



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

ULLY SANTOS AGUIAR

**O USO DE DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS PARA FUMAR FAVORECE A
PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR HPV NA CAVIDADE ORAL? – REVISÃO
INTEGRATIVA**

ARACAJU

2023

ULLY SANTOS AGUIAR

**O USO DE DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS PARA FUMAR FAVORECE A
PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR HPV NA CAVIDADE ORAL? – REVISÃO
INTEGRATIVA**

Monografia apresentada ao Departamento de Odontologia como requisito parcial à conclusão do curso de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do grau de cirurgiã-dentista.

Orientadora: Prof^ª Dra. Melka Coêlho Sá

ARACAJU

2023

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Gilmar e Edileuza.

Dedico!

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a Deus, por prover nas dificuldades, guiar nos desafios e cuidar das adversidades.

Aos meus pais, que batalharam e se dedicaram de maneira enobrecedora durante todos esses anos, para realizar esse sonho que é nosso. A toda minha família, em especial minha avó Eremita que sempre me ajudou e nunca me tirou de suas orações.

A todos os amigos que a Odontologia me trouxe, em especial a minha querida turma, a qual foi o acalento e suporte para tornar a jornada mais leve e feliz. A Stephany, por todo apoio e incentivo.

Aos meus professores, por todo ensinamento, por construir a base da profissão que honrarei. De forma especial a Professora Melka, que me orientou pacientemente para conclusão dessa linda jornada. Ao querido professor José Mirabeau, pelo cuidado e preocupação de nos fazer capazes de enfrentar o mundo profissional, não só de forma competitiva, mas humana.

A todos os funcionários do departamento de odontologia, que se fizeram presentes no dia a dia, tornando tudo possível. Em especial a querida Vandeleide, por seu exímio trabalho e amizade.

A todos que passaram deixando suas marcas e ensinamentos para a vida, meu muito obrigada.

EPÍGRAFE

*“É no problema da educação que assenta o grande
segredo do aperfeiçoamento da humanidade.”*

(Immanuel Kant)

RESUMO

O HPV (*Human Papiloma Virus* - HPV), possui a via sexual como principal via de contágio e são classificados como de alto risco e baixo risco, podendo se apresentar de forma subclínica e clínica. A prevalência do HPV resultando em expressão clínica desse vírus, depende da deficiência do sistema imunológico do hospedeiro. Sabe-se que hábitos como tabagismo, podem comprometer o sistema imune e promover um ambiente favorável para expressão e replicação de microrganismos, como o HPV. Os dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como e-cigs, têm se tornado cada vez mais usados, principalmente entre os jovens, e assim como os cigarros convencionais, os e-cigs também podem comprometer o sistema imune e inibir respostas naturais do corpo. O objetivo deste trabalho é sintetizar o conhecimento sobre os efeitos do uso de e-cigs e analisar se há influência na prevalência do HPV no microambiente oral. O caminho metodológico percorrido foi a pesquisa bibliográfica integrativa nas bases de dados LILACS, SciELO e PubMed, que ocorreu entre os meses de outubro de 2022 e fevereiro de 2023, com os descritores: “HPV”, “cavidade oral”, “cigarros eletrônicos”, “papilomavírus humano”, “vaporizadores”, “sistema eletrônico de entrega de nicotina”, “*oral cavity*”, “*electronics cigarettes*”, “*human papilomavirus*”, “*vaporizers*”, “*electronic nicotine delivery system*”. Os e-cigs podem regular negativamente elementos chave para o funcionamento correto do sistema imunológico e com isso criar um ambiente favorável para a permanência e replicação do HPV na cavidade oral.

Palavras-chave: HPV. vape. cigarros eletrônicos. vaporizadores.

ABSTRACT

HPV (Human Papilloma Virus - HPV), has the sexual route as the main route of contagion and are classified as high risk and low risk, and may present in a subclinical and clinical way. The prevalence of HPV resulting in clinical expression of this virus depends on the deficiency of the host's immune system. It is known that habits such as smoking can compromise the immune system and promote a favorable environment for the expression and replication of microorganisms such as HPV. Electronic smoking devices, known as e-cigs, have become increasingly used, especially among young people, and like conventional cigarettes, e-cigs can also compromise the immune system and inhibit the body's natural responses. The objective of this work is to synthesize knowledge about the effects of using e-cigs and to analyze whether there is an influence on the prevalence of HPV in the oral microenvironment. The methodological path followed was the integrative bibliographical research in the LILACS, SciELO and PubMed databases, which took place between October 2022 and February 2023, with the descriptors: "HPV", "oral cavity", "electronic cigarettes"., "human papillomavirus", "vaporizers", "electronic nicotine delivery system", "oral cavity", "electronic cigarettes", "human papillomavirus", "vaporizers", "electronic nicotine delivery system". E-cigs can negatively regulate key elements for the correct functioning of the immune system and thereby create a favorable environment for the permanence and replication of HPV in the oral cavity.

Keywords: HPV. vape. electronic cigarettes. vaporizers.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos.	19
Figura 2 – Representação dos eventos imunológicos que reconhecem a infecção por HPV.	25
Figura 3 – Representação da ação do cigarro eletrônico nas respostas imunológicas.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Síntese dos estudos revisados e incluídos na revisão integrativa.	20
Tabela 2 – Métodos e principais resultados dos estudos.	21

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HNC	<i>Head and Neck Cancers</i>
HPV	<i>Human Papiloma Virus</i>
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PMC	PubMed Central
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
UCSD	<i>University of California San Diego</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Letra grega alpha
β	Letra grega beta
γ	Letra grega gamma
λ	Letra grega lambda
nm	Nanômetro
\pm	Mais ou menos
$\mu\text{g/mL}$	Micrograma por mililitro
\geq	Maior ou igual

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVO GERAL	14
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	14
3 MATERIAIS E MÉTODOS	15
4 RESULTADOS	16
5 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus da família *Papillomaviridae* e contém genoma relativamente pequeno, com aproximadamente 7000 a 8000 pares de base, envolvido por um capsídeo icosaédrico não envelopado de 55 nm de diâmetro e tem uma biologia altamente complexa e diversificada (VILLIERS, 2004).

O HPV é altamente transmissível e a principal fonte de transmissão desse vírus é a relação sexual, existindo um risco de 15% a 25% de chances de contágio a cada nova parceria sexual. A prevalência da infecção é maior entre as mulheres com menos de 30 anos de idade e a chance de novas infecções vão diminuindo com a idade, porém entre os homens as chances de infecção se mantêm altas durante toda vida. Estima-se que a maioria das pessoas sexualmente ativas serão infectadas em algum momento da vida (CARVALHO, 2021).

O HPV apresenta tropismo por células basais do epitélio escamoso estratificado da pele e mucosas (VAN DOORSLAER, 2012). Fômites, dedos, boca, contato com a pele de forma não sexual, autoinoculação, transmissão vertical de mãe para filho, são outras formas de transmissão do HPV (PETCA et al 2020). Microtraumas presentes na pele e mucosa facilitam a entrada do vírus pois expõem os queratinócitos da camada basal (MAGALHÃES, 2021).

Indivíduos HIV-positivos têm risco duas vezes maior de serem afetados pelo HPV em relação aos HIV-negativos, por conta da menor contagem de células TCD4 e maior quantidade de parceiros sexuais ao longo da vida. Além disso, o envelhecimento de pacientes infectados pelo HIV e a interação direta entre esses dois vírus, são fatores que aumentam os riscos de expressão do HPV (SYRJÄNEN, 2018).

Após o indivíduo ser infectado pelo HPV, o vírus pode ficar em estado latente, se apresentar em estado subclínico, onde as alterações celulares são detectadas apenas por exames e por biologia molecular, ou em estado clínico, quando as lesões podem ser visíveis e apresentar graus de expressão e comprometimento do organismo dependente de cada hospedeiro (BOTTALICO, 2011).

O exame de escolha para detectar o vírus do HPV é uma técnica de biologia molecular, conhecida como reação em cadeia de polimerase (PCR), que utiliza amostras de tecidos e esfregaços e pode identificar vírus em níveis muito baixos e muitos tipos de HPV, principalmente em casos de infecção latente. O PCR é padrão ouro para identificação do HPV pelo fato de apresentar alta sensibilidade (90-100%), especificidade (92,8 a 100%) e velocidade de análise (MENÊSES, 2019).

Segundo Aguayo (2020) o tabagismo é considerado um dos principais fatores de risco para o aumento da suscetibilidade à infecção e à expressão do HPV.

Para minimizar os efeitos causados pelos cigarros, os cigarros eletrônicos foram inicialmente pensados para substituir o uso do cigarro comum para pessoas com o desejo de parar de fumar e reduzir danos causados pelos cigarros convencionais (HARRELL, 2019). No entanto, essa finalidade é controversa, pois as estratégias de marketing usadas para vender esses produtos afetam a percepção, principalmente dos jovens, e podem induzir a iniciação ao tabagismo também (KIM et al, 2017).

Nesse contexto, o trabalho buscou considerar o uso de novos dispositivos para fumar, conhecidos como cigarros eletrônicos ou e-cigs, como um fator facilitador à prevalência do HPV no microambiente oral.

2 OBJETIVO GERAL

Considerar a ação do uso de dispositivos eletrônicos para fumar na ocorrência de infecção e prevalência do HPV na cavidade oral.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar fatores sistêmicos e sociais que favorecem a infecção do HPV oral;
- Identificar alterações biológicas do microambiente oral associadas ao uso dos e-cigs;
- Sintetizar o conhecimento sobre o hábito da vaporização e a prevalência da infecção por HPV e sua expressão clínica na cavidade oral.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que utiliza a metodologia proposta por Pompeo; Rossi; Galvão (2009) e Mendes; Silveira; Galvão (2008) visando tratar da possível relação dos e-cigs com a prevalência do HPV na cavidade oral. Foram seguidas as seis etapas para realização da revisão integrativa: identificação do tema e questão norteadora, critérios para inclusão e exclusão dos estudos, categorização dos estudos, avaliação dos estudos, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento.

A pergunta norteadora foi: “O uso de vaporizadores ou cigarros eletrônicos têm influência na infecção e prevalência do HPV na cavidade bucal? e de que forma o uso desses dispositivos podem contribuir para o favorecimento do HPV no microambiente oral?.”

Os estudos foram selecionados por meio de busca eletrônica nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed Central (PMC). Os descritores utilizados para guiar a busca foram: “HPV”, “cavidade oral”, “cigarros eletrônicos”, “papilomavírus humano”, “vaporizadores”, “sistema eletrônico de entrega de nicotina”, “*oral cavity*”, “*electronics cigarettes*”, “*human papilomavirus*”, “*vaporizers*”, “*electronic nicotine delivery system*”. Os descritores foram inseridos na plataforma de maneira cruzada, adotando o operador booleano “AND” e “OR”.

Foram considerados critérios de inclusão: Estudos observacionais e experimentais (transversais, caso-controle, coorte e ensaios clínicos) publicados a partir de 2018 até 2023, nos idiomas português e inglês. Foram excluídos do estudo: Artigos de revisão de literatura e trabalhos incompletos.

Não houve financiamento para esta revisão.

4 RESULTADOS

Este trabalho está escrito em forma de artigo científico seguindo as normas da Revista Ciência e Saúde Coletiva.

O USO DE DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS PARA FUMAR FAVORECE A PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR HPV NA CAVIDADE ORAL? – REVISÃO INTEGRATIVA

DOES THE USE OF ELECTRONIC DEVICES FOR SMOKING FAVOR THE PREVALENCE OF HPV INFECTION IN THE ORAL CAVITY? – INTEGRATIVE REVIEW

Resumo

Objetivo: Conhecer os efeitos dos e-cigs na cavidade oral e o possível favorecimento a infecção por HPV e sua prevalência no microambiente oral. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura, com artigos publicados a partir de 2018 até 2023, disponíveis eletronicamente na íntegra nos idiomas português e inglês que apresentaram especificidade com o tema. Buscados nas bases de dados SCIELO, LILACS e PubMed, com os descritores: “HPV”, “cavidade oral”, “cigarros eletrônicos”, “papilomavírus humano”, “vaporizadores”, “sistema eletrônico de entrega de nicotina”, “*oral cavity*”, “*electronics cigarettes*”, “*human papillomavirus*”, “*vaporizers*”, “*electronic nicotine delivery system*” com operador booleano “AND” e “OR”. **Resultados:** 9 artigos foram selecionados mostrando a relação do HPV, e-cigs e alteração da imunidade na cavidade oral, fatores que contribuem para a prevalência do HPV na boca. **Considerações finais:** A permanência do HPV na cavidade oral depende da deficiência do sistema imunológico e das defesas naturais do hospedeiro. Os vapores dos e-cigs podem regular elementos importantes para resposta imune no microambiente oral e causar a inibição de interleucinas como IL1 β , IL6, IL-2, IL-12, IL-18, IL-21, aumento dos níveis de lactoferrina e diminuição de lisozima, inibição da via CCR5 e aumento de COX 2.

Palavras-chave: HPV. vapes. vaporizadores.

Introdução

Existem 3 gêneros principais de HPV, o *Alphapapillomavirus* (α -HPV), predominantemente isolado na mucosa cervical e oral, *Betapapillomavirus* (β -HPV) e *Gammapapillomavirus* (γ -HPV), isolados na pele. Em alguns estudos notou-se um grande espectro de β -HPV e γ -HPV na boca, indicando um tropismo desses vírus pelos tecidos (BOTTALICO, 2011).

Foram relatados na literatura mais de 200 tipos de HPV. Os subtipos de HPV mais comuns na boca são os tipos 6, 11, 16 do gênero *Alphapapillomavirus* (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

Os α -HPV são classificados como oncogênicos genitais de alto risco, como o HPV-16, muito comum na mucosa oral e orofaríngea, e podem causar lesões intraepiteliais escamosas. Os HPVs de mucosa de baixo risco, como HPV-6 e HPV-11, podem causar papiloma ou condiloma benigno (DOORSLAER, 2012).

O ciclo de vida do HPV acontece no processo de diferenciação das células basais, após infectar o hospedeiro a partir de micro abrasões e feridas. O vírus penetra nas células no processo de endocitose e é transportado até o núcleo envolvido por uma vesícula de membrana estimulada pela proteína L2. A entrada do vírus no núcleo celular ocorre no momento da quebra da membrana nuclear, que acontece no processo de mitose. A partir daí o HPV começa a fase de replicação, seguida das fases de manutenção do vírus e amplificação do número de cópias a fim de gerar genomas para vírions descendentes (FERA, 2021).

A progressão da fase de incubação para a de expressão ativa do HPV, depende de três fatores: da permissividade celular, do tipo do vírus e do estado imune do hospedeiro (FERRARO, 2011).

A OMS classificou um tipo de displasia epitelial oral associada ao HPV que difere das displasias convencionais e está geralmente associada aos subtipos de alto risco como o HPV 16 e se apresenta em ampla faixa etária com pico na sexta década, tendo predileção pelo sexo masculino (MULLER; TILAKARATNE, 2022).

A displasia epitelial é uma alteração que indica um risco de transformação maligna, porém, isso pode nunca acontecer. A displasia associada ao HPV tem a apoptose celular como uma forte característica, mas não é comum na cavidade oral, é ocasionalmente encontrada como um achado incidental na mucosa oral removida por outros motivos. A ocorrência de HPV em lesões displásicas do epitélio oral é comum em fumantes, em pessoas com alto consumo de álcool e imunossuprimidos (ODELL et al 2021).

Imunossupressão, incluindo HIV e mudanças temporárias na imunidade, são considerados de risco para a infecção por HPV (MAGALHÃES, 2021). Grande parte das infecções causadas pelo HPV são transitórias e eliminadas pelo sistema imunológico sem causar lesões. As infecções ficam indetectáveis por 2 anos em mais de 90% dos indivíduos infectados (SICHERO; PICCONI; VILLA, 2020).

A microbiota comensal da mucosa oral é importante para estimular a atividade do sistema imunológico, fornecendo baixa dosagem de estimulação patogênica. Alguns fatores, como fumar, podem alterar a microbiota da mucosa oral e comprometer elementos que regulam a estimulação imunológica contra fungos, vírus e bactérias. Os cigarros podem inibir a fagocitose de macrófagos e neutrófilos (MIN; YANG; HU; HUANG, 2023).

O tabagismo é considerado um dos principais fatores de risco para o aumento da suscetibilidade à infecção e expressão do HPV, porque agentes químicos presentes na fumaça do tabaco promovem a expressão das oncoproteínas E6 e E7, afeta as respostas imune inata e adaptativa contra o HPV e promove danos ao DNA resultando também em um aumento do papel oncogênico do HPV (AGUAYO, 2020).

Os e-cigs ganharam popularidade em 2004 (SCHOENBORN, 2017), e se apresentam como um dispositivo que aquece um líquido em seu interior gerando um vapor inalável, contendo quantidades variadas de nicotina, propilenoglicol, glicerina, aromatizantes e em alguns casos metais pesados (PINTO et al 2020).

O uso de sistemas eletrônicos de oferta de nicotina vem aumentando principalmente entre os jovens. Entre 2016 e 2020 a prevalência do uso desses dispositivos entre crianças e adolescentes de 8 a 20 anos de 69 países foi de 17,2% para os que usaram em algum momento da vida, 7,8% para uso atual, 0,8% uso diário e 7,5% para uso ocasional (YOONG et al 2021).

Apesar de existirem muitos estudos sobre HPV ao longo do tempo, o conhecimento sobre o uso de e-cigs e suas consequências à saúde é uma problemática relativamente nova nos âmbitos sociais e da ciência. Nesse contexto, o trabalho relaciona esses dois temas e traz características da ação dos e-cigs no microambiente oral que proporcionam a prevalência e consequente expressão do HPV na cavidade oral, ratificando a importância do assunto para enriquecer o conteúdo na comunidade científica e consequentemente informar a população geral, proporcionando conhecimento sobre o uso de produtos presentes no mercado, que alimentam hábitos ou vícios em cigarros, que apesar de parecerem inofensivos podem apresentar consequências à saúde.

Metodologia

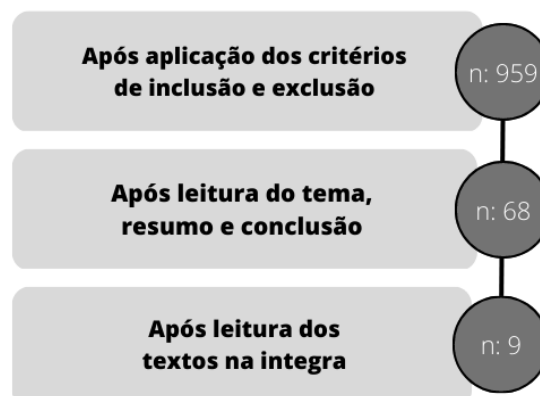
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, buscando a possível relação do uso de e-cigs com a prevalência do HPV na cavidade oral. A seleção dos trabalhos científicos foi feita nas seguintes bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *PubMed Central* (PMC). Os descritores utilizados para guiar a busca foram: “HPV”, “cavidade oral”, “cigarros eletrônicos”, “papilomavírus humano”, “vaporizadores”, “sistema eletrônico de entrega de nicotina”, “oral cavity”, “electronics cigarettes”, “human papilomavirus”, “vaporizers”, “electronic nicotine delivery system”. Os descritores foram inseridos na plataforma de maneira cruzada, adotando o operador booleano “AND” e “OR”.

A busca pelos artigos realizou-se entre outubro de 2022 e fevereiro de 2023. Os critérios de inclusão das publicações buscadas foram artigos originais publicados a partir de 2018 até 2023, disponíveis eletronicamente na íntegra nos idiomas português e inglês que apresentaram especificidade com o tema. Foram excluídos trabalhos fora do período estipulado, artigos incompletos, que não estivessem no idioma inglês e português e que não apresentavam a especificidade com a temática estabelecida no trabalho.

Resultados e discussão

Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram encontrados 959 artigos, dos quais 68 foram pré-selecionados após a leitura do tema, resumo e conclusão. 9 artigos foram selecionados após conclusão da leitura na íntegra e farão parte desta revisão (Figura 1). A Tabela 1 apresenta os artigos selecionados, segundo título, autores, objetivo, periódico e ano de publicação. Os métodos e principais resultados são apresentados na Tabela 2.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos.



Fonte: Autora, 2023.

Tabela 1 – Síntese dos estudos revisados e incluídos na revisão integrativa.

N	Autor	Título	Objetivos	Periódico
1	CASTRO-MUÑOZ, LJ, et al., 2019	A Proteína E1 do papilomavírus humano (HPV) regula a expressão de genes celulares envolvidos na resposta imune.	Determinar o efeito da proteína E1 do HPV na regulação de perfis de expressão gênica celular avaliados por meio de RNA-seq.	<i>Scientific Reports</i>
2	EVANS, MR et al., 2019	O papilomavírus humano 16 E2 regula a expressão gênica de queratinócitos relevante para o câncer e o ciclo de vida viral.	Apresentar a análise dos dados do <i>The Cancer Genome Atlas</i> (TCGA) para cânceres de cabeça e pescoço (HNC) positivos e negativos para HPV16, sugerindo que o E2 desempenha um papel na regulação do genoma do hospedeiro em cânceres.	<i>Journal Of Virology</i>
3	SCOTT, ML, et al., 2020	Papilomavírus Humano 16 E5 Inibe a Sinalização do Interferon e Apoia a Manutenção Viral Epissômica.	Descobrir função desconhecida da oncoproteína HPV16 E5 na supressão das respostas do interferon (IFN).	<i>Journal Of Virology</i>
4	COSTA, FAM et al., 2019	Perfil Th1-Th2 nas respostas imunes ao Papilomavírus Humano (HPV) in vitro em homens da cidade de São Paulo, Brasil.	Avaliar a resposta imune específica ao HPV in vitro em homens com e sem lesões causadas pelo HPV.	DST - Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis
5	CÁTALA-VAL ENTÍN, AR et al., 2022	Os aerossóis de cigarro eletrônico promovem a colonização oral de <i>S. aureus</i> , retardando uma resposta imune e eliminando bactérias.	Sugerir que os <i>e-cigs</i> promovem a colonização por <i>S. aureus</i> e modulam a resposta inflamatória oral, possivelmente promovendo periodontite oral e pré-neoplasia.	<i>Cells</i>
6	RAMENZONI, LL et al., 2022	Efeitos citotóxicos e inflamatórios dos cigarros eletrônicos e tradicionais nas células da gengiva oral usando um novo instrumento automatizado para fumar: um estudo <i>in vitro</i> .	Comparar a segurança e a citotoxicidade de aerossóis líquidos de <i>e-cig</i> versus fumaça de cigarro tradicional (t-cig) em células orais epiteliais humanas.	<i>Toxics</i>
7	TOMMASI, S et al., 2021	Um novo papel para vaping na desregulação do gene mitocondrial e inflamação fundamental	Analisar todo o transcriptoma em leucócitos de vapers adultos saudáveis com e sem histórico de tabagismo, fumantes e	<i>Scientific Reports</i>

		para o desenvolvimento de doenças.	controle, para avaliar a desregulação dos genes da resposta imune em vapers e fumantes.	
8	CICHOŃSKA, D et al.; 2019	Influência de Cigarros Eletrônicos em Propriedades Antibacterianas Seleccionadas da Saliva.	Estimar as mudanças nas propriedades físico-químicas seleccionadas da saliva coletada de usuários de cigarros eletrônicos.	<i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i>
9	CHOPYK, J et al., 2021	Diferenças de composição no microbioma oral de usuários de cigarro eletrônico.	Fazer uma análise comparativa dos perfis da comunidade microbiana de usuários de cigarros eletrônicos e controles saudáveis e determinar se a exposição ao aerossol do cigarro eletrônico induz alterações persistentes no microbioma oral.	<i>Frontiers in Microbiology</i>

Fonte: Autora, 2023.

Tabela 2 – Métodos e principais resultados dos estudos.

N	Métodos	Principais resultados
1	Estudo <i>in vitro</i> com linhagem celular de queratinócitos HaCat mantidas em meio de <i>Eagle</i> .	Proteínas E1 HPV induzem mudanças na expressão gênica celular; Regula a expressão de genes envolvidos em processos de proliferação, migração e metástase associados à carcinogênese; Modula a expressão de genes associados à resposta imune antiviral; Evita a expressão de IFN β 1, IFN λ 1.
2	Estudo <i>in vitro</i> com queratinócitos orais normais; Infecção dessas células com lentivírus expressando HPV16 E2; células transfectadas que sobreviveram a seleção foram colhidas por tripsinização; A expressão de E2 foi confirmada por qRT-PCR e <i>Western blotting</i> .	E2 regula a transcrição do genoma hospedeiro; regulação por E2 é importante para o ciclo de vida do HPV; a regulação do gene hospedeiro por E2 em queratinócitos têm relevância direta em cânceres de HPV16.
3	Estudo <i>in vitro</i> ; Cultura de Queratinócitos humanos de prepúcio neonatal e transfecção para criação dessas células contendo genomas de HPV16; extração do RNA e realização do PCR.	E5 suprime a sinalização de TGF- β e impede a indução da transcrição de IFN κ .
4	Estudo <i>in vitro</i> ; Seleção de pacientes HIV positivo com lesões por HPV, pacientes soronegativos para HIV-1 com lesões por HPV, pacientes soropositivos para HIV-1, mas sem infecção por HPV e indivíduos saudáveis. Coleta de sangue; Isolamento de células	O grupo coinfecção HIV+/HPV+ apresentou resposta de citocinas Th2, que se caracterizou pela alta produção de IL-6 e IL-10 e baixa produção de citocinas Th1; Níveis mais elevados de IFN- γ e IL-2 foram produzidos nas células tratadas com vacina em

	mononucleares do sangue periférico e estimulação com vacina; Análise de expressão de citocinas.	comparação com as células tratadas com proteína E7.
5	Estudo <i>in vitro</i> , cultivo de células epiteliais orais e esofágicas humanas; Cultura de cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> ; Cigarros eletrônicos vaporizados em câmaras.	O vapor dos cigarros eletrônicos induz quebra de DNA de células do epitélio oral, diminuição da proliferação e viabilidade celular; Resposta imune atenuada; Induz uma resposta inflamatória e sinalização mediada por COX2; Aumentam capacidade de colonização das bactérias.
6	Estudo <i>in vitro</i> ; cultivo de células epiteliais gengivais orais humanas; Exposição das células a vapor e fumaça em câmaras de máquina de fumar automatizada.	Aerossóis de e-cigs levam a morfologia apoptótica de células epiteliais gengivais orais humanas; Aumento na toxicidade e regulação positiva de genes de interleucinas inflamatórias.
7	Estudo <i>in vivo</i> ; Seleção dos voluntários; Amostragem e processamento do sangue periférico; Análise do RNA; PCR e ELISA.	Desregulação de genes funcionalmente importantes e vias moleculares em vapors; E-cigs afetam imunidade inata e a resposta inflamatória; E afeta a resposta à infecção bacteriana.
8	Estudo <i>in vivo</i> ; seleção dos participantes; Entrevista; Coleta de saliva; Análise de concentração de IgA, lactoferrina e lisozima pela tecnologia ELISA.	Alteração da propriedade antibacteriana na saliva dos usuários de cigarros eletrônicos; Níveis elevados de lactoferrina na saliva; Níveis diminuídos de lisozima na saliva; Alteração do ecossistema oral.
9	Estudo <i>in vivo</i> ; Seleção de participantes; Coleta de saliva; Raspagem da mucosa bucal e nasal com swab; Extração de DNA celular.	Disbiose das comunidades microbianas comensais orais causada pelo cigarro eletrônico. Diversidade alfa maior em usuários de e-cigs; Maior abundância de <i>Veillonella</i> e <i>Haemophilus</i> .

Fonte: Autora, 2023.

Resposta imune e prevalência do HPV

Em uma análise de sequência de RNA a partir de células HaCat, Castro-Muñoz (2019) verificou que as proteínas E1 do HPV 11, 16 e 18, podem regular a expressão gênica celular, principalmente de genes importantes para defesa do hospedeiro. Os genes regulados negativamente por E1 foram *CCL5*, *RSAD2*, *IFNβ1* e *IFNλ1*. A regulação negativa de *IFNβ1* e *IFNλ1*, elementos importantes na resposta imune antiviral, favorece a permanência do vírus.

A partir da cultura de queratinócitos primários do prepúcio humano, contendo genoma de HPV16, Scott (2020) descobriu que a proteína E5 do HPV16 suprime a resposta do *IFN-κ* dos queratinócitos e inibe a expressão de estimuladores de interferon orientada por *IFN-κ*.

A análise do transcriptoma celular de queratinócitos orais normais, feita por Evans (2019), constatou que a proteína E2, E6 e E7 do HPV 16 reprime a expressão de genes imunes inatos ISGF3 e IFN- κ , importantes elementos antivirais, alterando o ciclo de vida viral e facilitando o processo de replicação e permanência do vírus.

Costa *et al* (2019) em estudo *in vivo*, a partir do isolamento de células mononucleares do sangue periférico e estímulo com antígenos da proteína L1 de quatro tipos de HPV (6, 11, 16, 18) e proteína E7 do HPV-16 constatou que a infecção pelo HIV resulta em uma desregulação na produção de citocinas, o que pode induzir a persistência e consequente expressão do HPV. Foram selecionados 42 voluntários, 11 eram saudáveis, 12 apresentavam infecções por HIV e HPV, 9 HIV negativo e HPV positivo e 10 HIV positivo, sendo HPV negativo. O estudo mostrou que os indivíduos que eram HIV mais HPV positivos também, apresentaram níveis mais elevados de citocinas Th2 especialmente as IL-6 e IL-10 e Th1 (IFN- γ e TNF- γ) sugerindo o efeito imunomodulador desses dois vírus. Os dados sugeriram que IL-6 e IL-10 podem servir como biomarcadores para persistência viral, porque pacientes soropositivos para HIV têm maior persistência de HPV. A persistência da infecção pelo HPV pode acontecer pela deficiência da depuração do vírus na resposta imune e as doenças causadas por ele são caracterizadas pela ausência de respostas citotóxicas específicas e pela ausência de células T CD4+ Tipo 1 que secretam IFN- γ , IL-2 e TNF- γ que são críticos na geração de imunidade adaptativa.

Hábito de vaporizar e a resposta do microambiente oral

Utilizando coleta de células epiteliais orais e esofágicas humanas e expondo-as ao vapor de e-cigs, Catála-Valentín (2022) concluiu que os vapores afetam o epitélio oral induzindo diretamente uma resposta inflamatória e danos ao DNA, principalmente a quebra das fitas duplas. Os e-cigs com ou sem nicotina podem induzir sinalização pró-inflamatória e reduzir a proliferação celular após exposição aguda ao vapor nas células epiteliais da cavidade oral e do trato aerodigestivo superior. Os vapores podem causar ainda indução à expressão do mediador inflamatório ciclooxygenase-2 (COX2), ativação da sinalização pró-inflamatória pERK1/2 e NF- κ B. Quanto maior a exposição ao vapor, maior a inviabilidade das células epiteliais.

Na cavidade oral o *S. aureus*, quando exposto ao vapor dos e-cigs, teve aumento da virulência e resistência a peptídeos antimicrobianos, enquanto a presença de outras bactérias foi diminuída, causando disbiose. Com o *S. aureus* em vantagem, pode ser observado

formação de biofilme de *S. aureus* na cavidade oral. Isso levantou o questionamento sobre a resistência do *S. aureus* à resposta imune, sugerindo que os e-cigs diminuem a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL1 β , IL6 e IL8 e aumento da COX2, diminuindo a capacidade do hospedeiro de eliminar a infecção por *S. aureus*. Isso pode conferir ao *S. aureus* uma vantagem de invadir o tecido e induzir ainda mais danos ao DNA no hospedeiro (CATÁLA-VALENTÍN, 2022).

Uma análise de todo o transcriptoma em leucócitos foi feita com 82 pessoas saudáveis em Los Angeles, que foram divididas em: 37 *Vapers* atuais, 22 fumantes atuais e 23 não fumantes não *vapers*. Quando avaliado a expressão de diferenciação gênica, os *vapers* apresentaram 59 genes regulados positivamente e 33 regulados negativamente, comparado com os fumantes atuais 471 e 212, respectivamente. Foi observado que a diferenciação de genes, tanto nos fumantes convencionais quanto em *vapers*, afeta na maior parte as redes de genes mitocondriais e estão associados a distúrbios relacionados ao DNA mitocondrial, causando dano à membrana mitocondrial que é crucial para a homeostase celular. A desregulação gênica em *vapers* e usuários de cigarro comum, levam algumas citocinas importantes para imunidade inata e resposta inflamatória como IFN- α , IL-2, IL-12, IL-18, IL-21 a serem inibidas, podendo levar a inibição dos linfócitos T. A inibição dessas citocinas pode levar ao aumento da suscetibilidade a infecções e/ou aumento da gravidade das infecções em *vapers*, assim como os fumantes. Neste estudo foi observado que o uso de e-cigs afeta a via C-C Motif Chemokine Receptor 5 (CCR5) em macrófagos, sendo a principal via desregulada em *vapers* (TOMMASI, 2021).

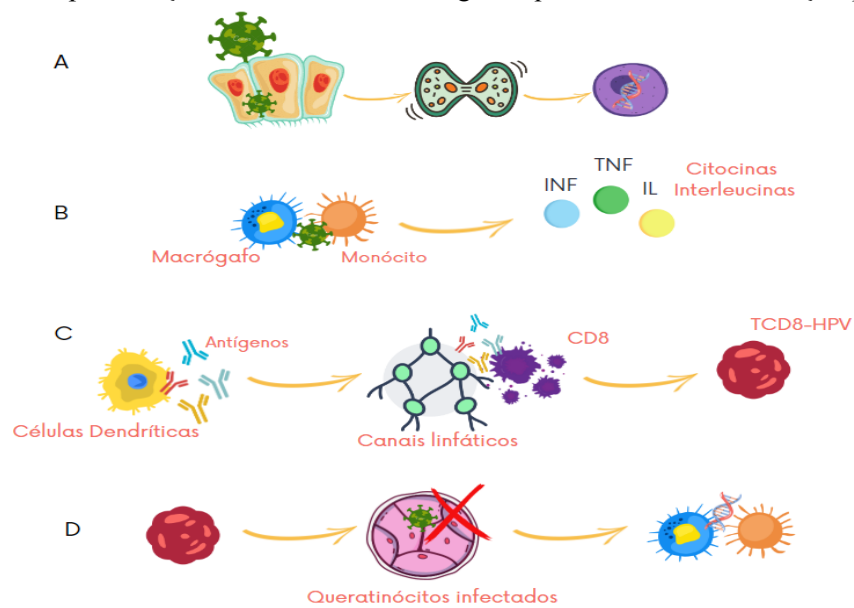
No entanto, diferente dos dois artigos citados acima, o estudo *in vitro* de Ramenzoni et al (2022) expondo células orais epiteliais humanas ao vapor de e-cigs, indicou que apenas uma exposição de 6,5 min ao vapor dos e-cigs pode aumentar a expressão de citocinas pró-inflamatórias IL-1 α , IL-1 β e IL-6, a morte e toxicidade celular.

Foram analisadas amostras de saliva total mista não estimulada de 125 estudantes Poloneses, saudáveis de 20 a 30 anos, os quais 33 eram fumantes de cigarro tradicional, 35 *vapers* de sistema aberto com nicotina por pelo menos 6 meses e 42 não fumantes. Observando a diferença entre *vapers* e não fumantes, havia uma diminuição de lisozima nos *vapers* $1,7 \pm 0,9$ $\mu\text{g/mL}$, comparado aos não fumantes $6,5 \pm 4,8$ $\mu\text{g/mL}$. Já os valores de Lactoferrina nos *vapers* estavam aumentados, com valores de $9,5 \pm 10,6$ $\mu\text{g/mL}$, comparados aos não fumantes $7,0 \pm 8,8$ $\mu\text{g/mL}$. A lisozima apresenta atividade antibacteriana, antiviral e antifúngica, sua diminuição pode alterar as defesas da boca. Os níveis de Lactoferrina elevados, indicam processos inflamatórios presentes (CICHOŃSKA, 2019).

Em San Diego, na Universidade da Califórnia (UCSD), foi avaliada a saliva e mucosa bucal dos usuários de e-cigs de 18 a 30 anos. Para fazer parte do estudo os usuários deveriam consumir $\geq 0,5-1$ ml de e-líquido por dia ou 3,5–7 ml por semana, por um período de pelo menos 6 meses. Os resultados apresentaram uma diversidade alfa de bactérias maior em *vapers* do que em não *vapers* e um aumento de táxons como *Veillonella* e *Haemophilus*. A pesquisa apontou para uma disbiose na cavidade oral, o que pode desencadear uma resposta inflamatória que resulta em infecções virais e bacterianas (CHOPYK, 2021).

A Figura 2 mostra como é o mecanismo do HPV para infectar o hospedeiro e como o sistema imune detecta e combate esse vírus no organismo. Na Figura 3 é ilustrado como o cigarro eletrônico bloqueia as defesas naturais do microambiente e afeta o funcionamento do sistema imune.

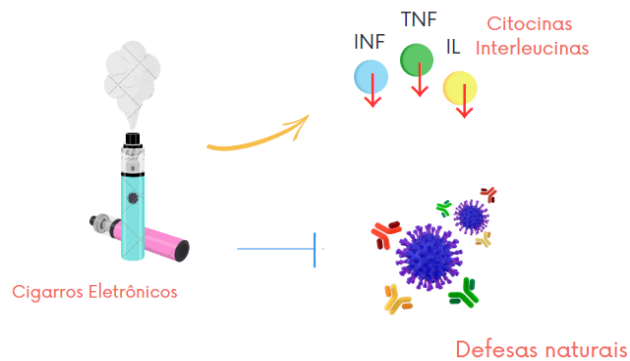
Figura 2 – Representação dos eventos imunológicos que reconhecem a infecção por HPV.



Fonte: Autora, 2023.

(A) O vírus infecta o hospedeiro através de microtraumas, se estabelecendo nas células basais a partir do processo de endocitose e o DNA do vírus adentra o núcleo celular a partir da mitose. (B) Após o reconhecimento do vírus, macrófagos e monócitos liberam citocinas e interleucinas que guiam monócitos, macrófagos e células dendríticas ao local da infecção. (C) As células dendríticas apresentam os antígenos do HPV aos linfócitos TCD8 indiferenciados que ativam células específicas TCD8-HPV. (D) Essas células específicas junto com Células Natural killers NK destroem queratinócitos infectados. Monócitos e macrófagos fagocitam debris e DNA do HPV.

Figura 3 – Representação da ação do cigarro eletrônico nas respostas imunológicas.



Fonte: Autora, 2023.

O cigarro eletrônico diminui a expressão de citocinas e interleucinas importantes para desencadear respostas imunes e combater o HPV, e interfere nas defesas naturais da microbiota humana, comprometendo todo o ciclo de destruição do vírus pelo sistema imunológico.

Considerações finais

Os resultados deste estudo sugerem que o vapor gerado pelos e-cigs, proporciona o microambiente favorável à permanência do HPV, gerando mecanismos semelhantes às proteínas do HPV.

Os quatro artigos que abordaram sobre as proteínas do HPV, mostraram que esse vírus pode evadir-se ao sistema imunológico do hospedeiro e tornar-se prevalente através da desregulação da sinalização de interferon (IFN) e regulação negativa de genes antivirais.

Dos artigos selecionados, cinco mostram os efeitos dos e-cigs no microambiente oral, expondo que o hábito de vaporizar pode acarretar em morte e inviabilidade celular, diminuição das defesas naturais do microambiente oral e desregulação da microbiota, além de desregulação gênica e danos ao DNA.

A microbiota da mucosa oral pode agir como defesa inicial e estimulação do sistema imune através de suas citocinas que estimulam a migração de células imunes às áreas de infecção. No entanto, algumas implicações causadas pelos e-cigs podem prejudicar esse mecanismo na boca, como a diminuição da lisozima, o aumento da lactoferrina e a disbiose da microbiota oral.

Os resultados mostraram que os cigarros eletrônicos podem inibir as interleucinas importantes para resposta imune, além da expressão da COX2, responsável por mediar e

induzir resposta inflamatória. Além disso, a ação dos receptores CCR5 são desreguladas, o que acarreta na má execução da quimiotaxia das células imunes na inflamação.

Salienta-se, portanto, com esta revisão que o HPV pode infectar o hospedeiro e manter-se em estado latente por um longo período de tempo. No entanto, sua expressão para gerar lesões e malignidade depende da prevalência do vírus no corpo e fatores que alteram a imunidade são imprescindíveis para alteração do ciclo de vida e manutenção do vírus, resultando conseqüentemente em sua expressão. A associação entre vaporizar e a prevalência do HPV na cavidade oral fica implícita neste estudo a partir dos componentes que associam o hábito de vaporizar cigarros eletrônicos e a alteração no microambiente oral, que resultam em alteração das defesas da boca. Entretanto faz-se necessário a realização de outros estudos que estabeleçam melhor essa relação.

Referências

- AGUAYO, Francisco et al. High-risk human papillomavirus and tobacco smoke interactions in epithelial carcinogenesis. **Cancers**, v. 12, n.8, p. 2-8, ago. 2020.
- BOTTALICO, Danielle et al. The oral cavity contains abundant known and novel human papillomaviruses from the Betapapillomavirus and Gammapapillomavirus genera. **Journal of Infectious Diseases**, v. 204, n. 5, p.787-792, set. 2011.
- CASTRO-MUÑOZ, Leonardo Josué et al. The Human Papillomavirus (HPV) E1 protein regulates the expression of cellular genes involved in immune response. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-13, set. 2019.
- CÁTALA-VALENTÍN, Alma R. et al. E-Cigarette Aerosols Promote Oral *S. aureus* Colonization by Delaying an Immune Response and Bacterial Clearing. **Cells**, v. 11, n. 5, p. 2-18, fev. 2022.
- CHOPYK, Jessica et al. Compositional differences in the oral microbiome of e-cigarette users. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 1-12, mai. 2021.
- CICHONSKA, D. et al. Influence of electronic cigarettes on selected antibacterial properties of saliva. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 22, p. 2-7, nov. 2019.
- COSTA, F. A. M. da et al. The th1-th2 profile in immune responses to human papillomavirus (hpv) in vitro in men from the city of São Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, v. 31, n.1, p. 7-13, mar. 2019.
- DOORSLAER, K. V. et al. The papillomavirus episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis. **Nucleic Acids Research**, v. 41, n.1, p. 571-578, out. 2012.
- EVANS, M. R. et al. Human papillomavirus 16 e2 regulates keratinocyte gene expression

- relevant to cancer and the viral life cycle. **Journal of Virology**, v. 93, n. 4, p. 1-18, fev. 2019.
- FERA, A. N. D. et al. Persistent human papillomavirus infection. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 1-16, fev. 2021.
- FERRARO, C. T. L. et al. Hpv oral infection and proliferative epithelial associated lesions. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 4, p. 451-459, ago. 2011.
- MAGALHÃES, G. M. et al. Update on human papilloma virus-part i: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n.1, p. 1-16, jan. 2021.
- MIN, Z. et al. Oral microbiota dysbiosis accelerates the development and onset of mucositis and oral ulcers. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, p. 1-11, fev. 2023.
- MULLER, S.; TILAKARATNE, W. M. Update from the 5th edition of the world health organization classification of head and neck tumors: tumours of the oral cavity and mobile tongue. **Head and Neck Pathology**, v. 16, n.1, p. 54-62, mar. 2022.
- ODELL, E. et al. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. **Oral Diseases**, v. 27, n. 8, p. 1947-1976, set. 2021.
- PINTO, B. C. M. et al. Cigarros eletrônicos: efeitos adversos conhecidos e seu papel na cessação do tabagismo. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n.10, p. 1-9, out. 2020.
- RAMENZONI, L. L. et al. Cytotoxic and inflammatory effects of electronic and traditional cigarettes on oral gingival cells using a novel automated smoking instrument: An in vitro study. **Toxics**, v. 10, n.6, p. 1-12, abr. 2022.
- SANTOS, N. S. de O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. *Virologia Humana*. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2015.
- SCHOENBORN, C. A.; CLARKE, T. C. Quickstats: percentage of adults who ever used an e-cigarette and percentage who currently use e-cigarettes, by age group-national health interview survey, United States 2016. **Morbidity And Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 33, p. 892, ago. 2017.
- SCOTT, M. L. et al. Human papillomavirus 16 e5 inhibits interferon signaling and supports episomal viral maintenance. **Journal of Virology**, v. 94, n.2, p.1-23, jan. 2020.
- SICHERO, L.; PICCONI, M.; VILLA, L. L. The contribution of latin american research to hpv epidemiology and natural history knowledge. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 53, n.2, p. 1-10, nov. 2020.
- TOMMASI, S. et al. A novel role for vaping in mitochondrial gene dysregulation and inflammation fundamental to disease development. **Scientific Reports**, v. 11, n.1, p. 1-18, nov. 2021.
- YOONG, S. L. et al. Prevalence of electronic nicotine delivery systems and electronic non-nicotine delivery systems in children and adolescents: a systematic review and

meta-analysis. **The Lancet Public Health**, v. 6, n.9, p. 661-673, jul. 2021.

5 CONCLUSÃO

As evidências obtidas neste trabalho sugerem que os dispositivos eletrônicos para fumar podem modular o sistema imunológico do indivíduo e favorecer a permanência do HPV no corpo.

REFERÊNCIAS

- AGUAYO, Francisco et al. High-risk human papillomavirus and tobacco smoke interactions in epithelial carcinogenesis. **Cancers**, v. 12, n.8, p. 2-8, ago. 2020.
- BOTTALICO, Danielle et al. The oral cavity contains abundant known and novel human papillomaviruses from the Betapapillomavirus and Gammapapillomavirus genera. **Journal of Infectious Diseases**, v. 204, n. 5, p.787-792, set. 2011.
- CARVALHO, Newton Sergio de et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. 1, p. 1-12, 2021.
- CASTRO-MUÑOZ, Leonardo Josué et al. The Human Papillomavirus (HPV) E1 protein regulates the expression of cellular genes involved in immune response. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-13, set. 2019.
- CÁTALA-VALENTÍN, Alma R. et al. E-Cigarette Aerosols Promote Oral *S. aureus* Colonization by Delaying an Immune Response and Bacterial Clearing. **Cells**, v. 11, n. 5, p. 2-18, fev. 2022.
- CHOPYK, Jessica et al. Compositional differences in the oral microbiome of e-cigarette users. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 1-12, mai. 2021.
- CICHOŃSKA, D. et al. Influence of electronic cigarettes on selected antibacterial properties of saliva. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 22, p. 2-7, nov. 2019.
- COSTA, F. A. M. da et al. The th1-th2 profile in immune responses to human papillomavirus (hpv) in vitro in men from the city of São Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, v. 31, n.1, p. 7-13, mar. 2019.
- DOORSLAER, K. V. et al. The papillomavirus episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis. **Nucleic Acids Research**, v. 41, n.1, p. 571-578, out. 2012.
- EVANS, M. R. et al. Human papillomavirus 16 e2 regulates keratinocyte gene expression relevant to cancer and the viral life cycle. **Journal of Virology**, v. 93, n. 4, p. 1-18, fev. 2019.
- FERA, A. N. D. et al. Persistent human papillomavirus infection. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 1-16, fev. 2021.
- FERRARO, C. T. L. et al. Hpv oral infection and proliferative epithelial associated lesions. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 4, p. 451-459, ago. 2011.
- HARRELL, P. T. et al. Vaping expectancies: a qualitative study among young adult nonusers, smokers, vapers, and dual users. **Substance abuse: Research and treatment**, v. 13, n. 19, p. 1-12, ago. 2019.
- KIM, M. et al. Effects of e-cigarette advertisements on adolescents' perceptions of cigarettes.

Health communication, v. 34, n. 3, p. 290-297, dez. 2019.

MAGALHÃES, G. M. et al. Update on human papilloma virus-part i: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n.1, p. 1-16, jan. 2021.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. d. C. P.; GALVÃO, C. M. Integrative literature review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008.

MENÊSES, M. S. L.; TORALLES, M. B. P.; MENDES, C. M. C. 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, set/dez. 2019.

MIN, Z. et al. Oral microbiota dysbiosis accelerates the development and onset of mucositis and oral ulcers. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, n.9, p. 1-11, fev. 2023.

MULLER, S.; TILAKARATNE, W. M. Update from the 5th edition of the world health organization classification of head and neck tumors: tumours of the oral cavity and mobile tongue. **Head and Neck Pathology**, v. 16, n.1, p. 54-62, mar. 2022.

ODELL, E. et al. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. **Oral Diseases**, v. 27, n. 8, p. 1947-1976, set. 2021.

PETCA, A. et al. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 20, n. 6, p. 1-5, out. 2020.

PINTO, B. C. M. et al. Cigarros eletrônicos: efeitos adversos conhecidos e seu papel na cessação do tabagismo. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n.10, p. 1-9, out. 2020.

POMPEO, D. A.; ROSSI, L. A.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta paulista de enfermagem**, v. 22, n. 4, p. 434-438, ago. 2009.

RAMENZONI, L. L. et al. Cytotoxic and inflammatory effects of electronic and traditional cigarettes on oral gingival cells using a novel automated smoking instrument: An in vitro study. **Toxics**, v. 10, n.6, p. 1-12, abr. 2022.

SANTOS, N. S. de O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Virologia Humana**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

SCHOENBORN, C. A.; CLARKE, T. C. Quickstats: percentage of adults who ever used an e-cigarette and percentage who currently use e-cigarettes, by age group-national health interview survey, United States 2016. **Morbidity And Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 33, p. 892, ago. 2017.

SCOTT, M. L. et al. Human papillomavirus 16 e5 inhibits interferon signaling and supports episomal viral maintenance. **Journal of Virology**, v. 94, n.2, p.1-23, jan. 2020.

SICHERO, L.; PICCONI, M.; VILLA, L. L. The contribution of latin american research to

hpv epidemiology and natural history knowledge. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 53, n.2, p. 1-10, nov. 2020.

SYRJÄNEN, S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. **European journal of Oral Sciences**, v. 126, n. 1, p. 49-66, out. 2018.

TOMMASI, S. et al. A novel role for vaping in mitochondrial gene dysregulation and inflammation fundamental to disease development. **Scientific Reports**, v. 11, n.1, p. 1-18, nov. 2021.

VILLIERS, E.-M. D. et al. Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, n.1, p. 17-27, jun. 2004.

YOONG, S. L. et al. Prevalence of electronic nicotine delivery systems and electronic non-nicotine delivery systems in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Public Health**, v. 6, n.9, p. 661-673, jul. 2021.