiros e hábitos sexuais orogenitais, com maior exposição à infecção dos pacientes com idade precoce, tornando o HPV uma infecção endêmica (D'SOUZA *et al.*, 2007; NAGHAVI *et al.*, 2016).

Sobre o histórico familiar de câncer, o tipo mais comum relatado foi o CM, seguido do câncer de útero. Curiosamente, a história familiar aumenta o risco para o desenvolvimento do CM em duas a nove vezes, especialmente se um ou mais parentes de primeiro grau (mãe ou irmã) forem acometidas antes dos 50 anos de idade. No entanto, o CM de caráter familiar corresponde a aproximadamente 10% do total de casos de CM (RODRIGUES *et al.*, 2012).

Nesta pesquisa, houve maior positividade de HPV na cavidade oral/orofaringe das participantes evangélicas (87,5%; RC=10,5; p=0,042). As participantes pardas e evangélicas apresentaram maior positividade de HPV na cavidade oral/orofaringe. Porém, conforme Lin *et al.* (2015), existem grandes dificuldades de se associar a infecção pelo HPV a grupos étnicos específicos, pela grande variabilidade genética, além do comportamento de risco, normas sociais e grande diversidade cultural entre os países.

Neste trabalho, a IST mais prevalente estava relacionada ao HPV, seguida da sífilis. As participantes que tinham parceiros com histórico de tratamento para IST prévia, possuíam

7,27 vezes de mais chance de presença de HPV na cavidade oral e orofaringe. A relação das ISTs com o câncer cervical e de orofaringe, principalmente da infecção pelo HPV, é bem documentada, entretanto, a relação desse vírus com o CM ainda não está bem estabelecida (KOLOURA *et al.*, 2018; TAHMASABI *et al.*, 2023). Vale salientar que a hipótese do HPV contribuir para o CM foi fundamentada por Band *et al.* (1990) de forma pioneira, pela identificação de HPVs de alto risco (16, 18, 31, 33 e 35) nos CM e na imortalização de células mamárias humanas normais *in vitro* quando expostos ao HPV e aos fatores de crescimento necessários.

Atualmente, a PCR é considerada o método mais efetivo na detecção de HPV, principalmente em CM, pela sensibilidade e especificidade, além de exigir menor quantidade de DNA e revelarem a prevalência de diferentes genótipos que coexistem no CM (ABREU, 2012; ZHOU *et al.*, 2015; LAWSON *et al.*, 2016b; LAWSON *et al.*, 2016a; LAWSON, 2018). O uso de metodologias inadequadas, a escolha de iniciadores menos sensíveis e ainda a aplicação da técnica em tecidos embebidos com parafina, que diminuem a integridade do DNA, podem incorrer em erros quando se deseja estimar a prevalência do HPV (WANG *et al.*, 2012; LUDER *et al.*, 2016; DELGADO-GARCÍA, 2017; MASTORAKI *et al.*, 2020).

Com base nessas informações, esta pesquisa explorou a presença de 08 tipos de HPVs de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 56, 58, 59) e 2 tipos de HPVs de baixo risco (6 e 11), na cavidade oral, orofaringe e na mama, utilizando o teste molecular de multiplex *nested* PCR, para detecção e genotipagem de HPVs. Assim, foi possível detectar o DNA de HPV de alto risco nas participantes dos grupos caso e controle.

Considerando a amostra total (N=132), o DNA do HPV foi encontrado de forma expressiva nas amostras orais (75,8%), com destaque para E6 e E7 + (57%) e HPVs 6 e 11 (25%), e com significado estatístico quando comparado com os demais genótipos ($p < 0,001$). Esses dados estão dentro do esperado, pois a grande maioria dos trabalhos evidenciaram os HPVs 6 e 11 em mucosa normal (CASTRO *et al.*, 2006). Em contrapartida, na comparação entre os grupos, não houve diferença na positividade do HPV na cavidade oral e orofaringe. Nossos achados foram superiores aos encontrados por Colpani *et al.* (2020), que em revisão sistemática e meta-análise, encontraram uma média de positividade do HPV na cavidade oral da população brasileira de 12%. Zambrano-Ríos *et al.* (2019) reforçaram as evidências da necessidade de mais estudos quanto à presença de HPV na cavidade oral de indivíduos saudáveis.

A frequência de HPV foi semelhante nas amostras do *swab* da orofaringe e escova da mucosa oral, com maior percentual para E6 e E7+, seguido dos HPVs 6 e 11. Todavia, na

mucosa oral houve maior variedade de genótipos de alto risco e presença simultânea de diferentes genótipos. Este achado está em concordância com a literatura, que aponta os genótipos 6 e 11 como os mais prevalentes na cavidade oral. Apesar do HPV ser amplamente aceito como um fator de risco para o câncer oral, é especulada a capacidade deste vírus amplificar o papel carcinogênico de fatores de risco como o tabagismo e etilismo (MELO *et al.*, 2012).

Em relação as amostras da mama, detectamos o HPV em 36,7% das participantes ($p=0,009$). Quanto aos tipos, os mais prevalentes foram os HPVs 6 e 11 (69,4%; $p<0,001$), seguido do HPV 16 (13,9%). Interessantemente, as cepas mais agressivas foram detectadas na mama ao se comparar com cavidade oral/orofaringe. O trabalho anterior do nosso grupo de pesquisa foi encontrado os HPVs 6 e 11 em 13,7% de casos de CM e em 20% das mamas normais, a presença de HPV em 49,6% das amostras de CM e 15,8% no tecido mamário sem alterações. Estes resultados corroboram com a importância da influência do HPV no desenvolvimento do CM (CAVALCANTE *et al.*, 2018). Ademais, Villiers *et al.* (2004) e Li *et al.* (2015) constataram os HPVs 6 e 11 como os mais frequentes em lesões de mama e carcinomas invasivos, semelhante aos resultados desta pesquisa. Além disso, os tipos 6 e 11, que até então, eram considerados de baixo risco oncogênico, podem estar relacionados com o desenvolvimento do CM (BORBA *et al.*, 2022).

A prevalência de HPV no CM variou de 1 a 86% no estudo de Islam *et al.* (2020), onde nove tipos de HPVs (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45 e 52) foram evidentes no CM em populações distintas; diferente dos nossos resultados, o HPV 16 foi mais prevalente em CM das norte-americanas, e o HPV 18 e 33 mais frequente em CM das australianas e chinesas (ISLAM *et al.*, 2020). O trabalho de Mohammed *et al.* (2023) também encontrou 94,4% das amostras positivas para o HPV 16 de mulheres com CM, reforçando a grande variabilidade dos achados em populações distintas.

Wang *et al.* (2011) e Vernet-Tomas *et al.* (2015) não detectaram o HPV no CM devido a vários fatores relacionados às técnicas utilizadas ou a uma população genética diferente. Corroborando com trabalhos que não encontraram relação entre a presença de DNA de HPV com o desenvolvimento do CM (HEDAU *et al.*, 2011; SILVA; DA SILVA, 2011a; TAHMASABI *et al.*, 2023).

A presença de infecção por HPV nos ductos mamários é uma associação lógica, pois a exposição dos ductos mamários ao ambiente externo poderia ser uma porta de entrada para a infecção pelo HPV e uma explicação convincente para a maioria dos CM originários do epitélio do ducto mamário (HENG *et al.*, 2009). Essa visão também é corroborada pelos

achados de Salman *et al.* (2017) que mostraram uma forte correlação entre HPV de alto risco e a frequência de casos de carcinoma ductal.

Algumas pesquisas sugeriram que a infecção pelo HPV é um fator importante na carcinogênese de CM. São necessários mais estudos para estabelecer uma relação de causalidade, mesmo que apenas para alguns tipos neoplásicos. A presença de HPV na mama pode não ter relação etiológica direta e pode ser resultado de comorbidades facilitadas pelas alterações imunológicas e inflamatórias tumorais. É possível que o HPV apenas inicie, facilite ou participe da cadeia do processo que leva à formação do tumor, precedendo a transformação maligna como no câncer de colo de útero (MALHONE; LONGATO-FILHO; FILASSI JR, 2018; ISLAM *et al.*, 2018; GOMES DE OLIVEIRA *et al.*, 2022; KUDELA *et al.*, 2022).

Este estudo observou que metade das participantes solteiras foi detectada com HPV na cavidade oral, orofaringe e mama, e com maior risco de possuir HPV na cavidade oral/orofaringe do que na mama ($p=0,014$; $RC=4,08$), provavelmente por terem mais parceiros ou maior atividade sexual do que as casadas. Outrossim, a maioria das participantes (84%) realizava prevenção de câncer ginecológico, onde o grupo caso relatou maior histórico de câncer ginecológico na família (20,51%; $p=0,015$ e $RC 6,84$) e maior frequência de HPV (33,3%; $p= 0,012$). Lawson *et al.* (2016b) demonstraram que mulheres australianas com lesões cervicais pregressas por HPV, apresentaram maior probabilidade de desenvolver CM, justificado pela exposição prolongada ao vírus, e 70% destas mulheres desenvolveram CM e perceberam ainda que, as mulheres jovens que apresentaram lesão cervical, desenvolveram CM mais precocemente em relação a mulheres mais velhas.

A maior parte do conhecimento sobre a epidemiologia do HPV está relacionada ao colo do útero, onde a aquisição do HPV ocorre após a iniciação sexual, e a maioria das infecções desaparece dentro de 1 a 2 anos, porém as infecções em idades mais avançadas são incomuns. Geralmente as infecções são transitórias, mas a infecção persistente por HPV de alto risco é a principal causa para o desenvolvimento do câncer do colo do útero (WIERZBICKA; SAN GIORGI; DIKKERS, 2023). Segundo Siles e colaboradores (2020), a presença de patologia cervical e presença de HPV oral estão relacionados aos hábitos sexuais (SILES *et al.*, 2020).

No que diz respeito a saúde bucal, apenas 25% da amostra total foi ao dentista há menos de 6 meses, enquanto que as participantes do grupo caso (84,21%) ($p=0,021$; $RC=2,72$) foram ao dentista há 6 meses ou mais, demonstrando menor cuidado com a saúde bucal. O aumento da probabilidade de infecção por HPV está sendo associada a higiene bucal deficiente, conforme relatos de Montenegro; Veloso; Cunha (2014), onde 56% dos participantes que relataram higiene bucal deficiente, apresentavam doença periodontal, problemas dentários e

maior prevalência de infecção por HPV. Reforçando que a saúde bucal deficiente e a presença de úlceras, facilitariam a exposição do conjuntivo e a penetração do HPV através dessas microlesões. Contudo, contrapondo esta hipótese, a mediana no índice CPOD do nosso estudo foi semelhante entre os grupos caso e controle.

Ainda sobre a saúde bucal, um percentual considerável das participantes desse estudo usavam prótese dentária (39,39%), em um estado de conservação insatisfatório e a grande maioria (80,8%) tinha HPV na cavidade oral e orofaringe. Este índice foi bem mais alto do que o relatado por Nascimento *et al.* (2019), que detectaram o DNA do HPV em 27,7% das amostras e, dentre as usuárias de prótese total, a positividade foi de 41,9%. Assim, nossos resultados reforçam a necessidade de acompanhamento odontológico periódico de pacientes portadoras de próteses, a fim de preservar as condições básicas de saúde bucal, bem como monitorar o aparecimento de lesões com potencial maligno.

Sobre as oncoproteínas, a detecção de E6 e E7 demonstrou maior positividade na cavidade oral do que na orofaringe, no grupo controle. As proteínas E6 e E7 são expressas precocemente na infecção viral, e como foi dito anteriormente são responsáveis pela transformação inicial das células, etapa crucial da carcinogênese. O HPV 16, considerado oncogênico, é associado tanto às lesões potencialmente malignas como malignas, no colo do útero. Ademais, o HPV 16 tem sido estudado exaustivamente no câncer de boca e de orofaringe, sendo considerado o tipo mais frequente em amostras orais (KEDARISSETTY *et al.*, 2016). Esses achados no grupo controle reforçam a importância de um teste de triagem no intuito de monitorar as pacientes de risco.

Outrossim, a frequência de infecção oral por HPV relatadas em alguns trabalhos demonstraram similaridades: 5,3% em mulheres sem lesões orais (OLIVEIRA *et al.*, 2017), 3,9% (NEMÉSIO *et al.*, 2020) e 6,6% (ZAMBRANO-RÍOS *et al.*, 2019). Termine *et al.* (2011) avaliaram 98 mulheres com infecção cervical por HPV, e encontraram uma frequência maior do HPV oral, 14,3%, enquanto que um estudo de meta-análise feito pelo mesmo grupo de pesquisadores obteve frequência de 18,1%.

Nossos resultados demonstraram maior chance de presença simultânea de mais de um genótipo de HPV nas amostras da mucosa oral do que da orofaringe ($p=0,004$; $RC=3,43$; $1,41-8,36$) e maior chance da presença de HPV na cavidade oral/orofaringe em relação à mama, em ambos os grupos. Na comparação da presença de HPV na cavidade oral/orofaringe em relação à mama, a RC no grupo caso maior ($RC=5,56$; $2,32-12,87$; $p<0,001$) do que no grupo controle ($RC=4,42$; $1,82-10,75$). O número de casos de câncer de orofaringe (área de amígdalas e parte posterior da garganta) aumentou bastante nas últimas duas décadas, tendo

como principal causa o HPV e sendo mais prevalente que o câncer cervical nos Estados Unidos e Reino Unido. A região orofaríngea é mais susceptível à infecção pelo HPV de alto risco, devido ao tipo de epitélio reticulado nas criptas tonsilares e abundante tecido linfóide nas tonsilas palatinas e base de língua. As criptas tonsilares são bem invaginadas e o biofilme se acumula, com infecções bacterianas favorecendo a infecção persistente por HPV e permitindo a carcinogênese (RIETH *et al.*, 2018; MEHANNA, 2023). Todavia, no nosso estudo foi encontrado maior presença de HPV na cavidade oral.

Vale salientar que a infecção oral pelo HPV está fortemente associada ao câncer de orofaringe em indivíduos com ou sem fatores de risco estabelecidos de uso de tabaco e álcool. O HPV 16 é o mais associado ao câncer de orofaringe e genital (D'SOUZA *et al.*, 2007; KEDARISSETTY *et al.*, 2016).

Os HPVs de alto risco podem ser fatores de risco importantes para carcinogênese mamária e metástases, porém ainda não está claro como o HPV chega na mama (RODRIGUES, 2011), aspecto importante que motivou essa pesquisa.

Teoricamente, a contaminação da papila mamária pode ocorrer diretamente por via sexual, pelo contato direto entre os órgãos genitais, boca, mãos e mama através de sexo oral, através de microlesões da pele da papila, onde se encontram os ductos mamários abertos; ou indiretamente, por disseminação do HPV através do sangue ou linfa, de um local infectado primariamente para um local a distância. Cogita-se que os vírions do HPV possam ser transportados através de vesículas extracelulares (CHANG *et al.*, 2012; ISLAM *et al.*, 2020; MALDONATO-RODRIGUEZ *et al.*, 2022). Também tivemos um resultado relevante quanto a presença simultânea de HPV na cavidade oral, orofaringe e mama em 28 participantes, equivalendo a 77,8% das participantes com HPV positivo na mama, sendo 12 (42,86%) delas com o mesmo genótipo nas amostras orais e mamárias, com maior frequência de HPVs 6 e 11 (91,6%). Ademais, nessas 12 mulheres, as mais velhas apresentaram maior chance de ter o mesmo genótipo ($p=0,006$). Sugerimos um provável modo de infecção do tecido mamário, onde o HPV, muito provavelmente, penetraria na zona de transição do ducto mamário através da boca em consequência das práticas de sexo oral.

Diante do exposto, mostrou-se crucial a investigação da relação entre HPV e CM nesse estudo. A exposição dos ductos mamários ao meio externo através do complexo aréola-mamilo, pode fornecer uma porta de entrada para a infecção pelo HPV através do contato das mãos com os órgãos genitais e com a glândula mamária durante a atividade sexual, ou pelo contato de fluidos corporais com as fissuras do mamilo (MALDONATO-RODRIGUEZ *et al.*, 2022). Além disso, a maioria dos CM originam-se do epitélio do ducto mamário (POLYAK,

2007), reforçando nossa hipótese de uma provável via de contaminação do HPV no tecido mamário pela zona de transição do ducto mamário através do contato boca e papila mamária (ISLAM *et al.*, 2020; MALDONATO-RODRIGUEZ *et al.*, 2022).

7 CONCLUSÃO

A positividade para o HPV foi mais expressiva na cavidade oral e orofaringe (75,8% HPV positivas) do que na mama (36,7%), em ambos os grupos; 28 (77,8%) participantes apresentaram HPV na boca e mama simultaneamente; dentre estas, 12 apresentaram o mesmo genótipo na boca e mama.

O HPV na cavidade oral/orofaringe acomete mais as mulheres pardas e as evangélicas.

As participantes do grupo caso com histórico de câncer ginecológico na família e as que não faziam consulta odontológica há mais de 6 meses apresentaram maior frequência de HPV na cavidade oral e orofaringe.

O DNA do HPV foi encontrado de forma expressiva na cavidade oral e orofaringe, com maior positividade nas amostras da mucosa oral do grupo controle, com destaque para a detecção de E6 e E7.

A presença simultânea de mais de um genótipo de HPV foi mais evidente na cavidade oral que na orofaringe.

Os genótipos mais prevalentes na mama foram os HPVs 6 e 11.

A partir dos dados descritos, sugere-se que ocorra uma possível contaminação da mama pelo HPV presente na cavidade oral.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados acima evidenciam a importância da implantação de testes de triagem na detecção do HPV oral no monitoramento de indivíduos susceptíveis, pois o HPV foi detectado de forma considerável em mulheres sem CM. Além disso, demonstramos a complexidade em se estudar a infecção pelo HPV. Embora seja evidente a contaminação da papila mamária pelo vírus, mais estudos são necessários para confirmar se sua provável via de contaminação é oriunda da boca, para assim demonstrar, de fato, uma associação entre HPV e o CM.

Para melhor compreensão do papel do HPV no CM, são necessários estudos com um tamanho amostral maior. Nosso estudo também não representou a população geral, em virtude de ter sido realizado em uma comunidade restrita de mulheres em atendimento no serviço público.

Também consideramos importante, o incentivo das políticas públicas de saúde na vacinação contra o HPV, que além de ser fundamental na redução da infecção pelo vírus, poderia consequentemente reduzir as taxas de CM.

Urge a necessidade de aprofundamento dos estudos na investigação do HPV nos ductos mamários.

REFERÊNCIAS

ABREU, André L. P.; SOUZA, Raquel P.; GIMENES, Fabrícia; CONSOLARO, Márcia E. L. A review of methods for detect human Papillomavirus Infection. **Virology journal**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2012.

ACS. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures for African American/Black People 2022-2024. Atlanta: **American Cancer Society Inc**, 2022. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-facts-and-figures-for-african-americans/2022-2024-cff-aa.pdf>. Acesso em: 7 jan. 2021.

AKAGI, Keiko I; LI, Jingfeng; BROUTIAN, Tatevik R.; PADILLA-NASH, Hesed; XIAO, Weihong; JIANG, Bo; ROCCO, JAMES W.; TEKNOS, Theodoros N.; KUMAR, Bhavna; WANGSA, Danny; HE, Dandan; RIED, Thomas; SYMER, David E.; GILLISON, Maura L. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability. **Genome Research**, v. 24, n. 2, p. 185-199, 2014.

AKIL, N.; YASMEEN, A.; KASSAB, A.; GHABREAU, L.; DARNEL, A. D.; MOUSTAFA, A-E. Al. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression: a tissue microarray study. **British Journal of Cancer**. v. 99, n. 3, p. 404-407, 5 ago. 2008.

ALBREKTSSEN, G.; HEUCH, I.; HANSEN, S.; KVALE, G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births – exploring interaction effects. **British Journal of Cancer**. v. 92, p. 167-175, 2005.

ANDRADE, Wesley Pereira. Novo Estadiamento do Câncer de Mama. TMN 8.ed, Cancer de Mama. In: Brazilian Breast Cancer Symposium, 2018, Pirenópolis, GO. **Aula**, 17-19 maio. 2018. Disponível em: <https://bbcs.org.br/uploads/aulas/e5f5ba80d3a1f01b2043b01393dd95f9.pdf>. Acesso em: 7 set. 2020.

ANOTHASINTAWEE, Thunyarat; WIRATKAPUN, Cholatip; LERDSITTHICHAI, Panuwat; KASAMESUP, Vijj; WONGWAISAYAWAN, Sansanee; SRINAKARIN, Jiraporn; HIRUNPAT, Siriporn; WOODTICHARTPREECHA, Piyanoote; BOONLIKIT, Sarawan; TEERAWATTANANON, Yot; THAKKINSTIAN, Ammarin. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pacific Journal of Public Health*, v. 25, n. 5, p. 368-387, 2013.

ANTONSSON, Annika; SPURR, Terrence P.; CHEN, Alice C.; FRANCIS, Glenn D.; MCMILLAN, Nigel A. J.; SAUNDERS, Nicholas A.; LAW, Michael; BENNETT, Ian C. High prevalence of human papillomaviruses in fresh frozen breast cancer samples. **Journal of medical virology**, v. 83, n. 12, p. 2157-2163, 2011.

ARNEY, Ashley; BENNETT, Katie M. Molecular Diagnostics of Human Papillomavirus. **Laboratory Medicine**, v. 41, n. 9, p. 523-530, 2010.

ASIF, Hafiz Muhammad; SULTANA, Sabira; RAKHTA, Naveed; REHMAN, Jalil Ur; REHMAN, Riaz Ur. Prevalence, Risk Factors and Disease Knowledge of Breast Cancer in Pakistan. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v.15, n. 11, p. 4411-4416, nov. 2014.

BAGLIA, Michelle L.; TANG, Mei-Tzu C.; MALONE, Kathleen E.; PORTER, Peggy; LI, Christopher I. Family History and Risk of Second Primary Breast Cancer after In Situ Breast Carcinoma. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 27, n. 3, p. 315–320, 2018.

BALCI, Fatih Levent; URAS, Cihan; FELDMAN, Sheldon Marc. Is human papillomavirus associated with breast cancer or papilloma presenting with pathologic nipple discharge? **Cancer Treatment and Research Communications**, v. 19, p. 100-122, 2019.

BAND, Vimla; ZAJCHOWSKI, Deborah; KULESA, Victoria; SAGER, Ruth. Human papilloma virus DNAs immortalize normal human mammary epithelial cells and reduce their growth factor requirements. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 87, p. 463–467, jan. 1990.

BARDUCHI OHL, Isabella Cristina; BARDUCHI OHL, Rosali Isabel; CHAVAGLIA, Suzel Regina Ribeiro; GOLDMAN, Rosely Erlach. Ações públicas para o controle do câncer de mama no Brasil: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 69, n. 4, 2016.

BATISTA, Geovanne Valdevino; MOREIRA, Jéssica Alves; LEITE, Alexsandra Laurindo; MOREIRA, Carla Islene Holanda. Câncer de mama – fatores de risco e métodos de prevenção. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 12, p. e15191211077, 2020.

BENZ, Christopher C. Impact of aging on the biology of breast cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 66, n. 1, p. 65-74, abr. 2008.

BERMAN, Tara A.; SCHILLER, John T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: one cause, two diseases. **Cancer**, v. 123, n. 12, p. 2219-2229, 15 jun. 2017.

BERNARD, Hans-Ulrich; BURK, Robert D.; CHEN, Zigui; VAN DOORSLAER, Koenraad; ZUR HAUSEN, Harald; VILLIERS, Ethel-Michele de. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology**, v. 401, n. 1, p. 70-79, 25 maio, 2010.

BERNSTEIN, Leslie. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 7, n. 1, p. 3-15, jan. 2002.

BIESAGA, Beata; JANECKA-WIDŁA, Anna; KOŁODZIEJ-RZEPA, Marta; MUCHA-MAŁECKA, Anna; SŁONINA, Dorota; ZIOBRO, Marek; WYSOCKA, Joanna; ADAMCZYK, Agnieszka; MAJCHRZYK, Kaja; NIEMIEC, Joanna; AMBICKA, Aleksandra; GRELA-WOJEWODA, Aleksandra, HARAZIN-LECHOWSKA, Agnieszka. Low frequency of HPV positivity in breast tumors among patients from south-central Poland. **Infectious Agents and Cancer**, v. 16, n. 1, p. 1-8, nov. 2021.

BIGELOW, Elaine O.; SEIWERT, Tanguy Y.; FAKHRY, Carole. Deintensification of treatment for human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: Current state and future directions. **Oral Oncology**, v. 105, p. 104652, jun. 2020.

BLANCO, Rancés, CARRILLO-BELTRÁN, Diego; MUÑOZ, Juan P.; CORVALÁN, Alejandro H.; CALAF, Gloria M.; AGUAYO, Francisco. Human Papillomavirus in Breast Carcinogenesis: A Passenger, a Cofactor, or a Causal Agent? **Biology (Basel)**, v. 10, n. 8, p. 804, ago. 2021.

BOCCARDO, Enrique; VILLA, Luísa Lina. Vírus e Câncer. **Oncologia Molecular**. São Paulo: Atheneu, p. 123-132, 2004.

BODA, Daniel; DOCEA, Anca Oana; CALINA, Daniela; ILIE, Mihaela Adriana; CARUNTU, Constantin; ZURAC, Sabina; NEAGU, Monica; CONSTANTIN, Carolina; BRANISTEANU, Daciana Elena; VOICULESCU, Vlad; MAMOULAKIS, Charalampos; TZANAKAKIS, George; SPANDIDOS, Demetrios A.; DRAKOULIS, Nikolaos; TSATSAKIS, Aristides M. Human papilloma virus – Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues. **International journal of oncology**, v. 52, n. 3, p. 637-655, mar. 2018.

BODAGHI, Sohrab; WOOD, Lauren V.; ROBY, Gregg; RYDER, Celia; STEINBERG, Seth M.; ZHENG, Zhi-Ming. Could human papillomaviruses be spread through blood? **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 11, p. 5428-5434, nov. 2005.

BOLFARINE, Heleno; BUSSAB, Wilton de Oliveira. **Elementos de amostragem**. São Paulo: Editora Blucher, 2005.

BORBA, Luana Tiuma; PEREZ, Pedro Leonardo Venturino; PASCOAL, Aislan Cristina. O cenário atual do HPV, câncer e vacinação – uma revisão narrativa da literatura. **Concilium**, v. 22, n. 7, p. 96-118, 2022.

BRAY, Freddie; MCCARRON, Peter.; PARKIN, D. Maxwell. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. **Breast Cancer Research (BCR)**, v. 6, n. 6, p. 229-239, 2014.

BREWER, Hannah R.; JONES, Michael E.; Schoemaker, Minouk J.; Ashworth, Alan; Swerdlow, Anthony J. Family history and risk of breast cancer – An analysis accounting for family structure. **Breast Cancer Research Treatment**, v. 165, n. 1, p. 193–200, ago. 2017.

BREYER, Juliana Zeni. **Avaliação de Potenciais Fatores de Risco para Câncer de Mama em uma População da Região Sul do Brasil**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciência da Saúde). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

BUDU, Vlad Andrei; DECUSEARĂ, Tatiana; BALICA, Nicolae Constantin; MOGOANTĂ, Carmen Aurélie; RĂDULESCU, Luminita Mihaela; CHIRILĂ, Magdalena; MANIU, Alma Aurelia; MISTRA, Diana Maria; MUŞAT, Gabriela Cornelia; OPRIŞCAN, Ioana Cristina; GEORGESCU, Mădălina Gabriela. The role of HPV infection in oropharyngeal cancer. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, v.60, n. 3, p. 769-773, 2019.

BURD, Eileen M. Human papillomavirus and cervical cancer. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 1, p. 1-17, jan. 2003.

CADIZ, Fernando.; KUERER, Henry M.; PUGA, Júlio.; CAMACHO, Jamile.; CUNILL, Eduardo. ARUN, Banu. Establishing a Program for Individuals at High Risk for Breast Cancer. **Journal of Cancer**, v. 4, n. 5, p.433-446, 2013.

CALUMBY, Rodrigo José Nunes; SILVA, Rafael Aleixo dos Santos; SUÁREZ, Jorge Andrés Garcia; LÔBO, Teresa de Lisieux Guedes Ferreira; VIEIRA, Daniglayse Santos; DA SILVA, Karwhory Wallas Lins; REIS, Maria Júlia Pereira; GRILLO, Luciano Aparecido Meireles. Papiloma Vírus Humano (HPV) e neoplasia cervical – importância da vacinação /

Human papillomavirus (HPV) and cervical neoplasia – importance of vaccination. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 1610-1628, 2020.

CANDOTTO, V.; LAURITANO, D.; NARDONE, M.; BAGGI, L.; ARCURI, C.; GATTO, R.; GAUDIO, R. M.; SPADARI, F.; CARINCI, F. HPV infection in the oral cavity – epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. **Oral & Implantology**, v. 10, n. 3, p. 209-220, jul.-set. 2017.

CASTRO, Therezita M. Peixoto Patury Galvão; R. NETO, Cícero; SCALA, Krysthiane A.; SCALA, Wanessa A. Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (hpv) conceitos atuais – revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 70, n. 4, p. 546- 550, Ago. 2004.

CASTRO, Therezita Peixoto Patury Galvão; BUSSOLOTI FILHO, Ivo. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 2, p. 272-281, Mar-Abr. 2006.

CAVALCANTE, José Roosevelt; PINHEIRO, Luiz Gonzaga Porto; DE ALMEIDA, Paulo Roberto Carvalho; FERREIRA, Márcia Valéria Pitombeira; CRUZ, Gizele Almada; CAMPELO, Thales Alves; SILVA, Carolyn Soares; LIMA, Luana Nepomuceno Gondim Costa; OLIVEIRA, Bruno Masato Kitagawa de; LIMA, Lara Mulato; FEITOSA, Laura Magda Costa; PINHEIRO, Agostinho Câmara; FROTA, Cristiane Cunha. Association of breast cancer with human papillomavirus (HPV) infection in Northeast Brazil – molecular evidence. **Clinics**, v. 73, p. e465, out. 2018.

ÇELIK, Ayşe; ACAR, Muradiye; ERKUL, Catherine Moroski; GUNDUZ, Esra; GUNDUZ, Mehmet. Relationship of Breast Cancer with Ovarian Cancer. **A Concise Review of Molecular Pathology of Breast Cancer** [Internet]. InTech: 2015.

CHANG, Peng; WANG, Ting; YAO, Qing; LV, Yonggang; ZHANG, Wen Guo; WANG, Ling; CHEN, Jianghao. Absence of human papillomavirus in patients with breast cancer in north-west China. **Medical Oncology**, v. 29, n. 2, p. 521-525, 2012.

CHATURVEDI, Anil K.; ENGELS, Eric A., PFEIFFER, Ruth M.; HERNANDEZ, Brenda Y.; XIAO, Weihong; KIM, Esther; JIANG, Bo; GOODMAN, Marc T.; SIBUG-SABER, Maria; COZEN, Wendy; LIU, Lihua; LYNCH, Charles F.; WENTZENSEN, Nicolas; JORDAN, Richard C.; ALTEKRUSE, Sean; ANDERSON, William F.; ROSENBERG, Philip S.; GILLISON, Maura L. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 32, p. 4294-4301, nov. 2011.

CHEN, Hui-Chi; SCHIFFMAN, Mark; LIN, Ching-Yu; PAN, Mei-Hung; YOU, San-Lin; CHUANG, Li-Chung; HSIEH, Chang-Yao; LIAW, Kai-Li; HSING, Ann W; CHEN, Chien-Jen. Persistence of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Increased Long-term Risk of Cervical Cancer, **Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n.18, p. 1387–1396, 21 set 2011.

CHEN, Xuyu; WANG, Qiru; ZHANG, Yanan; XIE, Qian; TAN, Xiaodong. Physical Activity and Risk of Breast Cancer – A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. **Value Health**, v. 22, n. 1, p. 104–128, jan. 2019.

CHOI, Jinhyuk; KIM, Chungyeul; LEE, Hye Seung; CHOI, Yoo Jin; KIM, Ha Yeon; LEE, Jinhwan; CHANG, Hyeyoon; KIM, Aeree. Detection of human papillomavirus in Korean

breast cancer patients by real-time polymerase chain reaction and meta-analysis of human papillomavirus and breast cancer. **Journal of Pathology and Translational Medicine**, v. 50, n. 6, p. 442-450, 2016.

CHOI, Sunyoung; ISMAIL, Ayden; PAPPAS-GOGOS, George; BOUSSIOS, Stergios. HPV and Cervical Cancer: A Review of Epidemiology and Screening Uptake in the UK. **Pathogens**, v. 12, n. 2, p. 298, 2023.

CIRQUEIRA, Magno Belém; MOREIRA, Marise Amaral Rebolças; SOARES, Leonardo Ribeiro; ROFFO, Freitas Júnior. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Revista Femina**, v. 39, n. 10, out. 2011.

COELHO, Roberta Cíntia Sousa; GONÇALVES, Cecília Miranda; DAMASCENO, Letícia Soares; FERREIRA, Ana Luísa de Cássia Magalhães; GONÇALVES, Laryssa Vieira; RIBEIRO, Tarsila de Paiva; SOUZA, José Helvécio Kalil; LOPES, Andrezza Vilaça Belo. Impacto da vacina contra HPV na incidência de lesões pré-neoplásicas. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 23, n. 2, 2023.

COHEN, Paul A.; JHINGRAN, Anjua; OAKNIN, Ana; DENNY, Lynette. Cervical cancer. **The Lancet**, v. 393, n. 10167, p. 169-182, jan. 2019.

COLPANI, Verônica; FALCETTA, Frederico Soares; BIDINOTTO, Augusto Bacelo; KOPS, Natália Luiza; FALAVIGNA, Maicon; HAMMES, Luciano Serpa; BENZAKEN, Adele Schwartz; MARANHÃO, Ana Goretti Kalume; DOMINGUES, Carla Magda Allan S; WENDLAND, Eliana Márcia. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil – A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 15, n. 2, e0229154, fev. 2020.

COMBES, Jean-Damien; FRANCESCHI, Silvia. Role of human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers. **Oral oncology**, v. 50, n. 5, p. 370-379, 2014.

COSSELLU, Gianguido; FEDELE, Luigi; BADAOU, Bouabid; ANGIERO, Francesca; FARRONATO, Giampietro; MONTI, Ermelinda; LIVERANI, Carlo Antonio; GORNI, Chiara; BOTTI, Sara. Prevalence and concordance of oral and genital HPV in women positive for cervical HPV infection and in their sexual stable partners: An Italian screening study. **PLoS One**, v. 13, n. 10, p. e0205574, 2018.

COUGHLIN, Steven S. Epidemiology of breast cancer in women. **Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance**. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1152, p. 9-29, 2019.

CVITANOVIĆ, Hrvoje; MILOŠEVIĆ, Milan; BUKVIĆ-BEŠLIĆ, Iva; LUGOVIĆ-MIHIĆ, Lborija. Determination of Psychological Stress, Serum Immune Parameters, and Cortisol Levels in Patients With Human Papilloma Virus. **Clinical Therapeutics**, v. 45, n. 5, p. 783-799, 2020.

DA ROSA, Maria Inês; MEDEIROS, Lídia Rosi; ROSA, Daniela Dornelles; BOZZETI, Mary Clarisse; SILVA, Fábio Rosa; SILVA, Bruno Rosa. Human papillomavirus and cervical neoplasia. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro: v. 25, n. 5, p. 953-964, 2009.

DALIANIS, Tina. Human papillomavirus (HPV) and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **La Presse Médicale**, v. 43, n. 12, p. e429-e434, 2014.

DAMIN, Andrea P. S.; KARAM, Rachid; ZETTLE, Claudio G.; CALEFFI, Maira; ALEXANDRE, Claudio O. P. Evidence for association of human papillomavirus and breast carcinomas. **Breast Cancer Research Treatment**, v. 84, n. 2, p. 131-137, mar. 2004.

DE ASSIS, Jefferson Conceição; SANTOS, Priscilla Silva; BOCARDI, Maria Inês Brandão. Vacina contra HPV na prevenção do câncer do colo do útero. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 2, p. 699-704, 2023.

DE BASTOS, Daniel Rodrigues. Risk factors related to breast cancer development. **Mastology**, v.29, n.4, p. 218-223, 2019.

DE CAROLIS, Sabrina, STORCI, Gianluca; CECCARELLI, Cláudio; SAVINI, Cláudia; GALLUCCI, Lara; SANSONE, Pasquela; SANTINI, Donatella; SERACCHIOLI, Renato; TAFFURELLI, Mário; FABRRI, Francesco; ROMANI, Fabrizio; COMPAGNONE, Gaetano; GIULIANI, Cristina; GARAGNANI, Paolo; BONAFÉ, Massimiliano; CRICCA, Mônica. HPV DNA associates with breast cancer malignancy and it is transferred to breast cancer stromal cells by extracellular vesicles. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 860, 16 set. 2019.

DE CREMOUX, Patricia; THIOUX, Martine; LEBIGOT, Ingrid; SIGAL-ZAFRANI, Brigitte; SALMON, Rémy; SASTRE-GARAU, Xavier. No evidence of human papillomavirus DNA sequences in invasive breast carcinoma. **Breast cancer research and treatment**, v. 109, n. 1, p. 55-58, maio. 2008.

DE OLIVEIRA, Emanuele Silva; FERREIRA, Márcia Valéria Pitombeira; RAHAL, Paula; Branco, Martan Barroso Castelo; RABENHORST, Silvia Helena Barem. High Frequency of Epstein-Barr Virus and Absence of Papillomavirus in Breast Cancer Patients from Brazilian Northeast. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 23, n. 7, p. 2351-2359, 2022.

DE SOUZA, Giovanna Maria Ramos Porto; OLIVEIRA, Maria Eduarda de Freitas Santana; OLIVEIRA, Luana Ferreira; PRATA, Vitória Pigari; DE SOUZA, Arthur Alberto Scatena; FERNANDES, Karina Gonzales Camara; SIMONATO, Luciana Estevam. O câncer bucal e sua associação ao HPV: revisão narrativa / Oral cancer and its association with HPV: a narrative review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 24685–24695, 2021.

DELGADO-GARCÍA, Silvia; MARTINEZ-ESCORIZA, Juan-Carlos; ALBA, Afonso; MARTÍN-BAYÓN, Tina-Aurora; BALLESTER-GALIANA, Hortensia; PEIRÓ, Gloria; CABALLERO, Pablo; PNCE-LORENZO, José. Presence of human papillomavirus DNA in breast cancer: a Spanish case-control study. **BMC cancer**, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2017.

DI LONARDO, Anna; VENUTI, Aldo; MARCANTE, Maria Luísa. Human papillomavirus in breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 21, p. 95-100, 1992.

DOORBAR, John; QUINTB, Wim; BANKSC, Lawrence; BRAVOD, Ignacio G.; STOLERE, Mark; BROKERF, Tom R.; STANLEYG, Margaret A. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, p. F55-F70, 2012.

DOORBAR, Jonh; QUINT, Wim; BANKS, Lawrence; BRAVO, Ignacio G.; STOLER, Mark; BROKER, Tom R.; STANLEY, Margaret A. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, Suppl. 5, p. F55–70, 2012.

DRUMOND, João Paulo Nunes; ARMOND, Jane de Eston. Incidência do câncer oral na cidade de São Paulo: estudo retrospectivo de 6 anos. **Revista Brasileira de Cirurgia da Cabeça e Pescoço**, São Paulo: v. 44, n. 1, p. 1-6, jan. 2015.

D'SOUZA, Gypsyamber; KREIMER, Aimee R; VISCIDI, Raphael; PAWLITA, Michael; FAKHRY, Carole; KOCH, Wayne M; WESTRA, William H.; GILLISON, Maura L. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 19, p. 1944-1956, 10 maio. 2007.

DYRSTAD, Sara.W.; YAN, Yan; FOWLER, Amy M.; COLDITZ, Graham A. Breast cancer risk associated with benign breast disease – Systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Research Treatment**, v. 149, n. 3, p. 569–575, 31 jan. 2015.

ECONOMOPOULOU, Panagiota; KOTSANTIS, Ioannis; PSYRRI, Amanda. Special Issue about Head and Neck Cancers – HPV Positive Cancers. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 9, p. 3388, maio. 2020.

EGAWA, Nagayasu; DOORBAR, John. The low-risk papillomaviruses. **Virus research**, v. 231, p. 119-127, 2017.

EGAWA, Nagayasu; EGAWA, Kiyofumi; GRIFFIN, Heather; DOORBAR, Jonh. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. **Viruses**, v. 7, n. 7, p. 3863-3890, jul. 2016.

ELAGALI, Abdallah Mohammed, SULIMAN, Ahmed Abdelbadie, ALTAYEB, Mohammed, DANNOUN, Anas Ibrahim, PARINE, Narasimha Reddy, SAKR, Hader Ibrahim, SULIMAN, Howayda Saeed, MOTAWEE, Moustafa Elsaeid. Human papillomavirus, gene mutation and estrogen and progesterone receptors in breast cancer: a cross-sectional study. **Jornal Médico Pan-Africano**, v. 38, n. 43, jan. 2021.

ELAGALI, Abdallah Mohammed; SULIMAN, Ahmed Abdelbadie; ALTAYEB, Mohammed; DANNOUN, Anas Ibrahim; PARINE, Narasimha Reddy; SAKR, Hader Ibrahim; SULIMAN, Howayda Saeed; MOTAWEE, Moustafa Elsaeid. Human papillomavirus, gene mutation and estrogen and progesterone receptors in breast cancer: a cross-sectional study. **Jornal Médico Pan-Africano**, v. 38, n. 43, 15 jan. 2021.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Method for grading breast cancer. **Journal of Clinical Pathology**, v. 46, n. 2, p. 189-190, 01 fev. 1993.

EROL, Almila; Ho, Ada M. –C.; WINHAM, Stacey J.; KARPYAK, Victor M. Sex hormones in alcohol consumption: a systematic review of evidence. **Addiction Biology**, v. 24, n. 2, p. 157–169, dez. 2017.

ESQUENAZI, Davi; BUSSOLOTI FILHO, Ivo; CARVALHO, Maria da Glória da Costa; BARROS, Fernando Souza. A frequência do HPV na mucosa oral normal de indivíduos sadios por meio da PCR. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v.76, n.1 p. 78- 84, fev. 2010.

ESTÊVÃO, Diogo; COSTA, Natália Rios; DA COSTA, Rui M. Gil; MEDEIROS. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy, **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**. Gene Regulatory Mechanisms, v. 1862, n. 2, p. 153-162, 2019.

ESTÊVÃO, Diogo; COSTA, Natália Rios; DA COSTA, Rui M. Gil; MEDEIROS, Rui. HALLMARKS. HPV carcinogenesis – the role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy, **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1862, n. 2, p. 153–162, fev. 2019.

FEHRMANN, Frauke; LAIMINS, Laimonis A. Human papillomaviruses – targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. **Oncogene**, v. 22, n. 33, p. 5201-5207, ago. 2003.

FELIX, Bárbara Azeredo; CASTRO, Júlia Viana Gil de; NOGUEIRA, Guilherme Marques; Matheus Borges de Moraes MANGARAVITI; BASTOS, Paulo Henrique Cordeiro; BARBOSA Vitor de Castro Regiani; FIGUEIREDO JÚNIOR, Hécio Serpa de. Infecção pelo papilomavírus humano e consequências biopsicossociais em mulheres: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 15, p. e10767, 17 ago. 2022.

FELLER, Liviu; WOOD, Neil H.; KHAMMISSA, Razia A. G.; LEMMER, Johan. 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 Medicine**, v. 6, n. 15, p. 256-264, jul. 2010.

FERNANDES, Andreína; BIANCHI, Gino; FELTRI, Adriana Pesci; PÉREZ, Marihorgen; CORRENTI, Maria. Presence of human papillomavirus in breast cancer and its association with prognostic factors. **Ecancer Medical Science**, v.9, n. 548, 2015.

FERRARO, Cíntia Tereza Lima; CANEDO, Nathalie Henriques Silva; OLIVEIRA, Silvia Paula de; CARVALHO, Maria da Glória da Costa. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, São Paulo: v. 47, n. 4, p. 451-459, ago. 2011.

FERRAZ, Lais de Campos; SANTOS, Ana Beatriz Rossetti; DISCACCIATI, Michelle Garcia. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **Journal of the Health Sciences Institute**, São Paulo: v. 30, n. 2, p. 107-111, abr.-jun. 2012.

FERREIRA, Danyelle A.; TAYYAR, Yaman; MCMILAN, Nigel A. J. A “hit-and-run” affair—a possible link for cancer progression in virally driven cancers. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1875, n. 1, p. 188476, 2021.

FIGUEROA, Jose F.; WADHERA, Rishi K.; LEE, Dennis; YEH, Robert W.; SOMMERS, Benjamin D. Community-Level Factors Associated With Racial And Ethnic Disparities In COVID-19 Rates In Massachusetts: Study examines community-level factors associated with racial and ethnic disparities in COVID-19 rates in Massachusetts. **Health Affairs (Project Hope)**, v. 39, n. 11, p. 1984-1992, 2020.

FOLKERD, Elizabeth; DOWSETT, Mitch. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. **Breast**, v. 22 Suppl2, p. S38–S43, ago. 2013.

FRANCIS, Issam M.; AL-AYADHY, Bushra; AL-AWADHI, Shafiqah; KAPILA, Kusum; AL-MULLA, Fahd. Prevalence and correlation human papillomavirus and it is typed with prognostic markers in patients with invasive Ductal carcinoma of the breast cancer in Kuwait. **Sultan Qaboos University Mededical Journal**, v. 13, n. 4, p. 527-532, nov. 2013.

GANNON, Orla M.; ANTONSSON, Annika; MILEVSKIY, Michael; BROWN, Melissa A.; SAUNDERS, Nicholas A.; BENNETT, Ian C. No association between HPV positive breast cancer and expression of human papilloma viral transcripts. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 18081, 2015.

GARLICK, Jonathan A., TAICHMAN, Lome B.; NEVILLE, Brad. Human papillomavirus infection of the oral mucosa. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 13, n. 4, p. 386-395, ago. 1991.

GERDES, J.; LEMKE, H.; BAISCH, H.; WACKER, H.H.; SCHWAB, U.; STEIN, H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. **The Journal of Immunology**, v. 133, n. 4, p. 1710–1715, 1 out. 1984.

GHEIT, Tarik. Mucosal and cutaneous human papillomavirus infections and cancer biology. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 355, 2019.

GILLISON, Maura L.; BROUTIAN, Tatevik; PICKARD, Robert K. L.; TONG, Zhen-you; XIAO, Weihong; KAHLE, Lisa; GRAUBARD, Barry I.; CHATURVEDI, Anil K. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. **JAMA Network**, v. 307, n. 7, p. 693-703, 2012.

GILLISON, Maura L.; KOCH, Wayne M.; CAPONE, Randolph B.; SPAFFORD, Michael; WESTRA, William H.; WU, Li; ZAHURAK, Marianna L., DANIE, Richard W. L.; VIGLIONE, Michael; SYMER, David E.; SHAH, Keerti V.; SIDRANSKY, David. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 9, p. 709-720, maio. 2000.

GIORDANO, Sharon H. Breast cancer in men. **The New Journal of Medicine**, v. 378, n. 24, p. 2311–2320, 14 jun. 2018.

GLENN, Wendy K.; WHITAKER, Noel J.; LAWSON, James S. High risk human papillomavirus and Epstein Barr virus in human breast milk. **BMC Research Notes**, v. 5, n. 1, p. 477, 2012.

GOBBI, H. Classificação dos tumores da mama – atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 4; n. 6; p. 463-474. 2012.

GOLDHIRSCH, A.; WOOD, W. C.; COATES, A. S.; GELBER, R. D.; ThüRLIMANN, B.; SENN, H.J. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 8, p. 1736–1747, ago. 2011.

GOMES DE OLIVEIRA, Geilson; GONÇALVES, Ana Katherine, ELEUTÉRIO JÚNIOR, José; PINHEIRO, Luiz Gonzaga Porto. Systematic review and meta-analysis of the papillomavirus prevalence in breast cancer fresh tissues. **Breast Disease**, v.41, n.1, p. 123-132, 2022.

GOPALKRISHNA, V. *et al.*, Absence of human papillomavirus DNA in breast cancer as revealed by polymerase chain reaction. **Breast cancer research and treatment**, v. 39, n. 2, p. 197-202, 1996.

GUEDES, Daiany Helena Stein; FIORIN, Bruno Henrique; SANTOS, Marcos Vinícius Ferreira dos; VIANA, Katia Cirlene Gomes; PORTUGAL, Flávia Batista; SILVA, Renan Alves. Fatores associados ao papilomavírus humano entre mulheres com câncer de colo uterino / Factors associated to the human papillomavirus in women with cervical cancer. **Rev Rene (Online)**, v. 21, p. e43681, 2020.

GUO, Theresa; EISELE, David W.; FAKHRY, Carole. The potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination on oropharyngeal cancer. **Cancer**. V. 122, n. 15, p. 2313-2323, ago. 2016.

GURGEL, Ana Pavla Almeida Diniz; CHAGAS, Bárbara Simas; DO AMARAL, Carolina Maria Medeiros; ALBUQUERQUE, Eugênia Maria Bezerra; SERRA, Ivi Gonçalves Soares Santos; SILVA NETO, Jacinto da Costa; MUNIZ, Maria Tereza Cartaxo; FREITAS, Antonio Carlos de Prevalence and genetic variability in capsid L1 gene of rare human papillomaviruses (HPV) found in cervical lesions of women from North-East Brazil. **BioMed Research International**, v. 2013, 2013.

HABYARIMANA, Thierry; ATTALEB, Mohammed; MAZARATI, Jean Baptiste; BAKRI, Youssef; MZIBRI, Mohammed. Detection of human papillomavirus DNA in tumors from Rwandese breast cancer patients. **Breast Cancer**, v. 25, n. 2, p. 127-133, 2018.

HAEGGBLOM, Linnea; RAMQVIST, Torbjörn; TOMMASINO, Massimo; DALIANIS, Tina; NÄSMAN, Anders. Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. **Papillomavirus Research**, v. 4, p. 1-11, dez. 2017.

HAGHSHEN, Mohammad Reza; MOUSAVI, Tahoori; MOOSAZADEH, Mahmood; AFSHARI, Mahdi. Human Papillomavirus and Breast Cancer in Iran: A Meta-Analysis. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 19, n. 3, p. 231-237, mar. 2016.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. The hallmarks of cancer. **Cell Press**, v. 100, n. 1, p. 57-70, jan. 2000.

HARIRI, Susan; UNGER Elizabeth R.; STERNBERG, Maya; DUNNE, Eileen F.; SWAN, David; PATEL, Sonya; MARLOWINTZ, Lauri E. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 204, p. 566-573, ago. 2011.

HARLOW, Siobán D.; PARAMSOTHY, Pangaja. Menstruação e a transição da menopausa. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 38, n. 3, p. 595-607, 2011.

HARTMANN, Lynn C.; SELLERS, Thomas A.; FROST, Marlene H.; LINGLE, Wilma L.; DEGNIM, Amy C.; GHOSH, Karthik; VIERKANT, Robert A.; MALONEY, Shaun D.; PANKRATZ, V. Shane; HILLMAN, David W.; SUMAN, Vera J.; JOHNSON, Jo; BLAKE, Cassann; TLSTY, Thea; VACHON, Celine M.; MELTON 3RD, L. Joseph; VISSCHER, Daniel W. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 3, p. 229-237, jul. 2005.

HEDAU, Suresh; KUMAR, Umesh; HUSSAIN, Showket; SHUKLA, Shirish; PANDE, Shailja; JAIN, Neeraj; TYAGI, Abhishek I.; DESHPANDE, Trivikram; BHAT, Dilafroze; MIR, Mohammad Muzaffar; CHAKRABORTY, Sekhar; SINGH, Y. Mohan; KUMAR,

Rakesh; SOMASUNDARAM, Kumaravel; BHARTI, Alok C.; DAS, Bhudev C. Breast cancer and human papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. **BMC Cancer**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2011.

HEDAU, Suresh; KUMAR, Umesh; HUSSAIN, Showket; SHUKLA, Shirish; PANDE, Shailja; JAIN, Neeraj; TYAGI, Abhishek; DESHPANDE, Trivikram; BHAT, Dilafroze; MIR, Mohammad Muzaffar; CHAKRABORTY, Sekhar; SINGH, Y Mohan; KUMAR Rakesh; SOMASUNDARAM, Kumaravel; BHARTI, Alok C.; DAS, Bhudev C. Breast cancer and human papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. **BMC Cancer**, v. 11, n. 27, 2011.

HENG, Benjamin; GLENN, Wendy K.; TRAN, B. Human papilloma virus is associated with breast cancer. **British journal of cancer**, v. 101, n. 8, p. 1345-1350, 2009.

HILL, Deirdre A.; PROSSNITZ, Eric R.; ROYCE, Melanie; NIBBE, Andrea. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. **Plos One**, v. 14, n. 10, e0224064, out. 2019.

HIRAKATA, Vânia Naomi; AGRANONIK, Marilyn. Cálculo de tamanho de amostra: proporções. **Revista HCPA**, seção de bioestatística, v. 31, n. 3, 2011.

HOFFINAN-GOETZ, L. Influence of Physical Activity and Exercise on Innate Immunity. **Nutrition Reviews**, v. 56, n. 1 Pt2, p. S126-S130, jan. 1998.

HOPPE-SEYLER, F.; HOPPE-SEYLER, K. Emerging topics in human tumor virology. **Internacional Jornal Cancer**, v. 129, n.6, p.1289-99, 2011.

HORTOBAGYI, Gabriel N; SALAZAR, Jaime de la Garza; PRITCHARD, Kathleen; AMADORI, Dino; HAIDINGER, Renate; HUDIS, Clifford A; KHALED, Hussein; LIU, Mei-Ching; MARTIN, Miguel; NAMER, Moise; O'SHAUGHNESSY, Joyce A.; SHEN, Zhen Zhou; ALBAIN, Kathy S.; ABREAST, Investigators. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. **Clinical Breast Cancer**, v. 6, n. 5, p. 391- 401, dez. 2005.

HÜBBERS, Christian U.; AKGÜL, Baki. HPV and cancer of the oral cavity. **Virulence**, v. 6, n. 3, p. 244-248, 2015.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). **Câncer no Brasil: dados dos registros do sistema único de saúde**. Rio de Janeiro, INCA. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>. Acesso em: 7 ago. 2019.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). **Controle do câncer do colo do útero**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-uterio>. Acesso em: 15 jul. 2022.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro, INCA, 2019. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2022.

INUMARU, Lívia Emi; SILVEIRA, Érika Aparecida da; NAVES, Maria Margareth Veloso. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.

ISLAM, Md Saimul; CHAKRABORTY, Balarko; PANDA, Chinmay Kumar. Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer – future management. **Annals of translational medicine**, v. 8, n. 10, 2020.

ISLAM, Saimul *et al.*, Skin mediated human papillomavirus infection in breast: A report of four cases. **Indian Journal of Case Reports**, p. 98-102, 2018.

ISLAM, Saimul *et al.*, Study of association and molecular analysis of human papillomavirus in breast cancer of Indian patients: Clinical and prognostic implication. **Plos One**, v. 12, n. 2, p. e0172760, 2017.

JAMES, F.; WOOTTON, S.; JACKSON, A.; WISEMAN, M.; COPSON, E.; CUTRESS, R. Obesity in breast cancer—What is the risk factor? **European Journal of Cancer**, v.51, n. 6, p. 705-720, abr. 2015.

JERÔNIMO, Aline Ferreira de Araújo; FREITAS, Ângela Gabrielly Quirino; WELLER, Mathias. Fatores de risco do câncer de mama e o conhecimento sobre a doença: revisão integrativa de estudos Latino Americanos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 1, p. 135-149, 2017.

KALTENMEIER, Christof; MALIK, Jannat; YAZDANI, Hamza; GELLER, David A.; MEDICH, David; ZUREIKAT, Amer; TOHME, Samer. Refusal of cancer-directed treatment by colon cancer patients: risk factors and survival outcomes. **The American Journal of Surgery**, v. 220, n. 6, p. 1605-1612, 2020.

KATKI, Hormuzd A.; KINNEY, Water K.; FETTERMAN, Barbara; LOREY, Thomas; POITRAS, Nancy E.; CHEUNG, Li; DEMUTH, Franklin; SCHIFFMAN, Mark; WACHOLDER, Sholom; CASTLE, Philip E. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. **The Lancet. Oncology**, v. 12, n. 7, p. 663-762, jul. 2011.

KEDARISSETTY, Suraj; OROSCO, Ryan K.; HECHT, Avram S.; CHANG, David C.; WEISSBROD, Philip A.; COFFEY, Charles S. Concordant oral and vaginal human papillomavirus infection in the United States. **JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery**, v. 142, n. 5, p. 457-465, 2016.

KEY, T. J.; APPLEBY, P. N.; REEVES, G. K.; Travis, R. C.; Alberg, A. J.; BARRICARTE, A.; BERRINO, F.; KROGH, V.; SIERI, S.; BRINTON, L. A.; DORGAN, J. F.; DOSSUS, L.; DOWSETT, M.; ELIASSEN, A. H.; FORTNER, R. T.; HANKINSON, S. E.; HELZLSOUER, K. J.; MAN-BOLTON, J. Hoff; COMSTOCK, George W.; KAAKS, R.; KAHLE, L. L.; MUTI, P.; OVERVAD, K.; PEETERS, P. H. M.; RIBOLI, E.; RINALDI, S.; ROLLISON, D. E.; STANCZYK, F. Z.; TRICHOPOULOS, D.; TWOROGER, S. S.; VINEIS, P.. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: A collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. **The Lancet. Oncology**, v. 14, n. 10, p. 1009-1019, set, 2013.

KEY, T.; APPLEBY, P.; BARNES, I.; REEVES, G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 8, p. 606-616, abr. 2002.

KHODABANDEHLOU, Niloofar; MOSTAFAEI, Shayan; ETEMADI, Ashkan; GHASEMI, Amir; PAYANDEH, Mehrdad; HADIFAR, Shima; NOROOZNEZHAD, Amir Hossein; KAZEMNEJAD, Anoshirvan; MOGHOOFEI, Mohsen. Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins. **BMC cancer**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2019.

KIM, Eun Young; CHANG, Yoosoo; AHN, Jiin; YUN, Ji-Sup; PARK, Yong Lai; PARK, Chan Heun; SHIN, Hocheol; Ryu, Seung-ho. Mammographic breast density, its changes, and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. **Cancer**, v. 126, n. 21, p. 4687-4696, nov. 2020.

KLEIN, Henry, PALMER, Carrol E. Dental caries in American Indian children. **Public Health Bull**, v. 23, n. 9, p. 1-53, 1937.

KOLAK, Agnieszka; KAMIŃSKA, Marzena; SYGIT, Katarzyna; BUDNY, Agnieszka; SURDYKA, Dariusk; KUKIEŁKA-BUDNY, Bozena; BURDAN, Franciszek. Primary and secondary prevention of breast cancer. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 24, n. 4, p. 549-553, 2017.

KOLB, Ryan; ZHANG, Weizhou. Obesity and Breast Cancer: A Case of Inflamed Adipose Tissue. **Cancers**, v. 12, n. 6, p. 1686, 2020.

KOLIOPOULOS, George; NYAGA, Victoria N.; SANTESSO, Nancy; BRYANT, Andrew; MARTIN-HIRSCH, Pierre Pl; MUSTAFA, Reem A.; SHÜNEMANN, Holger; PARASKEVAIDIS, Evangelos; ARBYN, Marc. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, n. 8, CD008587, ago. 2017.

KONG, Xiangyi; LIU, Zhiqiang; CHENG, Ran; SUN, Li; HUANG, Shaolong; FANG, Yi; WANG, Jing. Variation in Breast Cancer Subtype Incidence and Distribution by Race/Ethnicity in the United States From 2010 to 2015. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 10, e2020303, out. 2020.

KOULOURA Andriana; NICOLAIDOU Electra; MISITZIS Ioannis; PANOTOPOULOU Euaggelia; KASSIANI Theodoraki; SMYRNIOTIS Vasilios; CORSO Giovanni; VERONESI Paolo; ARKADOPOULOS, Nikolaos. HPV infection and breast cancer: Results of a microarray approach. **The Breast**, v. 40, p. 165-169, 2018.

KUDELA, Erik; KUDELOVA, Eva; KOZUBÍK, Erik; ROKOS, Tomas; PRIBULOVA, Terezia; HOLUBEKOVA, Veronika; BIRINGER, Kamil. HPV-Associated Breast Cancer: Myth or Fact?. **Pathogens**, v. 11, n. 12, p. 1510, 2022.

KUDELA, Erik; NACHAJOVA, Marcela; DANKO, Jan. Is the HPV virus responsible for the development of breast cancer? **The Breast Journal**, v. 25, n. 5, p. 1053-1054, 2019.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. **Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. **Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

KYU, Hmwe H.; BACHMAN, Victoria F.; ALEXANDER, Lily T.; MUMFORD, John Everett; AFSHIN, Ashkan; ESTEP, Kara; VEERMAN, J. Lennert; DELWICHE, Kristen; IANNARONE, Marissa L.; MOYER, Madeline L.; CERCY, Kelly; VOS, Theo; MURRAY, Christopher J. L.; FOROUZANFAR, Mohammad H. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: Systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **BMJ (Clinical Research ed.)**, v. 354, p. i3857, 2016.

LAWSON, James S.; *et al.*, Human papilloma viruses and breast cancer. **Frontiers in oncology**, v. 5, p. 277, 2015.

LAWSON, James S.; GLENN, Wendy K.; HENG, B.; YE, Y.; TRAN, B.; LUTZE-MANN, L.; WHITAKER, N. J. Koilocytes indicate a role for human papilloma virus in breast cancer. **British journal of cancer**, v. 101, n. 8, p. 1351-1356, 2009.

LAWSON, James S.; GLENN, Wendy K.; SALYAKINA, Daria; CLAY, Rosemary; DELPRADO, Warick; CHEERALA, Bharathi; TRAN, Dinh D.; NGAN, Christopher C.; MIYAUCHI, Shingo; KARIM, Martha; ANTONSSON, Annika; WHITAKER, Noel J. Human papilloma virus identification in breast cancer patients with previous cervical neoplasia. **Frontiers in Oncology**, v. 5, p. 298, 2016a.

LAWSON, James S.; GLENN, Wendy K.; WHITAKER, Noel James. Human papilloma viruses and breast cancer—assessment of causality. **Frontiers in Oncology**, v. 6, p. 207, 2016b.

LAWSON, James S.; HENG, Benjamin. Viruses and breast cancer. **Cancers (Basel)**, v. 2, n. 2, p. 752-772, 2010.

LAWSON, James S; SALMONS, B.; GLENN, W.K. Oncogenic Viruses and Breast Cancer: Mouse Mammary Tumor Virus (MMTV), Bovine Leukemia Virus (BLV), Human Papilloma Virus (HPV), and Epstein-Barr Virus (EBV). **Frontiers on Oncology**, v. 8, n. 1, p. 1-18, 2018.

LETO, Maria das Graças Pereira; DOS SANTOS JÚNIOR, Gildo Francisco; PORRO, Adriana Maria; TOMIMORI, Jane. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306-17, 2011.

LEWIS, James S. Jr. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in 2020: Where Are We Now and Where Are We Going? **Head Neck Pathology**, v. 14, n. 2 p. 321-329, 2020.

LI, Jie; DING, Jie; ZHAI, Kan. Detection of human papillomavirus DNA in patients with breast tumor in China. **Plos One**, v. 10, n. 8, 2015.

LI, Ni; XIAOFENG, Bi; ZHANG, Yawei; ZHAO, Ping; ZHENG, Tongzang; DAI, Min. Human papillomavirus infection and sporadic breast carcinoma risk: a meta-analysis. **Breast cancer research and treatment**, v. 126, n. 2, p. 515-520, 2011.

LIANG, W.; WANG, J.; WANG, C.; LV, Y.; GAO, H.; ZHANG, K. Detection of high- risk human papillomaviruses in fresh breast cancer samples using the hybrid capture 2 assay. **Journal of Medical Virology**, v. 85, p. 2087–2092, 2013.

LIMA, Elyda Gonçalves. **Detecção e análise do Papilomavírus humano (HPV) em carcinomas mamários de mulheres do Nordeste do Brasil**. 2016. Tese (Doutorado em Genética) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

LIN, Lavinia; BENARD, Vicki B.; GREEK, April; HAWKINS, Nikki A.; ROLAND, Katherine B.; SARAIYA, Mona. Racial and ethnic differences in human papillomavirus positivity and risk factors among low-income women in Federally Qualified Health Centers in the United States. **Preventive medicine**, v. 81, p. 258-261, 2015.

LINDEL, K.; FORSTER, A.; ALTERMATT, H. J.; GREINER, R.; GRUBER, G. Breast cancer and human papillomavirus (HPV) infection: No evidence of a viral etiology in a group of Swiss women. **The Breast**, v. 16, p.1 72-177, 2007.

ŁUKASIEWICZ, Sergiusz; CZECZELEWSKI, Marcin; FORMA, Alicja; BAJ, Jacek; SITARZ, Robert; STANISŁAWEK, Andrzej. Breast cancer - epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies - an updated review. **Cancers**, v. 13, n. 17, p. 4287, 2021.

LY, Amy. Lesion of the nipple. **Human Pathology Reports**, v. 28, p. 300608, jun. 2022.

MAKKI, Jaafar. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. **Clinical Medicine Insights. Pathology**, v. 8, p. 23–31, 2015.

MALDONADO-RODRÍGUEZ, Erika; HERNÁNDEZ-BARRALES, Marisa; REYES-LÓPEZ, Adrián; GODINA-GONZÁLEZ, Susana; GALLEGOS-FLORES, Perla I.; ESPARZA-IBARRA, Edgar L.; GONZÁLEZ-CURIEL, Irma E.; AGUAYO-ROJAS, Jesús; LÓPEZ-SAUCEDO, Adrián; MENDOZA-ALMANZA, Gretel; AYALA-LUJÁN, Jorge L. Presence of Human Papillomavirus DNA in Malignant Neoplasia an Non-Malignant Breast Disease. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 44, p. 3648-3665, 2022.

MALHONE, Carolina; LONGATO-FILHO, Adhemar; FILASSI José Roberto. Is Human Papilloma Virus Associated with Breast Cancer? A Review of the Molecular Evidence. **Acta Cytologica**, v. 62, n. 3, p.166-177, 2018.

MANZOURI, Leila; SALEHI, Rasoul; SHARIATPANAH, Shervin; REZAIE, Parisa. Prevalence of human papilloma virus among women with breast cancer since 2005-2009 in Isfahan. **Advanced biomedical research**, v. 3, p. 75, 2014.

MARQUES, Ana Elizia Mascarenhas. **Avaliação da presença do papilpmavírus humano em orofaringe de pacientes com neoplasia intra-epitelial escamosa de alto grau e carcinoma invasivo do colo do útero, e de seus companheiros no Hospital Universitário de Brasília, Brasília, DF**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

MARUR, Shanthi; D´SOUZA, Gypsyamber; WESTRA, William H.; FORASTIERE, Arlene A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. **The Lancet Oncology**, v, 11, n. 8, p. 781-789, ago. 2010.

MASTORAKI, Aikaterini; SCHIZAS, Dimitrios; GKIALA, Anastasia; NTELLA, Vasiliki; HASEMAKI, Natasha; PENTARA, Ioanna; NTOMI, Vasileia; KAPELOUZOU, Alkistis; LIAKAKOS, Theodore. Human Papilloma Virus infection and breast cancer development: Challenging theories and controversies with regard to their potential association. **Journal of the Balkan Union of Oncology**, v. 25, n. 3, p. 1295-1301, maio-jun. 2020.

MCBRIDE, Alison A.; WARBURTON, Alix. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. **PLoS pathogens**, v. 13, n. 4, p. e1006211, 2017.

MCGUIRE, Andrew; BROWN, James A. L.; MALONE, Carmel; MCLAUGHLIN, Ray; KERIN, Michael J. Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. **Cancers**, v. 7, n. 2, p. 908-929, 2015.

MCNAIRN, Adrian J.; GUASCH, Géraldine. Epithelial transition zones: merging microenvironments, niches, and cellular transformation. **European Journal of Dermatology**, v. 21, n. 2, p. 21-28, 2011.

MEHANNA, Hisham. Oral sex is now the leading risk factor for throat cancer. **The Conversation: academic rigour, journalistic flair**, 25 abr. 2023. Disponível em: <https://theconversation.com/oral-sex-is-now-the-leading-risk-factor-for-throat-cancer-204063>. Acesso em: 18 maio. 2023.

MELO, A. U. C.; RIBEIRO, C. F.; SANTOS, T. S.; ALBUQUERQUE JÚNIOR, R. L. C.; XAVIER, F. C. A.; RAMALHO, L. M. P. Papilomavírus humano como fator de risco para o carcinoma bucal e de orofaringe. **Revista Brasileira Cirurgia Cabeça Pescoço**, v. 41, n. 4, p. 207-211, out/nov/dez 2012.

MELO, Bernardo Augusto de Carvalho; VILAR, Luisa Gallo; DE OLIVEIRA, Natália Rodrigues; DE LIMA, Priscila Oliveira; PINHEIRO, Melina de Barros; DOMINGUETI, Caroline Pereira; PEREIRA, Michele Conceição. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review. **Brazilian Journal Otorhinolaryngology**, v. 87, n. 3, p. 346-352, maio-jun. 2021.

MENA, Marisa; TABERNA, Miren; MONFIL, Laura; ARBYN, M, DE SANJOSÉ, Silvia; BOSCH, Francesc Xavier; ALEMANY, Laia; BRUNI, Laia. Might Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection in Healthy Individuals Explain Differences in HPV-Attributable Fractions in Oropharyngeal Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 219, n. 10, p. 1574-1585, abr. 2019.

MENÊSES, Marta Soraia L.; TORALLES, Maria Betânia P.; MENDES, Carlos Maurício Cardeal. Evolução da técnica de PCR: sua contribuição no diagnóstico da infecção por HPV. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 18, n. 3, p. 361-366, 2019.

MIRGHANI, H.; AMEN, F.; BLANCHARD, P. Treatment de-escalation in HPVpositive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. **International Journal Cancer**, v. 136, p. 1494-503, 2015.

MIYAUCHI, Sayuri, KIM, Sangwoo S.; PANG, Jonh; GOLD, Kathryn A.; GUTKIND, J. Silvio; CALIFANO, Joseph A.; MELL, Loren K.; COHEN, Ezra E. W.; SHARABI, Andrew B. Immune Modulation of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and the Tumor Microenvironment by Conventional Therapeutics. **Clinical Cancer Research – AACR Journal**, v. 25, n. 14, p. 4211-4223, 2019.

MOHAMMED, Zahraa Ali; NAIF, Hassan M. Genotype Distribution of High Risk Human Papillomavirus in Patients with Breast Cancer. **HIV Nursing**, v. 23, n. 2, p. 062–066-062–066, 2023.

MONTENEGRO, Luiza Almeida Souto; VELOSO, Heloísa Helena Pinho; CUNHA, Paula Ângela Souto de Montenegro de Almeida. Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co- carcinogenico do câncer oral e da orofaringe. **Revista Odontológica do Brasil Central**, Goiás, v. 23, n. 67, p. 217-225, 2014.

MOODY, Cary A.; LAIMINS, Laimonis A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nature Reviews. Cancer**, v.10, n. 8, p. 550–560, 2010.

MORATO, Cléssia Bezerra Alves; LEITE, Arthur Hipólito Pereira; SILVA FILHO, João Luiz Quirino; SILVA NETO, Jacinto da Costa. Prevalência do papilomavirus humano (hpv) em câncer de mama. **Revista Multidisciplinar do Sertão**, v. 2, n. 2, p. 251-261, 2020.

MOSTAFAEI, Shayan; KAZEMNEJAD, Anoshirvan; NOROOZNEZHAD, Amir Hossein; MAHAKI, Behzad; MOGHOOFEI, Mohsen. Simultaneous Effects of Viral Factors of Human Papilloma Virus and Epstein-Barr Virus on Progression of Breast and Thyroid Cancers: Application of Structural Equation Modeling. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 21, n. 5, p. 1431-1439, maio. 2020.

MOU, X.; CHEN, L.; LIU, F.; SHEN, Y.; WANG, H.; LI, Y.; YUAN, L.; LIN, J.; TENG, L.; XIANG, C. Low prevalence of human papillomavirus (HPV) in Chinese patients with breast cancer. **The Journal of International Medical Research**, v. 39, n. 5, p. 1636-1644, 2011.

MOURA, Samy Loraynn Oliveira; DA SILVA, Maria Adelane Monteiro; MOREIRA, Andrea; FREITAS, Cibelly Aliny Siqueira Lima. Women's perception of their vulnerability to Sexually Transmitted Infections. **Escola Anna Nery**, v. 25, n. 1, 2020.

MÜNGER, Karl, HOWLEY, Peter M. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. **Virus Research**, v.89, p.213-228, 2002.

MÜNGER, Karl; BALDWIN, Amy; EDWARDS, Kirten M.; HAYAKAWA, Hiroyuki; NGUYEN, Christine L.; OWENS, Michael; GRACE, Miranda; HUH, Kyngwon. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. **Journal of Virology**, v. 78, n. 21, p. 11451-11460, 2004.

MÜNGER, Karl; JONES, D. Leanne. Human papillomavirus carcinogenesis: an identity crisis in the retinoblastoma tumor suppressor pathway. **Journal of Virology**, v.89, n.9, p.4708-4711, 2015.

MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.; SANJOSÉ, S.; HERRERO, R.; CASTELLSAGUÉ, X; SHAH, K.V; SNIJDERS, P.J.F.; MEIJER, C.J.L.M. Epidemiological classification of human papillomavirus types associates with cervical cancer. **The New England Journal Medicine**, v. 348, p. 518-527, 2003.

NAGHAVI, Arash O.; STROM, Tobin J.; AHMED, Kamran A.; ECHEVARRIA, Michelle I.; ABUODEH, Yazan A.; VENKAT, Puja S.; FRAKES, Jessica M.; HARRISON, Louis B.; TROTTI, Andy M.; CAUDELL, Jimmy J. Management of Oropharyngeal Cancer in the HPV Era. **Cancer Control: journal of the Moffitt Cancer Center**, v. 23, n. 3, p. 197-207, 2016

NAHAND, Javid Sadri; MOGHOOFEI, M.; SALMANINEJAD, A.; BAHMANPOUR, Z.; KARIMZADEH, M.; NASIRI, M.; MIRZAEI, H. R.; POURHANIFEH, M. H.; BOKHARAEI-SALIM, F.; MIRZAEI, H.; HAMBLIN, M. R. Analysis of enzymatically amplified beta-globin and HLA-DQ alpha DNA with allele-specific oligonucleotide probes. **International journal of Cancer**, v. 324, n. 6093, p. 163-166, 1986.

NAHAND, Javid Sadri; MOGHOOFEI, Mohsen; SALMANINEJAD, Arash; BAHMANPOUR, Zahra; KARIMZADEH, Mohammad; NASIRI, Mitra; MIRZAEI, Hamid Reza; Mohammad POURHANIFEH, Hossein; BOKHARAEI-SALIM, Farah; MIRZAEI, Hamed; HAMBLIN, Michael R. Pathogenic role of exosomes and microRNAs in HPV-mediated inflammation and cervical cancer: a review. **International journal of cancer**, v. 146, n. 2, p. 305-320, 2020.

NANDAKUMAR, A.; RAMNATH, T.; CHATURVEDI, M. The magnitude of cancer cervix in India. **The Indian Journal Medical Research**, v. 130, n. 3, p. 219-221, set. 2009.

NASCIMENTO, Alessandra Cardoso da Silva; NOCETTI, Mariana Calarge; LUGO, Larissa Zatorre Almeida; JACOB, Camila Mareti Bonin; MACHADO, Ana Paula; PADOVANI, Cacilda Tezelli Junqueira; FERREIRA, Alda Maria Teixeira; FERNANDES, Carlos Eurico dos Santos; TOZETTI, Inês Aparecida. **Oncogenic high-risk human papillomavirus in patients with full denture**. *Brazilian Oral Research*, v. 33, p. e091, nov. 2019.

NELSON, Lisa M.; ROSE, Robert C.; MOROIANU, Junona. Nuclear import strategies of high risk HPV16 L1 major capsid protein. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n.26, p.23958-23964, jun. 2002.

NEMESIO, Isabela; CURY, Fernanda; LONGATTO-FILHO, Adhemar; FREGNANI, José Humberto; MUSSELWHITE, Laura; VAZQUEZ, Fabiana; PETERS, Ana Carolina; OLIVEIRA, Cristina. Identification of human papillomavirus in oral rinse specimens from women with and without cervical intraepithelial lesions. **Sexually Transmitted Infections**, v. 96, n. 6, p. 408-410, 2020.

NG, Jonh; SHURYAK, Igor. Minimizing second cancer risk following radiotherapy: Current perspectives. **Cancer Management and Research**, v. 7, p. 1-11, 2015.

NGAMKHAM, Jarunya; KARALAK, Anant, CHAIWERAWATTANA, Akrom; SORNPROM, Adisak; THANASUTTHICHAI, Somchai; SUKARAYODHIN, Saowakorn; MUS-U-DEE, Maneerut; BOONMARK, Krittika; PHANSRI, Thainsang; LAOCHAN, Nattapon. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Breast Cancer Cells from Thai Women. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 18, n. 7, p. 1839-1845, jul. 2017.

OHBA, Kenji; ICHIYAMA, Koji; YAJIMA, Misako; GEMMA, Nobuhiro; NIKAIDO, Masaru; WU, Qingqing; CHONG, PeiPei; MORI, Seiichiro; YAMAMOTO, Rain; WONG, John Eu Li; YAMAMOTO, Naoki. In vivo and in vitro studies suggest a possible involvement of HPV infection in the early stage of breast carcinogenesis via APOBEC3B induction. **PloS one**, v. 9, n. 5, p. e97787, 2014.

OLIVEIRA, Ledy Horto Santos; SANTOS, Larissa Silva; SILVA, Carolina Oliveira; AUGUSTO, Everton Faccini; NEVES, Felipe Piedade Gonçalves. Papillomavirus infections in the oral and genital mucosa of asymptomatic women. **The Brazilian Journal Infectious Diseases**, v. 21, p. 88-91, 2017.

OLIVEIRA, Márcio C.; SOARES, Rosilene C.; PINTO, Leão P.; COSTA, Antônio de L. L. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 69, p. 553-559, 2003.

ONCOGUIA. Instituto Oncoguia. **Mastectomia para Câncer de Mama**. 06 out. 2014. Atual. 25 jul. 2020. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/mobile/conteudo/mastectomia-para-cancer-de-mama/6564/265/>. Acesso em: 08 out. 2021.

ORGÉAS, Chantal C.; HALL, Per; ROSENBERG, Lena U.; CZENE, Kamila. The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 10, p. 1-9, 2008.

OTTER, S.; WHITAKER, S.; CHATTERJEE, J.; STEWART, A. The human papillomavirus as a common pathogen in oropharyngeal, anal, and cervical cancers. **Clinical Oncology**, v. 31, n. 2, p. 81-90, 2019.

OVALLE, William K.; NAHIRNEY, Patrick C. **Netter: bases da histologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

PADELA, Aasim I.; MURRAR, Sohad; ADVIENTO, Brigid; LIAO, Chuanhong; HOSSEINIAN, Zahra; PEEK, Monica; CURLIN, Farr. Associations between religion-related factors and breast cancer screening among American Muslims. **Journal of immigrant and minority health**, v. 17, n. 3, p. 660-669, 2015.

PEŠUT, Ena; ĐUKIĆ, Anamaria; LULIĆ, Lucija; SKELIN, Josipa; ŠIMIĆ, Ivana; Gašperov, Nina Milutin; TOMAIĆ, Vjekoslav; SABOL, Ivan; GRCE, Magdalena. Human papillomaviruses-associated cancers: an update of current knowledge. **Viruses**, v. 13, n. 11, p. 2234, 2021

PETRY, Karl Ulrich. HPV and Cervical Cancer. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation supplementum**, v. 244, p. 59-62, 2014.

PIÑA, Alicia Rumayor; JIMENEZ, Laísa Simakawa; MARIANO, Fernanda Viviane; DE ANDRADE, Bruno Augusto Benevenuto; CARLOS, Román; ALTEMANI, Albina; DE ALMEIDA, Oslei Paes. Human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas from Guatemala to Brazil. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology**, v. 121, p. 412-418, 2016.

PINHO, Valéria Fernandes de Souza; COUTINHO, Evandro Silva Freire. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, p. 1061-1069, maio 2007.

PINIDIS, Petros; TSIKOURAS, Panagiotis; IATRAKIS, Georgios; ZERVOUDIS, Stefanos; KOUKOULI, Zacharoula; BOTHOU, Anastasia; GALAZIOS, Georgios; VLADAREANU, Simona. Human papilloma virus' life cycle and carcinogenesis. **Maedica (Bucur)**, v. 11, n. 1, p. 48-54, mar. 2016.

POLYAK, Kornelia. Breast cancer: origins and evolution. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 11, p. 3155-3163, 2007.

PORNTHANAKASEM, W.; SHOTELERSUK, K.; TERMRUNGRUANGLERT, W.; VORAVUD, N.; NIRUTHISARD, S.; MUTIRANGURA, A. Human papillomavirus DNA in plasma of patients with cervical cancer. **Biomed Central (BMC) Cancer**, v.1, p. 2. 2001.

QADERI, Kowsar; MIRMOLAEI, Seyedeh Tahereh; GERANMAYEH, Mehrnaz; FARNAM, Farnaz; HASANI, Shahrzad Sheikh. 'Does HPV affect my fertility?' Reproductive concerns of HPV-positive women: a qualitative study. **Reproductive Health**, v. 18, n. 1, p. 72, 2021.

RACHDAOUI, Nadia; SARKAR, Dipak K. Effects of alcohol on the endocrine system. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 42, p: 593–615, 2013.

Rakh, Emad A; GREEN, Andrew R. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. **Pathology**, v.49, n. 2, p. 111-119, 2017.

REIS, Ângela Adamski da S.; DE PAULA, Leonardo Barcelos; MONTEIRO, Caroline Dias; SANTOS, Rodrigo da Silva; SADDI, Vera Aparecida; CRUZ, Aparecido Divino da. Infecção viral e estudos moleculares dos carcinomas associados ao Papilomavírus Humano. **Estudos**, v. 37, n. 7-8, p. 607-624, jul. – ago. 2010.

REN, Chutong; ZENG, Kai; WU, Chujun; MU, Lan; HUANG, Jiangsheng; WANG, Mingming. Human papillomavirus infection increases the risk of breast carcinoma: a large-scale systemic review and meta-analysis of case-control studies. **Gland Surgery**, v. 8, n. 5, p. 486, 2019.

RIBEIRO, Ana Paula; SANTANA, Andréia de Jesus; DE OLIVEIRA, Izabella Rodrigues Mendes; PEREIRA, Josiane Mara Almeida; MIRANDA, Laryssa Mylene; ALMEIDA, Juliana Cristina Fraleon. Câncer de mama. **Revista Projetos Extensionistas**, v. 1, n. 2, p. 126-136, 2021.

RIETH Katherine K. S.; Gill, Steven R.; LOTT-LIMBACH, Abberly A.; MERKLEY, Mark A.; BOTERO, Nathalia; ALLEN, Paul D.; MILLER, Matthew C. Prevalence of high-risk human papillomavirus in tonsil tissue in healthy adults and Colocalization in biofilm of tonsillar crypts. **JAMA Otolaryngology Head Neck Surgery**, v. 144, n. 3, p. 231-237, 2018.

RINTALA, Marjut A. M.; GRÉNMAN, Seija E.; PURANEN, Mirja H.; ISOLAURI, Erika; EKBLAD, Ulla; O KERO, Pentti; SYRJÄNEN, Stina M. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. **Journal Clinical of Microbiology**, v.43, n. 1, p.376-381, 2005.

RODRIGUES, Fabiana R.; FERREIRA, Mariana S. S.; VENTURA, Patrícia M.; ROCHAE, Mayra C. A importância do Câncer Mamário. **Revista Fluminense de Medicina**, p. 32-35, 2012.

RODRIGUES, Fabiana Resende. O possível envolvimento do HPV no Câncer de Mama. **DST – Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, v. 23, n.4, p. 178-181, 2011.

RODRIGUES, Juliana Dantas; CRUZ, Mércia Santos; PAIXÃO, Adriano Nascimento. Uma análise da prevenção do câncer de mama no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v, 20, n. 10, 2015.

ROTELI-MARTINS, Cecília Maria; MAGNO, Valentino; SANTOS, André Luís Ferreira; TEIXEIRA, Júlio César; NEVES, Nilma Antas; FIALHO, Susana Cristina Aidé Viviani. Vacinação contra o HPV na mulher adulta. **Femina**, v. 50, n. 6, p. 355-359, 2022.

SAIKI, Randall K.; GELFAND, David H.; STOFFEL, Susanne.; SCHARF, Stephen J.; HIGUCHI, Russell; HORN, Glenn T.; MULLIS, Kary B.; ERLICH, Henry A. Primer-Directed Enzymatic Amplification of DNA with a Thermostable DNA Polymerase. **Science**, v. 239, p. 487-491, 1988.

SALMAN, Nadia Aziz; DAVIES, Giles; MAJIDY, Farida; SHAKIR, Fatima; AKINRINADE, Hilda; PERUMAL, Dhayaneethie; ASHRAFI, G. Hossein. Association of high risk human papillomavirus and breast cancer: a UK based study. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2017.

SANDERS, A. E.; SLADE, G. D.; PATTON, L. L. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the US adult population. **Oral diseases**, v. 18, n. 5, p. 430-441, 2012.

SANTOS, José Gilmar Costa; DIAS Júlia Maria Gonçalves. Vacinação pública contra o papilomavirus humano no Brasil. **Revista Médica de Minas Gerais**: v. 28, p. 1-7, 2018e.

SCHIFFMAN, Mark; CASTLE, Philip E.; JERONIMO, Jose; RODRIGUEZ, Ana C.; WACHOLDER, Sholom. Carcinogenic human papillomavirus infection. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-20, 2016.

SEHNAL, Borek; ZIKAN, Michal; NIPCOVA, Monika; DUSEK, Ladislav; CIBULA, Dusek; SLAMA, Jiri. The association among cervical, anal, and oral HPV infections in high-risk and low-risk women. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 4, out. 2019.

SHIGEISHI, Hideo. Association between human papillomavirus and oral cancer: a literature review. **International Journal of Clinical Oncology**, p. 1-8, 2023.

SHINOMIYA, Hirotaka; NIBU, Ken-ichi. Etiology, diagnosis, treatment, and prevention of human papilloma virus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. **International Journal of Clinical Oncology**, p. 1-7, 2023.

SHIYANBOLA, O. O.; ARAO, R. F.; MIGLIORETTI, D. L.; SPRAGUE, B. L.; HAMPTON, J. M.; STOUT, N. K.; KERLIKOWSKE, K.; BRAITHWAITE, D.; BUIST, D. S.; EGAN, K. M.; NEWCOMB, P. A.; TRENTAM-DIETZ, A., Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 26, n. 12, p. 1753-1760, 2017.

SIEGEL, Rebecca; MA, Jiemin; ZOU, Zhaohui; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2014. **CA: a Cancer of Journal Clinicians**, v. 64, p. 9-29, 2014.

SIGAROODI, Afsaneh; NADJI, Seyed. A.; NAGHSHVAR, Farshad.; NATEGH, Rakhshandeh; EMAMI, Habib; VELAYATI, Ali Akbar. Human papillomavirus is associated with breast cancer in the north part of Iran. **The Scientific World Journal**, v. 2012, 2012.

SILES, Mariano Sánchez; SOLANO, Manuel Remezal; LÓPEZ-LÓPEZ, Antônia Maria; ALONSO Fábio Camacho. Prevalence of human papillomavirus in the saliva of sexually

active women with cervical intraepithelial neoplasias. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, v. 25, n. 2, mar. 2020.

SILVA, Brunno Santos de Freitas; YAMAMOTO, Fernanda Paula; CURY, Maria Dorotéia Pires; CURY, Sérgio Elias Vieira. Infecção por Papilomavírus Humano e Câncer Oral: Revisão da literatura atual. **Cardenos UniFOA**, v. 6, n. 17, p. 103-110, 2011.

SILVA, Raimundo Gerônimo; DA SILVA, Benedito Borges. No evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinoma. **Breast cancer research and treatment**, v. 125, n. 1, p. 261-264, 2011a.

SIMÕES, Priscyla Waleska; MEDEIROS, Lidia Rosi; PIRES, Patrícia Duarte Simões; EDELWEISS, Maria Isabel; ROSA, Daniela Dornelles; SILVA, Fábio Rosa; SILVA, Bruno Rosa; ROSA, Maria Inês. Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: a systematic review. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 22, n. 3, p. 343-347, 2012.

SIMONATO, Luciana Estevam. **Detecção d HPV por nPCR em carcinomas epidermóides de assoalho bucal e sua correlação com variáveis clínico-patológicas, fatores de risco e sobrevida**. 2006. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba, UNESP, Araçatuba, São Paulo, 2006.

SIMONATO, Luciana Estevam; MIYAHARA, Glauco Issamu. O Papel do Papilomavírus Humano na Carcinogênese Bucal. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 4, out./nov./dez. 2007.

SMOLARZ, Beata; NOWAK, Anna Zadrozna; ROMANOWICZ, Hanna. Breast Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). **Cancers (Basel)**, v. 14, n. 10, p. 2569, maio. 2022.

SOARES, Ana Carla Rodrigues; PEREIRA, Claudio Maranhão. Associação do HPV e o Câncer Bucal. **Revista Ciências e Odontologia**, v. 2, n. 2, p. 22-27, 2018.

SOARES, Juliana de Cássia Nunes; DE DOUSA, Adriana Maria Mendes; DE SOUSA, Santana de Maria; ROLIM, Isaura Letícia Tavares Palmeira. Aleitamento materno na prevenção do câncer de mama: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Uningá**, Edição Especial de Enfermagem, v. 56, n. S6, p. 13-22, 2019.

SONAWANE, Kalyani; SUK, Ryan; CHIAO, Elizabeth Y.; CHHATWAL, Jagpreet; QIU, Peihua; WILKIN, Timothy; NYITRAY, Alan G.; SIKORA, Andrew G.; DESHMUKH, Ashish A. Oral human papillomavirus infection: differences Acknowledgements the authors would like to thank the following organisations: in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus the Cancer prevention Department, Gynecologic oncology Department, Center for infection, NhANes 2011 to 2014. **Annals of Internal Medicine**, v. 167, n. 10, p. 714-724, 2017.

SOTLAR, K.; DIEMER, D.; DETHLEFFS, A.; HACK, Y.; STUBNER, A.; VOLMER, N.; MENTON, S.; MENTON, M.; DIETZ, K.; WALLWIENER, D.; KANDOLF, R.; BULTMANN, B. Detection and Typing of Human Papillomavirus by E6 Nested Multiplex PCR. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, p. 3176-3184, 2004.

SOUHO T, BENNANI B. Oncogenic human papillomavirus genotyping by multiplex PCR and fragment analysis. **J Virol Methods**. 2014 Feb; 196:45-9.

SOUTO, Rafael; FALHARI, Júlio Pedro Borgo; CRUZ, Aparecido Divino. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 2, p. 155-160, 2005.

SOUZA, T. R. B; GONÇALVES, A. R. Papilomavírus humano e a detecção do DNA viral no carcinoma espinocelular da cavidade oral. **Revista Brasileira de Cirurgia da Cabeça e Pescoço**, v. 38, n. 1, p. 62-66, 2009.

STEINGART, Allan; COTTERCHIO, Michelle; KREIGER, Nancy; SLOAN, Margaret. Antidepressant medication use and breast cancer risk: A case-control study. **International Journal. Epidemiology**, v. 32, n. 6, p. 961-966, 2003.

SUAREZ, Ana Laura Pereira; LORENZETTI, Mario Alejandro; LUCANO, Rene Gonzalez; Cohen, Melina; GASS, Hugo; Vazquez, Paula Martinez; GONZALEZ, Pedro; PRECIADO, Maria V.; CHABAY, Paola. Presence of human papilloma virus in a series of breast carcinoma from Argentina. **Plos One**, v. 8, n. 4, p. e61613, 2013.

SUMMERGILL, K. F.; SMITH, E. M.; LEVY, B. T.; ALLEN, J. M.; HAUGEN T.H.; TUREK, L. P. Human papillomavirus in the oral cavities of children and adolescents. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology**, v. 91, n. 1, p.62-69, jan. 2009.

SUN, Y. S., ZHAO, Z., YANG, Z. N., XU, F., LU, H. J., ZHU, Z. Y., SHI, W., JIANG, J., YAO, P. P., & ZHU, H. P. Risk factors and preventions of breast cancer. **International Journal of Biological Sciences**, v. 13, n. 11, p. 1387-1397, 2017.

SUNG, Hyuna; FERLAY, Jacques; SIEGEL, Rebecca L.; LAVERSANNE, Mathieu; SOERJOMATARAM, Isabelle; JEMAL, Ahmedin; BRAY, Freddie. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3. p. 209-249, maio. 2021.

SYRJÄNEN, K.; SYRJANEN, S.; LAMBERG, M.; PYRHÖNEN, S.; NUUTINEN, J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. **International Journal of Oral Surgery**, v. 12, n. 6, p. 418-424, dez. 1983.

SYRJÄNEN, S.; LODI, G.; VON BÜLTZINGSLÖWEN, I.; ALIKO, A.; ARDUINO, P.; CAMPISI, G.; CHALLACOMBE, S.; FICARRA, G.; FLAITZ, C.; ZHOU, H. M.; MAEDA, H.; MILLER, C.; JONTELL, M. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. **Oral Diseases**, v. 17, Suppl. 1, p. 58-72, 2011.

TAHMASABI, Parisa; LAHMOOD, Alaa Aodhaib; RASOOL, Amjad Hamid; ABBOOD, Ali Raheem; HUSSEN, Muna Ridha. Studying the relationship between human papillomavirus (HPV) and breast cancer in Iraqi patients. **Eurasian Medical Research Periodical**, v. 17, p. 22-28, 2023.

TERMINE, N.; GIOVANNELLI, L.; MATRANGA, D.; CALECA, M. P.; BELLAVIA, C.; PERINO, A.; CAMPISI, G. Oral human papillomavirus infection in women with cervical HPV infection: new data from an Italian cohort and a metanalysis of the literature. **Oral Oncology**, v. 47, n. 4, p. 244-250, 2011.

TERMINE, N.; PANZARELLA, V.; FALASCHINI, S.; RUSSO, A.; MATRANGA, D.; LO MUZIO, L. CAMPISI, G. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). **Annals of Oncology**, v.19, n.10, p. 1681-90, 2008.

THOMPSON, Lester D. R.; BURCHETTE, Raoul; IGANEJ, Shawn; BHATTASALI, Onita. Oropharyngeal squamous cell carcinoma in 390 patients: analysis of clinical and histological criteria which significantly impact outcome. **Head and Neck Pathology**, v. 14, p. 666-688, 2020.

TIMBANG, Mary Roz; SIM, Michael W.; BEWLEY, Arnaud F.; FARWELL Gregory D.; MANTRAVADI, Avinash; MOORE, Michael G. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 15,n. 7-8, p. 1920-1928, 2019.

TINOCO, José Alberto; DA SILVA, Alessandra Furtado; DE OLIVEIRA, Carlos Alberto Basílio; RAPOPORT, Abrão; FAVA, Antônio Sérgio; SOUZA, Ricardo Pires. Correlação da infecção viral pelo papilomavírus humano com as lesões papilomatosas e o carcinoma epidermoide na boca e orofaringe. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 3, p. 252-256, jul.-set. 2004.

TITUS-ERNSTOFF, L.; LONGNECKER, M.; NEWCOMB, P.A.; DAIN, B.; GREENBERG, E.R.; MITTENDORF, R.; STAMPFER, M.; WILLETT, W. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention**, v. 7, n. 9, p. 783-789, 1998.

TOMASI, Jorgelina Barrios de; OPATA, Michael Makokha; MOWA, Chishimba Nathan. Immunity in the Cervix: Interphase between Immune and Cervical Epithelial Cells. **Journal of Immunology Research**, p. 7693183, 2019.

TORRES, Stella Vidal de Souza; SBEGUE, Alessandra; COSTA, Sandra Cecília Botelho. A importância do diagnóstico precoce de câncer bucal em idosos. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo: v. 14, n. 1, p. 57-62, jan.-mar. 2016.

TORTAJADA, Juliana dos Santos; OLIVEIRA, Thaliany Siqueira; COSTA, Cássia Kely Favoretto; PICININ, Marcelo Bernuci; MASSUDA, Ely Mitie. Desigualdades socioeconômicas na mortalidade por câncer de mama: revisão sistemática. **Nucleus**, v. 16, n. 2, p. 441-452, 2019.

TUMBAN, Ebenezer. A current update on human papillomavirus-associated head and neck cancers. **Viruses**, v. 11, n. 10, p. 922, 2019.

UICC. Union for International Cancer Control. **TNM Classification of Malignant tumors**. 8. Ed. 2017. Disponível em: https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm?gclid=Cj0KCQjw7PCjBhDwARIsANo7CgmsBk2ltanF8qph1ep2Mw3qk2ADp_PCXs4wpXYpRkyqGIyvFfVZQ7caAjqvqEALw_wcB. Acesso em: 08 out. 2022

URBAN, Linei Augusta Brolini Dellê; CHALA, Luciano Fernandes; BAUAB, Selma di Pace; SCHAEFER, Marcela Brisighelli; SANTOS, Radiá Pereira dos; MARANHÃO, Norma Medicis de Albuquerque; KEFALAS, Ana Lucia; KALAF, José Michel; FERREIRA, Carlos Alberto Pecci; CANELLA, Ellyete de Oliveira; PEIXOTO, João Emílio; AMORIM, Heverton Leal Ernesto de; CAMARGO JUNIOR, Helio Sebastião Amâncio de. Recomendações do

colégio Brasileiro de radiologia e diagnóstico por imagem, da sociedade Brasileira de mastologia e da federação Brasileira das associações de ginecologia e obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. **Radiologia Brasileira**, v. 50, n. 4, p. 244-249, 2017.

URSIN, Giske.; BERNSTEIN, Leslie.; LORD, S. J.; KARIM, Robina.; DEAPEN, D.; PRESS, Michael. F.; DALING, J. R.; NORMAN, S. A.; LIFF, Jonathan. M.; MARCHBANKS, P. A.; *et al.*, Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histology. **British Journal of Cancer**, v. 93, n. 3, p. 364-371, 2005.

VANI, N. V.; MADHANAGOPAL, R.; SWAMINATHAN, R.; GANESAN, T. S. Dynamics of oral human papillomavirus infection in healthy population and head and neck cancer. **Cancer Medicine**, v. 00, p. 1-15, 2023.

VARELA, Soraia Patrícia Moreira. **O HPV como fator prognóstico do Carcinoma de Células Escamosas da Orofaringe**. 2022. Monografia (Mestrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, Portugal, Porto, 2022.

VERNET-TOMAS, Maria; MENA, Marisa; ALEMANY, Laia; BRAVO, Ignacio; DE SANJOSÉ Silvia; NICOLAU, Pau; BERGUEIRO, Alba; COROMINAS, Josep Maria; SERRANO, Sergi; CARRERAS, Ramon; LLOVERAS, Belen. Human papillomavirus and breast cancer: no evidence of association in a Spanish set of cases. **Anticancer Research**, v. 35, n. 2, p. 851-856. 2015.

VILLIERS, Ethel-Michele de; SANDSTROM, Robert E.; HAUSEN, Harald Zur; BUCK, Charles E. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. **Breast cancer research**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 22 out. 2004.

VINOGRADOVA, Yana; COUPLAND, Carol; HIPPISEY-COX, Julia. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. **BMJ (Clinical Research Ed.)**, v. 371, n. m3873; out. 2020.

VISATTI, Lisandra Rocha. **Detecção de DNA-HPV na mucosa oral e sua associação com o DNA-HPV genital**. Dissertação (Mestrado em saúde da mulher e saúde materno-infantil) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2012.

VONSKY, M.; SHABAEVA, M.; RUNOV, A.; LEBEDEVA, N.; CHOWDHURY, S.; PALEFSKY, J. M.; ISAGULIANTS, M. Carcinogenesis Associated with Human Papillomavirus Infection. Mechanisms and Potential for Immunotherapy. **Biochemistry (Mosc)**, v. 84, n. 7, p. 782-799, 2019.

WALBOOMERS, J.M.; JACOBS, M.V.; MANOS, M.M.; BOSCH F.X.; KUMMER, J.A.; SHAH, K.V.; SNIDERS, P.J.F.; PETO, J.; MEIJER, C.J.L.M.; MUNOZ, N. Human Papillomavirus is a Necessary cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide. **Journal of Pathology**, v.189, p. 12-19, 1999.

WANG Li-Hui; WU, Chun-Fu; RAJASEKARAN, Nirmal; SHIN, Young Kee. Loss of tumor suppressor gene function in human cancer: An overview. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 51, n. 6, p. 2647-2693, 2018.

WANG, Jiping; COSTANTINO, Joseph .P.; TAN-CHIU, Elizabeth; WICKERHAM, D Lawrence; PAIK, Soonmyung; WOLMARK, Norman. Lower-Category Benign Breast

Disease and the Risk of Invasive Breast Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, p. 616-620, 2004.

WANG, Ting; CHANG, Peng; WANG, Ling; YAO, Qing; GUO, Wen; CHEN, Jianghao; YAN, Tristan; CAO, Christopher. The role of human papillomavirus infection in breast cancer. **Medical Oncology**, v. 29, n. 1, p. 48-55, 2012.

WANG, Xue; HUI, Tian-Li; WANG, Mei-Qi; LIU, Huan; LI, Ruo-Yang.; SONG, Zhen-Chuan. Body Mass Index at Diagnosis as a Prognostic Factor for Early-Stage Invasive Breast Cancer after Surgical Resection. **Oncology Research and Treatment**, v. 42, n. 4, p. 195–201, 2019.

WANG, Ya-Wen; ZHANG, Kai; ZHAO, Song; LV, Yanrong; ZHU, Jiang; LIU, Huantao; FENG, Jinbo; LIANG, Weili; MA, Rong; WANG, Jianli. HPV Status and Its Correlation with BCL2, p21, p53, Rb, and survivin Expression in Breast Cancer in a Chinese Population. **BioMed Research International**, n.1, p. 1-7, 2017.

WARNAKULASURIYA, Saman. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral oncology**, v. 45, n. 4-5, p. 309-316, 2009.

WARNAKULASURIYA, Saman. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral oncology**, v. 45, n. 4-5, p. 309-316, 2009.

WAZER, D. E.; LIU, X. L.; CHU, Q., GAO, Q., BAND, V. Immortalization of distinct human mammary epithelial cell types by human papilloma virus 16 E6 or E7. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 92, n. 9, p. 3687-3691, 1995.

WENTZENSEN, N.; VON KNEBEL DOEBERITZ, M. Biomarkers in cervical cancer screening. **Diseases Markers**, Chichester, v. 23, n. 4, p.315-330, 2007.

WERNLI, Karen. J.; HAMPTON, Jonh M. TRENTAM-DIETZ, Amy.; NEWCOMB, Polly A. Antidepressant medication use and breast cancer risk. **Pharmacoeconomics and Drug Safety**, v. 18, n. 4, p. 284-290, 2009.

WHO. World Health Organization. **Breast cancer now most common form of cancer: WHO taking action.** 3 fev. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>. Acesso em: 25 fev. 2021.

WIDSCHWENDTER, Andreas; BRUNHUBER, Thomas; WIEDEMAIR, Annemarie; MUELLER-HOLZNER, Elizabeth.; MARTH, Christian. Detection of human papillomavirus DNA in breast cancer of patients with cervical cancer history. **Journal of Clinical Virology**, v. 31, n. 4, p. 292-297, dez. 2004.

WIERZBICKA, Malgorzata, SAN GIORGI, Michel R.; DIKKERS, Frederick G. Transmission and clearance of human papilloma virus infection in the oral cavity and its role in oropharyngeal carcinoma – A review. **Reviews in Medical Virology**, v. 33, n. 1, p. e2337, 2023.

WIERZBICKA, Malgorzata; KLUSSMANN, Jens Peter; SAN GIORGI, Michel R.; WUERDEMANN, Nora; DIKKERS Frederick G. Oral and laryngeal HPV infection:

Incidence, prevalence and risk factors, with special regard to concurrent infection in head, neck and genitals. **Vaccine**, v. 39, n. 17, p. 2344-2350, 2021.

WOLSCHICK, Núbia Margani; CONSOLARO, Marcia Edilaine Lopes; SUZUKI, Linda Emiko; BOER, Cinthia Gandolfi. Câncer do colo do útero: tecnologias emergentes no diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 39, n. 2, p. 123-129, 2007.

WOODS IGNATOSKI, K. M.; DZIUBINSKI, M. L.; AMMERMAN, C.; ETHIER, S. P. Cooperative interactions of HER-2 and HPV-16 oncoproteins in the malignant transformation of human mammary epithelial cells. **Neoplasia**, v. 7, n. 8, p. 788-98, 2005.

WREDE, D.; LUQMANI, Y. A.; COOMBES, R. C.; VOUSDEN, K. H. Absence of HPV 16 and 18 DNA in breast cancer. **British journal of cancer**, v. 65, n. 6, p. 891-894, 1992.

WU, H. C.; DO, C.; ANDRULIS, I. L.; JOHN, E. M.; DALY, M. B.; BUYS, S.S.; CHUNG, W. K.; KNIGHT, J. A; BRADBURY, A. R., KEEGAN. T. H. M; SCHWARTZ, L.; KRUPSKA, I.; MILLER, R. L.; SANTELLA, R. M.; TYCKO, B; TERRY, M. B. Breast cancer family history and allele-specific DNA methylation in the legacy girls study. **Epigenetics**, v. 13,n. 3, p. 240-250, 2018.

YEDJOU, C. G.; SIMS, J. N.; MIELE, L.; NOUBISSI, F.; LOWE, L.; FONSECA, D. D.; ALO, R. A.; PAYTON, M.; TCHOUNWOU, P. B. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v.1152, p. 31-49. 2019.

ZAMBRANO-RÍOS, Diana; FERNÁNDEZ; DAZA, Fabian Fernandez; MATTA, Andrés Jeuer. Detección del virus del papiloma humano en mucosa oral de mujeres de Cali, Colombia. **Infectio**, v. 23, n. 3, p. 266-270, 2019.

ZAPANA, Enrique Mamani; VILCAPOMA-DIAZ, Meyling; ORTIZ-MUCHOTRIGO, Nazario. Detection of human papilloma virus in breast cancer biopsies using PCR and immunohistochemistry at the santa rosa hospital during 2019. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 39, p. 450-455, 2023.

ZHANG, S.; XU, H.; ZHANG, L.; QIAO, Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening, **Chinese Journal of Cancer Research**, v. 32, n. 6, p. 720-728, 2020.

ZHANG, X.; TWOROGGER, S. S.; ELIASSEN, A. H; HANKINSON, S. E. Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 137, n. 3, p. 883-892, 2013.

ZHOU, Y.; LI, J.; JI, Y.; REN, M.; PANG, B.; CHU, M.; WEI, L. Inconclusive role of human papillomavirus infection in breast cancer. **Infectious agents and cancer**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2015.

ZUR HAUSEN H. Papillomavirus infections - a major cause of human cancers. **Biochim Biophys Acta.**, v. 1288, n. 2, p. F55-78, 1996, Instituto Nacional de Câncer – INCA, Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer>. Acesso em: 15 set. 2022.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Natures Reviews Cancer**, v.2, p.342–350. 2002.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. **Journal of the National Cancer Institute**, v.92, p.690–698. 2000.

APÊNDICE I – QUESTIONÁRIO DE PESQUISA – HPV

QUESTIONÁRIO DE PESQUISA – HPV

Nº. entrevista – _____

DATA DA ENTREVISTA – ____/____/____	DEN __/__/____
Nome –	Nome
Pront –	Pront
Rua N.	
Bairro –	
Município –	Mun
Telefone para contato – (____) _____	Tel
Autoriza contato pelo telefone – 1.()Sim 2.()Não	Aut
DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	
Sexo – 1.()M 2.()F	SEX ____
Data de Nascimento – ____/____/____	DN __/__/__
Cor (autoinformada) – 1()Branca 2()Preta 3()Amarela 4()Parda 5()Indígena	RAC ____
Escolaridade em anos – ____ (Zero se não estudou)	ESC ____
Estado Civil – 1.()Solteiro 2.()Casado/Vive junto/União consensual/Amasiado, 3.()Divorciado/Separado 4.()Viúvo. Quantas vezes foi casada? () Nenhuma ()1 ()2 ()≥ 3	
Qual é a sua religião? 1.()Católica 2.()Evangélica 3.()Espírita 4.()Outra__ 5.()Sem Religião	REL ____
Situação Ocupacional – 1.()Empregado 2()Desempregado 3.()Aposentado 4.()Afastado 5.()Dona de casa	OCU ____
Número de pessoas que moram no mesmo domicílio – ____	NPD ____
Renda mensal da família (Somar todos os rendimentos) – R\$ _____	RMF ____
HÁBITOS DE SAÚDE	
Ingere bebida alcoólica? ()Sim ()Parei de beber ()Nunca bebi	
Na última semana você tomou alguma bebida alcoólica? (pelo menos 8 copos de bebida alcoólica) 1.() Sim, bebo todos os dias; 2.() Não; 3.() Sim, bebo pelo menos umas vez na semana; 4.() Bebo menos de uma vez no mês; 5.() Parei de beber; 6.() Nunca bebi; 88() Não sabe/Não quero responder;	CBA ____
Tempo de álcool – ()Nunca ()01-9 anos ()10-19,9 anos ()20-29,9 anos ()≥30 anos;	TBA ____
Frequência – ()Nunca ()Raramente ()1vez/semana ()1-2 vezes/semana ()3-5 vezes/semana ()diariamente;	FBA ____
TIPO DE BEBIDA – () Destilada () Fermentada () Compostos Qual?	TPBA ____

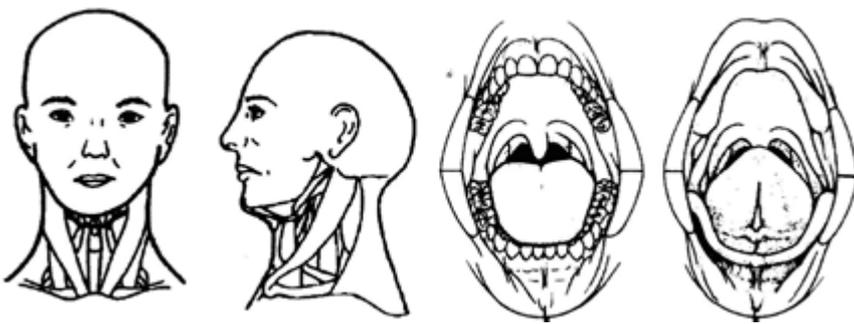
Você já usou ou usa algum tipo de droga ilícita? 1() Não; 2() Sim. Maconha; 3() Sim, Cocaína; 4() Sim, Crack; 5() Sim, droga injetável; 6() Outras – _____	DI _____
Fuma? () Sim () Parei de fumar () Nunca fumei	FF _____
Se sim, número de cigarros por dia – _____ (zero se não fuma)	Ncigar _____
Tempo de fumo – () Nunca () 0,1-9 anos () 10-19,9 anos () 20-29,9 anos; () ≥30 anos;	TF _____
Média de cigarros ao dia – () nenhum () até 5 cigarros () 6-10 cigarros () 11-20 cigarros () >20 cigarros;	MCD _____
Você masca fumo? 1 () sim; 2() Não	Mfum _____
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA	
Quando recebeu o diagnóstico de câncer de mama?	
1.() Há 03 meses ou menos 2.() Há 06 meses 3.() Há 01 ano 4.() Há 02 anos 5.() Há 03 anos 6.() Há mais de 05 anos	TDC _____
Fazia algum acompanhamento com mastologista e/ou ginecologista para a prevenção do câncer de mama?	
Com qual idade recebeu o diagnóstico de câncer de mama? 1.() <25 2.() 25-35 3.() >35	IDC _____
Fez mamografia? 1.() Sim 2.() Não Se sim – () 2x ao ano () anualmente	MAM _____ FMAM _____
Fez algum exame de ultrassom de mamas? 1.() Sim 2.() Não Se sim – () 2x ao ano () anualmente	
Quais tratamentos oncológicos/ginecológicos recebidos – () Cirurgia () Quimioterapia () Radioterapia () Sem tratamento () Em tratamento () Outros _____	TONC _____
Teve metástase? () Sim () Não	M _____
Algum parente de 1º grau tem ou teve câncer? Se sim, qual tipo?	
PREVENÇÃO DO CÂNCER GINECOLÓGICO	
Realizou alguma vez a Prevenção do câncer ginecológico? 1.() Sim 2.() Não 3.() Não sabe/Desconhece	PCG _____
Há quanto tempo realizou a última prevenção? 1.() ≤1 ano 2.() 2 anos 3.() 3-5 anos 4.() ≥6 anos 5.() Nunca realizou	TPREV _____
Frequência atual das consultas de acompanhamento oncológico/ginecológico? () Trimestral () Semestral () Anual	DPREV _____
História de Câncer ginecológico na família? 1.() Sim 2.() Não 3.() Não sabe/Desconhece	HCAN _____
Data da primeira menstruação – _____ Data da última menstruação – _____	PRIMEIRA ÚLTIMA

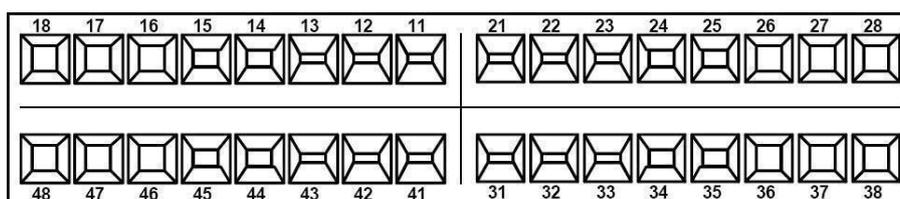
Está na menopausa?	MENOPAU
Ciclo menstrual – 1.()regular 2.()irregular;	CM _____
Tomou vacina contra o HPV? 1.()Sim 2.()Não	VHPV _____

DADOS SEXUAIS E REPRODUTIVOS	
Qual sua orientação sexual? 1.()Heterossexual 2.()Homossexual 3.()Bissexual	ORS _____
Vida sexual Ativa – 1.()sim 2.()não	NPS _____
Se sim – Nº de parceiros nos últimos 3 meses – _____ Nº de parceiros nos últimos 12 meses – _____	NPSU _____
Idade da 1ª relação sexual – _____	IPRS _____
Já foi abusada sexualmente – () Sim () Não	
Mora com parceiro? 1.()Sim 2.()Não	MCP _____
Qual a sorologia anti-HIV do seu parceiro atual? 1.()Positiva 2.()Negativa 3.()Não sabe/Não fez 4.()Sem parceiro	SORP _____
Prática sexual – 1()Oral, 2()Anal, 3()Vaginal, 4() Duas ou mais formas	PS _____
Qual a frequência de sexo vaginal com o parceiro por semana? () <3 () 3-7 () >7	FSV _____
Se fizer sexo oral, qual a frequência por semana? () <3 () 3-7 () >7	FSO _____
Uso de preservativo nas relações – 1.()Oral 2.()Anal 3.()Vaginal 4.()Todas as formas 5.()Vaginal/Anal 6.()Vaginal/Oral 7.()Anal/oral 8.()sem uso de preservativo	UPres _____
História prévia de Infecção Sexualmente Transmissíveis – 1.()Sim 2.()Não 88.()Não sabe/Desconhece	ITG _____
Se Sim, qual tipo – 3.()HPV 4.()Sífilis 5.()Gonorréia 6.()Vaginose 7.()Candidíase 8.()Tricomoníase 9.()Outra – _____ Fez algum exame de detecção para HPV? ()Sim ()Não Teve alguma doença associada ao HPV? ()Sim ()Não Algum dos filhos tem HPV? ()Sim ()Não	ITRT _____
Fez tratamento para alguma infecção sexualmente transmissível? 1.()Sim 2.() Não 88.()Não sabe/Desconhece	TRDST _____
História de IST do Parceiro(a) atual? 1.()Sim 2.()Não 88()Não sabe/Desconhece	HDST _____
Se Sim, qual tipo – 3.() HPV 4.()Sífilis 5.()Gonorréia 6.()Vaginose; 7.()Candidíase 8.()Tricomoníase 9.()Outras – _____	ITRPDST _____ –
Seu parceiro fez tratamento para alguma infecção sexualmente transmissível? 1.() Sim 2.() Não 88.()Não sabe/Decsconhece	TRDSTP _____ –
Utiliza método contraceptivo? 1()Sim 2()Não	MC _____
Sim – ()4.Oral ()5.Injetável ()6.DIU ()7.diafragma ()8.camisinha ()9.Outro – _____	TM _____
Já fez uso de reposição hormonal? ()Sim ()Não Se sim, por quanto tempo?	
DADOS ESPECÍFICOS GESTAÇÃO (se houve gravidez na vida)	
G_____ P_____ A_____.	G __ P __ A __
Tipo de parto – 1.()normal 2.()cirúrgico	TP _____

Aborto – 1.()espontâneo 2.()provocado	AB _____
Intervalo da última gestação (anos) – _____	IUG _____
Última Gestação Planejada – 1.()Sim 2.() Não 3.()Sem filhos	GESP _____
Número de filhos? _____ (0=Nenhum)	NF _____
Todos os filhos são do mesmo pai? ()Sim ()Não	

EXAME FÍSICO	
Peso (kg) –	Pe _____
Altura (cm) –	Alt _____
Pressão Arterial (mmhg) –	Pa _____
Condições gerais da cabeça –	
Boca – 1-Sem alterações; 2- Lesões/úlceras; 3- Verrugas; 4- Gengivite; 5-Outros – _____	BOC _____
Cabeça – 1-sem alterações; 2- lesões/úlceras; 3-alopecia; 4- outros	CAB _____
AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA	
ANAMNESE	
RECEBEU ALGUMA INFORMAÇÃO SOBRE CÂNCER DE BOCA? ()SIM ou ()NÃO Se SIM por quem? ()Rádio ()Dentista ()Médico ()Enfermeiro () Agente de saúde ()Outro – _____	
Quando fez último tratamento odontológico? ()– 6 meses ()+ 6 meses	
Qual o local do último atendimento odontológico? _____	
Faz uso de prótese dentária? ()Sim ()Não Se sim, qual? _____	
TRABALHA EXPOSTO AO SOL? ()SIM ou ()NÃO Se sim, se protege? () Chapéu () Protetor solar () Protetor labial ()Outro – _____	
Usa aparelho ortodôntico?	
Tem alguma alergia?	
Toma algum medicamento?	
Tem algum problema respiratório?	
Tem ou teve algum distúrbio sanguíneo? Anemia? Hemorragia?	
Tem ou teve alguma doença articular?	
Tem ou teve alguma doença cardiovascular? Hipertensão? Infarto?	
Tem diabetes?	

AValiação ODONTOLÓGICA	
EXAME FÍSICO	
	
Envolvimento de linfonodos? 2.() Não; 1.() Sim, cadeia I; 1.() Sim, cadeia II; 1.() Sim, cadeia III; 1.() Sim, cadeia IV	
Obs –	
ALTERAÇÕES INTRAORAIS –	
Forma – 1.() Tumor / 2.() Nódulo / 3.() Pápula / 4.() Placa / 5.() Mancha / 6.() Úlcera / 7.() Erosão / 8.() outro – _____	
Superfície – 1.() Normal / 2.() Verrucosa / 3.() Aveludada / 4.() Ulcerada / 5.() Outro – ____	
Implantação – 1.() Sésil / 2.() Pedunculada / 3.() Submucosa / 4.() Intraóssea	
Cor – 1.() Normal / 2.() Branca / 3.() Vermelha / 4.() Preta / 5.() Combinada – _____ 6.() outro – _____	
Consistência – 1.() Flutuante / 2.() Fibrosa / 3.() Amolecida / 4.() Endurecida / 6.() Outro – _____	
Contornos – 1.() Bem definido / 2.() Mal definido	
Tamanho – _____	Localização – _____
Tempo de evolução – _____ Lesão é destacável? () Sim () Não	
Hipótese Diagnóstica – _____	
Diagnóstico Diferencial – _____	

ODONTOGRAMA –**Obs –**

C	P	O	CPOD

PSR –

1	2	3
6	5	4

0 - Faixa colorida da sonda totalmente visível. Ausência de sangramento à sondagem, cálculo ou margem da restauração defeituosa.
 1 - Faixa colorida totalmente visível. Sextante com sangramento à sondagem, ausência de cálculo ou margem da restauração defeituosa.
 2 - Faixa colorida totalmente visível. Sangramento à sondagem, presença de cálculo e/ou restaurações mal adaptadas.
 3 - Faixa colorida parcialmente visível. Sangramento à sondagem, presença de cálculo, fatores retentores, bolsas rasas de 4 a 5 mm.
 4 - Faixa colorida não visível. Sangramento à sondagem, presença de cálculo, fatores retentores, bolsas profundas de 6 mm ou mais.
 * - Utilizado para indicar mobilidade dentária, envolvimento de furca, recessão gengival e problemas mucogengivais.
 X - Sextante Excluído (menos de 2 dentes)

() COLETA POR SWAB –**Data da coleta –** ____/____/____**Localização –** () Mucosa Jugal direita e esquerda

() Tonsilas direita e esquerda

() Lesão () Outro – _____

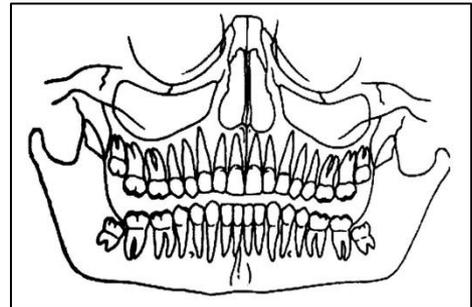
() LESÕES COM NECESSIDADE DE BIÓPSIA –**Data biópsia –**

____/____/____

DESCRIÇÃO CLÍNICA –	
Forma – () Tumor / () Nódulo / () Pápula () Placa / () Macha / () Úlcera / () Erosão (_____) outro – _____	Superfície – () / Normal / () Verrucosa () Aveludada / () Ulcerada / (_____) outro – _____
Implantação – () Sésil / () Pedunculada () Submucosa / () Intraóssea	Cor – () Normal / () Branca / () Vermelha () Preta / () Combinada – _____ () outro – _____
Consistência – () Flutuante / () Fibrosa () Amolecida / () Endurecida (_____) outro – _____	Contornos – () Bem definido / () Mal definido Localização – _____

Tamanho	-	H.D - _____
_____		D.D - _____
Tempo de evolução -		

Obs



RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO -

() **REALIZOU FOTO INTRAORAL** - () **Oclusão frontal**; () **Lesão intraoral**

() **EXAMES IMAGINOLÓGICOS** (*se houver necessidade*) -

Data de execução - / /

Tipo(s) - _____

Interpretação -

APÊNDICE II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidada pelo pesquisador **Luiz Gonzaga Porto Pinheiro** como participante da pesquisa intitulada “**Estudo da Patogênese do Papiloma Vírus Humano (HPV) no Câncer de Mama**”. Você não deve participar **contra a sua vontade**. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

A presente pesquisa pretende investigar o papel de um vírus transmitido sexualmente, o Papiloma Vírus Humano (HPV), no desenvolvimento do Câncer de Mama. Para tal, as participantes que concordarem com a participação na pesquisa realizarão **três consultas** junto à **Especialistas** do Serviço de Diagnóstico em Mastologia (SDM) Prof. Luiz Porto, sediado no Grupo de Educação e Estudos Oncológicos (GEEON), na Rua Papi Júnior, 1511 – Rodolfo Teófilo. A primeira junto a um Mastologista, que realizará a coleta de secreção dos mamilos (seios) com pequenas escovas. A segunda será com um Cirurgião Dentista, que também coletará amostra de secreção (saliva) das bochechas com espátulas, e a terceira com um Médico Ginecologista, que realizará um exame de preventivo, similar ao que é realizado no posto de Saúde. As amostras serão devidamente identificadas e armazenadas para estudo posterior em laboratório.

Os possíveis riscos da pesquisa incluem a eventual descoberta de um Câncer ou de uma infecção por doença sexualmente transmissível (já existente anteriormente e sem qualquer relação causal com a Pesquisa ou seus procedimentos), seja na Mama, no Colo do Útero ou no Boca, uma vez que é próprio da realização de consultas junto a profissionais de saúde e de exames ou testes laboratoriais a confirmação ou o afastamento de doenças. Outro ponto negativo incluirá o desconforto e constrangimento durante as consultas e coletas de exames. Apesar disso, a descoberta (diagnóstico) e a possibilidade de efetuar medidas preventivas e de tratamento, nesse caso, embora possa se associar ao trauma emocional próprio da descoberta de uma doença, pode ser encarada como um benefício do estudo. Além disso, às pacientes que eventualmente tenham diagnosticadas doenças, será oferecida consulta com Psicóloga, algo que já faz parte da rotina do Serviço de Mastologia.

Caso concorde em participar, sua participação será **totalmente voluntária, sem nenhum tipo de remuneração ou pagamento**. Todos os dados da sua participação, bem como resultados de exames ou testes, serão documentados e mantidos confidencialmente, sendo disponíveis apenas para os profissionais envolvidos nesse estudo, que terão acesso apenas quando necessário. Além disso, a aceitação ou não de participar da Pesquisa em nada afetará seu atendimento de rotina (consulta com Mastologista), ofertada pelo SDM e que já aconteceria independentemente de sua participação ou não na Pesquisa. Lembramos também, que, mesmo concordando em participar da pesquisa inicialmente você também poderá abandonar esse estudo **a qualquer momento ou retirar o seu consentimento**, sem que isso resulte em **qualquer penalidade ou perda de seus direitos onde recebe atendimento médico**.

Endereço do responsável pela pesquisa –

Nome – LUIZ GONZAGA PORTO PINHEIRO

Instituição – GRUPO DE EDUCAÇÃO E ESTUDO ONCOLÓGICOS - GEEON

Endereço – RUA PAPI JÚNIOR, 1511 – BAIRRO RODOLFO TEÓFILO, 60441-700

Telefones para contato – (85) 3283-6700

E-mail para contato – geeonagenda@yahoo.com.br

ATENÇÃO – Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone – 3366-8344. (Horário – 08 – 00-12 – 00 horas de segunda a sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado _____, ____ anos, RG _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa.

Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

 Participante da Pesquisa
 LUIZ GONZAGA PORTO PINHEIRO/ Pesquisador
 DANIELLE PORTO PINHEIRO/ Pesquisadora

 Testemunha (se Participante não souber ler)

 Profissional que aplicou o TCLE

Fortaleza, ____/____/____

 Assinatura

 Assinatura

 Assinatura

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**UFC - UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA****Título da Pesquisa** – Estudo da Patogênese do Papiloma Vírus Humano (HPV) no Câncer de Mama**Pesquisador** – Luiz Gonzaga Porto Pinheiro **Área Temática** –**Versão** – 1 CAAE – 79596717.5.0000.5054**Instituição Proponente** – Departamento de Cirurgia**Patrocinador Principal** – Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer** – 2.396.348**Apresentação do Projeto** –

Tipo de Estudo – Estudo Caso-Controle Duração do Estudo – 24 meses. Critérios de Inclusão Serão convidadas a participar do estudo mulheres na faixa etária de 30 a 50 anos. Os participantes preencherão um questionário dos dados demográficos, clínicos (incluindo ginecológicos), laboratoriais e comportamentais. Rotinas Diagnósticas nas Pacientes Portadoras de Câncer de Mama (Grupo Caso) Exame ginecológico, exame odontológico, exame clínico das mamas. Realização de mamografia, USG mamária e abdominal, radiografia panorâmica odontológica, cintilografia óssea e radiografia de tórax quando necessárias. Estudo anatomopatológico da lesão mamária com pesquisa de DNA-HPV em amostra e estudo imunohistoquímico (genes RE, RP, Cerb-2, P53 e P16). Será ainda obtido material de esfregaço de papila e, se presença de lesões papilares, poderá ser realizado ainda coleta de material da papila para histopatológico. Rotinas Diagnósticas nas Pacientes com Mamas Normais (Grupo Controle) Exame ginecológico, exame odontológico com execução de radiografia panorâmica e exame clínico das mamas. Mamografia para todas as pacientes e ultrassonografia mamária em casos selecionados. Será obtido esfregaço de papila para pesquisa de DNA-HPV em amostra. Coleta das amostras dos grupos Caso e coletadas no mínimo seis (06) amostras clínicas das pacientes do grupo caso, dos seguintes locais – 02 amostras de cavidade oral; 01 amostra da lesão tumoral; 01 amostra de escovado de papila; 02 amostras ginecológicas. Amostras extras poderão ser coletadas à dependência de lesões orais identificadas

Endereço – Rua Cel. Nunes de Melo, 1000**Bairro** – Rodolfo Teófilo **CEP** – 60.430-275**UF** – CE **Município** – FORTALEZA**Telefone** – (85)3366-8344 **E-mail** – comepe@ufc.br



UFC - UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ /

Continuação do Parecer – 2.396.348

ao exame clínico, lesões cervicais identificadas à colposcopia ou lesões papilares suspeitas que exijam histopatológico. Do grupo controle (pacientes com mamas normais), serão coletadas no mínimo cinco (05) amostras dos seguintes locais – 02 amostras em cavidade oral; 02 amostras ginecológicas; 01 amostra de escovado de papila. Amostras extras poderão ser coletadas à dependência de lesões orais identificadas ao exame clínico ou lesões cervicais identificadas à colposcopia (ou lesões papilares suspeitas que exijam histopatológico). Extração do DNA genômico e Detecção de HPV por PCR. O DNA de HPV será extraído das amostras de raspado da mucosa e/ou biopsia da lesão cavidade oral, sendo utilizado o DNeasyBlood&Tissue Kit (Qiagen). O DNA obtido será quantificado em espectrofotômetro Nanodrop e depois mantido a -20°C até o momento da PCR. A detecção do HPV será realizada por meio da técnica de nested PCR multiplex descrita por Sotlar *et al.* (2004), utilizando um conjunto de iniciadores que amplificam a região de consenso E6/E7 do HPV. Para isso, as amostras serão analisadas quanto à qualidade do DNA utilizando o padrão de amplificação do gene de proteína beta-globina por meio da técnica de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR Multiplex). A sequência de 268pb será amplificada com iniciadores PC04 e GH20 (Saiki *et al.* 1986). Os produtos serão separados em gel de agarose a 2% pela técnica de eletroforese.

Critério de Inclusão –

Pacientes do sexo feminino na faixa etária de 30 a 50 anos.

Critério de Exclusão –

Serão excluídas do estudo as pacientes que se negaram a responder o questionário, previamente vacinadas contra o HPV e que tenham realizado tratamento prévio do câncer de mama (cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia), câncer oral ou cabeça e pescoço (cirurgia e/ou radioterapia) ou câncer de colo de útero (cirurgia e/ou radioterapia).

Objetivo da Pesquisa –

Objetivo Primário – Investigar a participação do Papiloma Vírus Humano (HPV) na patogênese do Câncer de Mama em pacientes diagnosticadas no Grupo de Educação e Estudos Oncológicos (GEEON), buscando elucidar a provável via de contaminação da Mama.

Objetivo Secundário – 1. Relacionar os dados demográficos, clínicos, laboratórios e comportamentais com a frequência e os tipos de HPV nos grupos estudados; 2. Caracterizar e comparar por técnicas de genotipagem (técnica de PCR multiplex) as cepas de

Endereço – Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro – Rodolfo Teófilo **CEP –** 60.430-275

UF – CE **Município –** FORTALEZA

Telefone – (85)3366-8344 **E-mail –** comepe@ufc.br



UFC - UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ /

Continuação do Parecer – 2.396.348

HPV presentes nas amostras (oral, genital e de mama) de pacientes com e sem câncer de mama;
3. Estudar a correlação entre o HPV identificado na Mama e o HPV presente em cavidades orais e na genitália feminina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios –

Riscos –

Risco psicológico em caso de possível diagnóstico de cânceres de mama e do colo uterino, de descoberta de lesões por HPV ou de genotipagem de cepas malignas do HPV. Nesses casos, pacientes serão encaminhadas ao Serviço de Psicologia existente na instituição.

Benefícios –

As atuais evidências entre a infecção pelo vírus do HPV e a fisiopatologia do câncer de mama levantam ainda questões de extrema importância para a Saúde Pública. O estudo da presença do HPV no tecido mamário e a sua correlação com as cepas de HPV detectadas em outras regiões anatômicas, como cavidade oral e genitália, é de extremo valor por permitir o entendimento da provável via de contaminação da papila mamária. A semelhança do que já é feito nas neoplasias de colo uterino este estudo poderá abrir novas perspectivas quanto à identificação de lesões mamárias induzidas pelo HPV, permitindo desenvolvimento de modelos de prevenção primária. Ressalta-se que os atuais modelos de prevenção primária de cânceres, em sua maioria, tiveram grande importância em redução de morbimortalidade específica, tempo perdido de vida e gastos públicos relacionados à assistência. Diante do exposto, fica patente a carência de melhores estudos sobre a história natural do câncer de mama e sua correlação com o HPV; a determinação da via de transmissão do HPV para as Mamas, que possibilite desenvolver técnicas para prevenção do câncer de mama relacionado a este vírus.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa –

A pesquisa é relevante e atende às normas nacionais e internacionais relativas à pesquisa com seres humanos, em especial a 466/12 do CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória –

Os termos foram devidamente apresentados.

Recomendações –

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações –

Aprovado, s.m.j desse C.E.P.

Endereço – Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro – Rodolfo Teófilo **CEP** – 60.430-275

UF – CE **Município** – FORTALEZA

Telefone – (85)3366-8344 **E-mail** – comepe@ufc.br



UFC - UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ /

Continuação do Parecer – 2.396.348

Considerações Finais a critério do CEP –

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados –

Tipo Documento

Informações Básicas do Projeto Declaração de Pesquisadores Folha de Rosto

Projeto Detalhado / Brochura Investigador Outros

Orçamento

Declaração de Instituição e Infraestrutura Cronograma

Situação do Parecer –

Aprovado

Arquivo

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_934792.pdf

DECLARACAO_PESQUISADORES_MODELO_ASSINADO.pdf

FOLHA_DE_ROSTO.pdf

PROJETO.pdf

CARTA_APRECIACAO.PDF

ORCAMENTO_MODELO_ASSINADO.pdf AUTORIZACAO_INSTITUCIONAL.PDF

CRONOGRAMA_MODELO_ASSINADO .pdf

Postagem

27/10/2017 17 – 32 – 16 27/10/2017 17 – 31 – 59 23/10/2017 19 – 29 – 48

23/10/2017 19 – 27 – 55

23/10/2017 18 – 48 – 15 23/10/2017 18 – 47 – 36 23/10/2017 18 – 47 – 17

23/10/2017 18 – 47 – 00

Autor

Luiz Gonzaga Porto Pinheiro

Situação

Aceito

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/10/2017 19 – 28 – 55	Luiz Gonzaga Porto Pinheiro	Aceito
--	----------	-------------------------------	-----------------------------	--------

Necessita Apreciação da CONEP –

Não

FORTALEZA, 23 de Novembro de 2017

Assinado por –

FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA (Coordenador)

Endereço – Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro – Rodolfo Teófilo **CEP –** 60.430-275

UF – CE **Município –** FORTALEZA

Telefone – (85)3366-8344 **E-mail –** comepe@ufc.br

ANEXO B – COMPROVAÇÃO DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO**Manuscript submitted to Case Reports in Medicine**

Dear Dr. Pinheiro,

Congratulations, the manuscript titled "HPV infection and the link between male penile and partner's breast cancer: a case report" has been successfully submitted to Case Reports in Medicine.

We will confirm this submission with all authors of the manuscript, but you will be the primary recipient of communications from the journal. As submitting author, you will be responsible for responding to editorial queries and making updates to the manuscript.

In order to view the status of the manuscript, please visit the manuscript details page.

Thank you for submitting your work to Case Reports in Medicine.