

Relação Papilomavírus (HPV) e Tumor Maligno da Cavidade Bucal

Relationship between Papillomavirus (HPV) and Oral Malignant Tumor

ROSIMAR DE CASTRO BARRETO¹
MARGARETH DE FÁTIMA FORMIGA MELO DINIZ²
GIUSEPPE ANACLETO SCARANO PEREIRA³
HELLEN ROSI BARRETO CELANI⁴

RESUMO

Objetivo: Este estudo tem o objetivo de revisar a literatura científica sobre o Papilomavírus humano (HPV). *Material e Métodos:* Foi consultada a base BVS com o descritor *Papiloma vírus*. *Resultados:* A literatura situa o HPV como vírus da família Papoviridae, alguns deles responsáveis por verrugas vulgares, anogenitais e ainda papilomas da nasofaringe. O vírus possui um genoma de DNA de cadeia dupla combinado com histonas, que formam um complexo semelhante a um cromossoma, contido num capsídeo externo de proteína virótica. O Papilomavírus humano (HPV) tem sido relacionado ao desenvolvimento de tumores malignos em algumas regiões que ocasionalmente costumam infectar, sendo os locais de maior incidência na mulher, o períneo, vulva, vagina, colo do útero e região anal; no homem afetam principalmente o pênis, uretra, saco escrotal e região anal. Além dessas áreas, estudos demonstraram a presença de HPV de alto risco e sua possível associação com o favorecimento de lesões malignas na região da cavidade bucal e orofaringe. O seu potencial carcinogênico está provavelmente relacionado a duas proteínas virais, E6 e E7, as quais são capazes de interagirem com outras proteínas que regulam o ciclo celular. *Conclusão:* Nesta revisão pode ser aferido que à medida que os conhecimentos sobre o papilomavírus humano (HPV) avançam, abrem-se novas perspectivas para entender e tratar adequadamente as lesões induzidas por este vírus. Entre os mais de 100 tipos de HPV já identificados conclui-se que cerca de 24 tipos foram associados com lesões bucais, sendo o HPV 16, o mais prevalente tanto em lesões orais como genitais.

DESCRIPTORIOS

Papiloma vírus. Câncer. Orofaringe.

ABSTRACT

Objective: This study aims to review the scientific literature about the human papillomavirus (HPV). *Material and Methods:* Searches were carried out in the virtual library in health database using the descriptor papilloma virus. *Results:* HPV belongs to Papoviridae family, whose some members are responsible for common and anogenital warts, and also nasopharynx papilloma. This virus has a genome of double-stranded DNA combined with histones to form a complex similar to a chromosome contained in a foreign viral capsid protein. HPV has been linked to the development of malignant tumors in some regions where infection usually occurs. The highest incidence sites in women are: perineum, vulva, vagina, cervix and anus; in men, it affects primarily the penis, urethra, scrotum and anus. In addition to these areas, studies have shown the presence of high-risk HPV and its possible association with the onset of malignant lesions in the oral cavity and oropharynx. Such potential carcinogenicity is probably related to two viral proteins, E6 and E7, which are capable of interacting with other proteins that regulate the cell cycle. *Conclusion:* This review shows that as the knowledge about the human papillomavirus (HPV) advances, new perspectives are opened to understand and properly handle the lesions induced by this virus. Among the more than 100 types of HPV identified thus far, about 24 types were associated with oral lesions, being HPV type 16 the most prevalent one in both oral and genital lesions.

DESCRIPTORS

Papilloma virus. Cancer. Oropharynx.

- 1 Professor Titular do Departamento de Clínica e Odontologia Social da Universidade Federal da Paraíba (DCOS/UFPB), João Pessoa/PB, Brasil.
- 2 Professora Titular do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba (DCF/UFPB), João Pessoa/PB, Brasil.
- 3 Professor Associado do Departamento de Clínica e Odontologia Social da Universidade Federal da Paraíba (DCOS/UFPB), João Pessoa/PB, Brasil.
- 4 Graduada do Curso de Odontologia do Centro Universitário João Pessoa (UNIPE), João Pessoa/PB, Brasil.

Papilomavirus Humano (HPV) são pequenos vírus, com forma icosaédrica não envelopados constituído de DNA que se replicam no núcleo de células epiteliais escamosas. As partículas do papilomavirus apresentam diâmetro de 52 a 55nm. As partículas virais consistem numa única molécula de DNA circular de dupla hélice de aproximadamente 8kb, contida numa proteína esférica, o capsídeo, que é composto por 72 capsômeros. O capsídeo é composto por 2 proteínas estruturais: a proteína de capsídeo maior (L1), de 55kD, da qual representa 80% da proteína total viral e a proteína menor (L2) de peso molecular de 70kD. Ambas as proteínas, L1 e L2, são viralmente codificadas. A L2 é importante para a encapsidação do DNA do vírus em capsídeos virais e portanto, provoca o aumento da infectividade dos viriões do papilomavirus¹.

O HPV são vírus da família Papoviridae, com mais de 80 tipos identificados, alguns deles responsáveis por verrugas vulgares, outros por verrugas anogenitais e ainda papilomas da nasofaringe². O vírus possui um genoma de DNA de cadeia dupla combinado com histonas, que formam um complexo semelhante a um cromossomo, contido num capsídeo externo de proteína virótica³. (Figura 1).

Estudos epidemiológicos, têm se dedicado à elucidação dos fatores de risco que possam estar relacionados ao desenvolvimento das neoplasias intraepiteliais cervicais, do câncer do colo uterino e da boca. Esses estudos têm relatado que a infecção persistente por certos tipos oncogênicos de Papilomavirus Humano (HPV) constitui o principal fator de risco para a patogênese do câncer cervical, sendo considerada uma causa necessária para o desenvolvimento da neoplasia do colo uterino⁴.

Como não existe tratamento definitivo para os vírus em geral, o combate a esse tipo de microrganismo depende muito do sistema imunológico de cada um. Em

relação ao HPV são inúmeras as modalidades de tratamento, cada qual com suas características de ação e efeitos colaterais. Sendo assim fica claro que nenhuma delas pode ser considerada como terapêutica única e ideal.

A maioria dos pacientes que entram em contato com o HPV tem a capacidade de eliminá-lo espontaneamente, desse modo apenas uma porcentagem das pessoas infectadas irá ser submetida aos tratamentos propostos. Alguns pacientes irão permanecer com o vírus na forma latente, e outros imunologicamente mais comprometidos irão permanecer com a infecção clínica recorrente.

A imunossupressão ou a imunodeficiência como aquela encontrada em receptores de transplantes ou em pessoas portadoras de HIV, não é somente um fator de risco para infecções genitais por HPV e sua progressão para neoplasias intra-epiteliais cervicais e cânceres genitais, mas também um fator de risco para lesões cutâneas benignas e malignas induzidas por HPV⁴. Mulheres HIV positivas têm maior chance de adquirirem o HPV ou de serem HPV positivas e conseqüentemente de desenvolverem as neoplasias cervicais relacionadas ao papiloma. O risco para Câncer Cervical em HIV positivas parece ser ainda maior em mulheres com baixa contagem de linfócitos TCD4⁺⁵. Outros fatores associados ao desenvolvimento dessas lesões, também têm sido relatados, como fatores sócio econômicos, higiene e a desnutrição.

As análises de sequências de DNA têm permitido identificar mais de 100 tipos virais. Considera-se um novo tipo de HPV quando as sequências de nucleotídeos dos genes L1, E6 e E7 (aproximadamente 30% do genoma viral) diferirem em mais de 10% dos tipos conhecidos. Se esse percentual for menor que 2%, então, o novo vírus isolado é designado como uma variante do mesmo tipo.

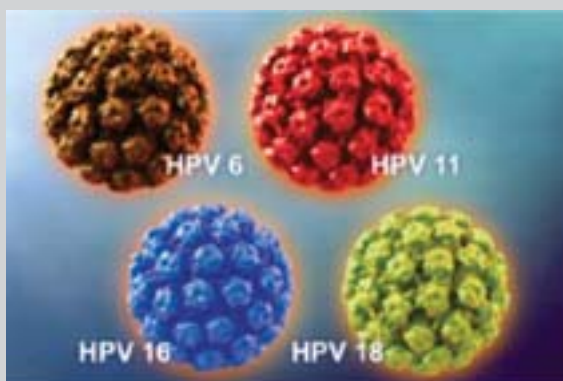


Figura 1. Tipos de Papilomavirus Humano (HPV)
Fonte-<http://www.msd-indonesia.com/English/Pages/HPV.asp> Acesso em 15/12/2014

Os subtipos virais correspondem a genomas cuja sequência nucleotídica venham diferir entre 2% e 10% dos tipos já descritos.

Os HPVs infectam tanto as mucosas quanto os tecidos cutâneos. Assim, podem ser classificados segundo seu tropismo como cutaneotrópicos e mucosotrópicos⁶. As diferenças, em se tratando de tropismo, ainda carecem de estudos, porém, nos últimos anos, tem-se estudado intensamente sobre as variações discretas em certas porções do genoma que possam resultar em potencial patogênico distinto⁷. A diferença entre os tipos de HPV encontrados em tumores benignos e malignos permite classificá-los como HPVs de baixo risco e alto risco oncogênico. O HPV atinge o núcleo das células basais através de microlacerações no epitélio, e os primeiros sinais de transcrição do genoma viral aparecem cerca de 4 semanas após a infecção³. O período de incubação pode variar de 3 a 18 meses e a persistência das lesões pode ser avaliada em semanas, meses ou anos. Essa variação parece estar mais relacionada com particularidades do hospedeiro que do vírus, a partir do que é observado em pacientes com imunodeficiências que parecem ser portadores de lesões mais exuberantes e persistentes⁸.

Após a entrada do HPV na célula, o genoma viral se estabiliza na forma de elementos extracromossômicos no núcleo e o número de cópias virais aumenta para aproximadamente 50 por célula. Ao se dividirem, essas células infectadas distribuem equitativamente o DNA viral entre as células filhas. Uma das células filhas migra da camada basal e inicia o programa de diferenciação celular. As demais células filhas continuam dividindo-

se na camada basal e servem de reservatório de DNA viral para as posteriores divisões celulares. Sendo a produção do HPV restrita às células suprabasais, as células na camada basal não são lisadas pela produção de novos vírus, continuando a proliferação⁹ (Figura 2).

No epitélio normal, não infectado, as células “abandonam” o ciclo celular à medida que deixam a camada basal, o que frequentemente resulta na perda do núcleo nas células supra basais. Na situação de infecção pelo HPV, a ação da proteína E7 mantém as células infectadas que deixam a camada basal, ativas no ciclo celular. Essas células retornam à fase S nas camadas altamente diferenciadas e ativam a expressão de fatores de replicação celular, necessários para a replicação viral. Portanto, a presença de E7 leva a uma característica retenção do núcleo em todas as camadas do epitélio infectado. As oncoproteínas virais E6 e E7 são necessárias não só para a imortalização e retenção do ciclo celular nas células diferenciadas, mas também para a manutenção das formas extracromossômicas do HPV nas células indiferenciadas da camada basal. O mecanismo pelo qual ocorre a retenção das células no ciclo celular ainda não está claro, apesar de provavelmente envolver a inativação dos “checkpoints”, o que promove a retenção dos DNA's extracromossômicos. Embora as funções das proteínas E4 e E5 não sejam totalmente conhecidas, estima-se que as duas estejam envolvidas na regulação das funções virais tardias. Como mencionado, as proteínas L1 e L2 são liberadas tardiamente e formam o capsídeo icosaédrico. Ainda não está claro como o programa de diferenciação das células do hospedeiro é capaz de ativar o ciclo de vida produtivo

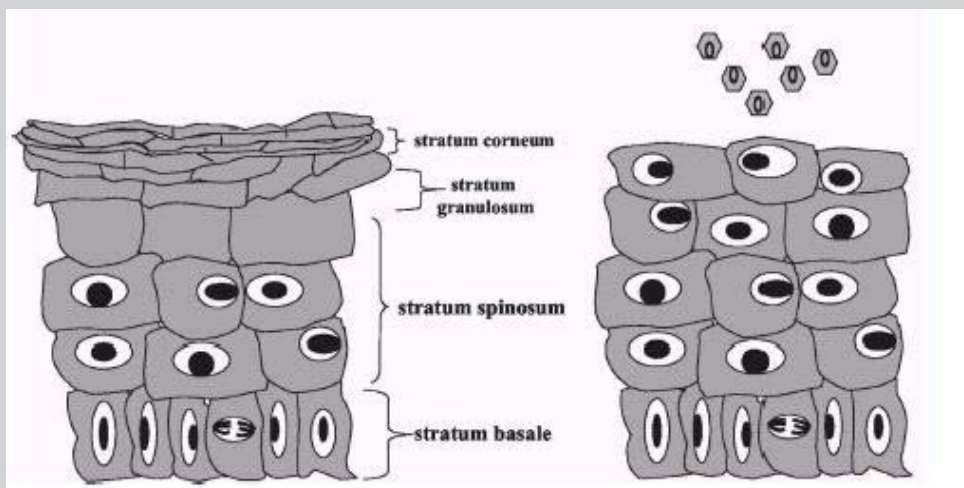


Figura 2. Visualização do epitélio não infectado (esquerda) e epitélio infectado pelo HPV (direita), mostrando as camadas diferenciadas e a proliferação viral.

Fonte - Borges, M.T - 1988¹⁰

do HPV. O mecanismo atualmente mais aceito é baseado na ativação de promotores virais tardios, resultando no aumento da expressão de E1 e E2 que estimulam a replicação viral e o aumento da expressão dos genes tardios. Diferente dos promotores precoces, o promotor tardio não é diminuído pela ação da proteína E2, o que resulta em altos níveis de expressão, levando à amplificação do DNA viral de proteínas de replicação. É possível que fatores celulares ainda não identificados ou outros fatores virais elevados na diferenciação contribuam para ativação das funções tardias, o que ocorre na infecção pelo HPV de alto risco¹¹.

Com relação às formas clínicas temos o condiloma acuminado, que manifesta-se como lesão verrucosa, com superfície granulosa, frequentemente múltipla, da cor da pele, eritematosa ou hiperpigmentada, lesões grandes com aspecto de “couve-flor” e as menores com aspecto de pápula, placa ou ainda

filiformes. No homem, as localizações preferenciais são na glândula, frênulo e prepúcio e nas mulheres, na parte posterior do intróito vaginal, lábio menor, clitóris e lábio maior, áreas mais susceptíveis a microtraumas durante o ato sexual. Podem ser observadas ainda lesões no meato uretral e na região perianal. Nos casos de lesão uretral, pode haver prurido, queimação, sangramento e obstrução.

As lesões subclínicas são muito mais frequentes que as clinicamente evidentes e mais bem visualizadas por meio de colposcopia ou peniscopia, após aplicação de solução de ácido acético a 5% nas áreas suspeitas. Compreendem respectivamente cerca de 60% e 95% das infecções pelo HPV no trato genital externo e cérvix. São representadas por lesões levemente elevadas, com borda irregular, acetobranças, com superfície áspera, puntiformes ou em padrão de mosaico, denominadas de condiloma plano¹². Nessa forma da infecção, em vez de

Quadro 1. Relação entre o Tipo de HPV e a Lesão Associada.	
Doença	Tipo de HPV *
Verrugas plantares	1, 2, 4,63
Verrugas comuns	1, 2, 3, 4, 7, 10, 26,27, 28, 29, 41, 57, 65,77,
Verrugas vulgares (planas)	3, 10, 26, 27, 28, 38, 41, 49, 75,76
Lesões cutâneas epidérmicos, Carcinoma de laringe	6, 11, 16, 30, 33, 36, 37, 38, 41,48, 60, 72,73
Epidermo displasia verruciformis	2, 3, 10, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17,19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37,38 47,50
Papilomatose respiratória recorrente	6,11
Papilomas/Carcinomas conjuntivos	6,11,16
Condiloma acuminado (verrugas genitais)	6, 11, 30, 42, 43, 45, 51, 54, 55, 70
Neoplasia Intraepitelial Cervical	30, 34, 39, 40, 53, 57, 59, 61, 62,64, 66, 67, 68,69
Carcinoma cervical -	16, 18, 31, 45, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 66, 68,70
Baixo risco - (NIC I) -	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52,74
Alto risco -(NIC II) -	16, 18, 6, 11, 31, 34, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 66
Obs:(NIC) - Neoplasia Intraepitelial Cervical	
*A numeração indica a frequência relativa.	
Fonte - Borges, M.T – 198810	

o HPV produzir um condiloma clássico evidente, a doença caracteriza-se por áreas difusas de hiperplasia epitelial não-papilífera. Apesar das diferenças macroscópicas entre o condiloma e essa forma da infecção, ambas são caracterizadas por proliferação da camada germinativa basal, desnaturação do epitélio e alterações citológicas características. A maior diferença histológica é que o condiloma é francamente papilar enquanto a forma subclínica é plana ou micropapilar.

REVISAO DA LITERATURA

As observações clínicas da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) na cavidade oral tem sido pouco investigada pelos cirurgiões dentistas, isto, em relação à infecção deste vírus em outras áreas médica como ginecológica, urológica e dermatológica.

A cavidade oral é considerada por muitos autores como sendo reservatório e fonte de infecção desse vírus. As infecções causadas pelo HPV, geralmente são crescimentos exofíticos, que aumentam com o decorrer do tempo, e são frequentemente confluentes, apresentando aspecto de “couve-flor” e podendo acometer áreas queratinizadas ou não-queratinizadas. Constatando que os HPV's são responsáveis por diversas lesões bucais benignas como o papiloma escamoso, a verruga vulgar, o condiloma acuminado e a hiperplasia epitelial focal associados a outras potencialmente malignas como as leucoplasias, o líquen plano e ao carcinoma espinho-celular.

Dos mais de 100 tipos de HPV já identificados, 24 foram associados com lesões bucais (HPV- 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 31, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72 e 73)¹³, sendo o HPV 16 o mais prevalente tanto em lesões orais como genitais¹⁴. Quanto ao potencial de

malignidade classificam-se como de alto risco os HPV 16, 18, 31, 33, 35 e 55; os de médio risco os HPV 45 e 52 e de baixo risco os HPV 6, 11, 13, 32.

Nos pacientes HIV positivos, a possibilidade de infecção pelo HPV é muito grande nas suas mais variadas formas, mas não existem evidências de seu envolvimento com o desenvolvimento da leucoplasia pilosa. O mecanismo de interação entre HIV e HPV em cavidade bucal ainda não está completamente explicado, uma vez que o HIV não é um habitante permanente do epitélio oral, enquanto o HPV restringe-se às células epiteliais.

Tipos de HPV que Afetam a Cavidade Bucal

Papiloma Escamoso

O papiloma escamoso bucal é uma denominação genérica, usada para incluir crescimentos papilares e verrucosos. É a lesão papilar mais comum da mucosa bucal, incluindo a parte do vermelhão do lábio, constituindo aproximadamente 3,0% das lesões de boca¹⁵.

O papiloma escamoso oral é mais comumente diagnosticado em pessoas a partir dos 25 anos de idade tendo uma diminuição de ocorrência após os 50 anos, ocorrendo com a mesma frequência, em homens e mulheres. Os locais de predileção incluem a língua principalmente na borda lateral e o palato duro e mole, mas qualquer superfície de mucosa oral poderá ser afetada. (Figura 3)

O papiloma escamoso é uma lesão firme, indolor e normalmente exofítica pediculada, com numerosas projeções semelhantes a “dedos” na superfície, que lhe dão uma aparência de “couve-flor” ou “verruga”. As lesões podem ser brancas, vermelho-claras, ou de cor



Figura 3. Lesão causada pelo HPV na cavidade bucal.

Fonte: <http://ortodontiaearte.blogspot.com.br> – acesso em 15/12 2014

normal, dependendo da quantidade de ceratinização da superfície. Os papilomas são normalmente solitários e caracteristicamente aumentam de modo rápido para o tamanho máximo de 0,5 cm, com pequena ou nenhuma mudança depois disso. Entretanto, têm sido noticiadas lesões que chegam a 3 cm de diâmetro.

O diagnóstico diferencial do papiloma bucal de células escamosas, quando solitário, inclui a verruga vulgar e mais raramente o condiloma acuminado. A verruga vulgar geralmente forma-se com uma base sésil ou larga, em contraste com a base estreita e pediculada do papiloma escamoso e o condiloma acuminado geralmente apresenta lesões múltiplas. Dependendo do grau de queratinização o fibroma apresenta-se como diagnóstico diferencial¹⁶.

O tratamento indicado é a remoção cirúrgica com pequena margem de segurança e deve incluir a base da lesão, sua recidiva é bastante rara exceto em pacientes imunodeprimidos.

O condiloma acuminado é uma proliferação induzida por vírus do epitélio escamoso estratificado da genitália, região perianal, boca e laringe. Parece estar associado ao HPV 6, HPV 11, HPV 16 e HPV 18, entre outros. É considerada uma doença sexualmente transmissível (DST), com lesões desenvolvendo-se no local do contato sexual ou em regiões que sofreram traumas.

O intervalo entre a exposição e a evidência clínica varia de quatro semanas a oito meses, se não permanecer latente¹³. Uma vez presente, a auto-inoculação para outros locais de trauma é possível.

Clinicamente, o condiloma acuminado pode iniciar-se como uma formação de numerosas pápulas agrupadas, de coloração rósea, que crescem e coalescem. O resultado é um crescimento papilar ou nodular exofítico, com base larga, que pode ser ceratinizado ou não ceratinizado, firme, bem edemaciada e sésil de coloração rósea, com superfície verrucosa, indolor, podendo ser única ou múltipla. Apesar de serem considerados relativamente raros na boca, nos últimos anos têm se apresentado com uma frequência cada vez maior. As lesões orais ocorrem geralmente, na mucosa labial, palato mole e freio da língua mas podem ocorrer em quaisquer um dos tecidos moles da cavidade bucal. O tamanho médio da lesão é de 1 a 1,5 cm, mas lesões orais de até 3 cm têm sido observadas. Em pacientes HIV positivos podem apresentar-se tomando extensas áreas de mucosa.

Muitas lesões se assemelham com a Verruga Venérea, e para discernirmos é necessário um criterioso exame clínico. Por se tratar de uma DST a idade do paciente bem como seus hábitos sexuais devem ser considerados. O diagnóstico do condiloma acuminado em mucosa oral de crianças é sugestivo de abuso sexual,

sendo sua forma de contaminação mais comum, mas outras vias devem ser consideradas como a possibilidade de suas mães terem a patologia em vulva ou mesmo na cavidade bucal durante a gravidez¹⁷.

A hiperplasia epitelial focal é outra condição da mucosa bucal que rotineiramente produz múltiplas lesões papilomatosas. A superfície ligeiramente granular e em forma de placa dos aumentos produzidos por estas condições pode ser distinguida na maioria das vezes, do aspecto em “couve-flor” dos condilomas. Apesar de clinicamente poderem se confundir, alguns aspectos epidemiológicos como idade, raça e procedência são suficientes para a exclusão diagnóstica.

Os condilomas tendem a ser maiores que os papilomas, e são caracteristicamente múltiplos e aglutinados. Verrugas múltiplas pode ser uma hipótese diagnóstica quando os lábios são afetados, mas a ocorrência de múltiplas verrugas intra-bucais é rara.

Normalmente os condilomas orais são tratados por excisão cirúrgica conservadora. A aplicação tópica de podofilina nem sempre apresenta resultados satisfatórios além das dificuldades técnicas relacionadas a sua aplicação. A ablação a laser tem sido usada, mas este tratamento tem levantado algumas questões, como o transporte pelo ar de HPV pelas micro gotas aerosolizadas, criadas pela vaporização do tecido lesional. Em casos de lesões extensas o uso de Ácido Tetra Acético 70% ou até mesmo 90% tem sido utilizado.

Indiferentemente ao método utilizado os condilomas devem ser tratados, porque são contagiosos e podem espalhar-se para outras superfícies orais bem como para outras pessoas, através do contato sexual, normalmente direto. O encaminhamento ao médico para tratamento das lesões genitais é obrigatório a fim de se prevenir a reinfecção, bem como o esclarecimento ao paciente da necessidade de notificar seus parceiros.

Na área anogenital, esta lesão pode demonstrar um caráter pré-maligno, especialmente quando infectada com o HPV- 16 e HPV- 18, a possibilidade do mesmo ocorrer na cavidade bucal.

Verruga Vulgar

A verruga vulgar tem crescimento vagaroso, e geralmente menos de 1 cm de tamanho. A porção exofítica da lesão é estreita em comparação com a base larga.

A infecção viral afeta inicialmente as mãos e os dedos de crianças e adultos jovens. As verrugas das regiões bucal e peri bucal desenvolvem-se tipicamente na borda do vermelhão dos lábios, no palato e no terço anterior da língua. O envolvimento bucal geralmente resulta do contato direto com lesões nas mãos ou com

as mãos servindo como vetor de lesões em outras partes do corpo.

A localização e o tamanho comparativo da base da lesão são características distintas entre a verruga e o papiloma escamoso, além de que as primeiras têm um crescimento mais vagaroso¹⁶.

Múltiplas verrugas de lábio podem sugerir a possibilidade de condiloma acuminado ou hiperplasia epitelial focal, mas essas condições multifocais são tipicamente limitadas à superfície “úmida” da mucosa.

Para as lesões orais é indicada a excisão cirúrgica conservadora, porém podem ser removidas por crioterapia, eletrocirurgia ou mesmo ablação a laser. O contato com o tecido circunvizinho deve ser evitado durante a remoção, a fim de minimizar a possibilidade de inoculação viral. A recorrência é bastante rara e o encaminhamento ao médico é obrigatório para a remoção das lesões de pele.

As verrugas não se transformam em lesões malignas, e dois terços desaparecem espontaneamente dentro de 2 anos, especialmente em crianças.

Hiperplasia Epitelial

A hiperplasia epitelial focal, doença de Heck, Papiloma Focal ou Hiperplasia Epitelial de Vírus foi identificada como entidade distinta. Os estudos iniciais descreveram lesões em índios americanos, nos Estados Unidos e no Brasil, e também em esquimós. Estudos mais recentes também têm identificado essas lesões em outras populações e grupos étnicos da África do Sul, México e América Central sendo muito raras em países europeus. A predileção étnica desta condição pode estar relacionada com fatores genéticos que aumentam a vulnerabilidade do indivíduo a infecção viral.

Essa lesão é uma proliferação localizada e induzida por vírus no epitélio escamoso oral, sendo produzida por subtipos do HPV- 13 e 32.

Em relação a tal condição, atribuiu-se causas que variam da irritação local de baixa intensidade às deficiências vitamínicas. Foi sugerida a participação de fatores genéticos, porém sem comprovação.

Essa doença tipicamente apresenta pápulas e placas achatadas, com coloração igual mucosa normal, mas também podem ser pálidas ou raramente brancas. Ocasionalmente, as lesões mostram uma leve mudança na superfície papilar. As lesões individuais são pequenas (0,3 a 1 cm), discretas e bem demarcadas, mas frequentemente se encontram tão aglutinadas que toda a área fica com uma aparência pavimentada ou fissurada¹⁸.

As lesões são assintomáticas e sua secagem revela uma superfície finamente granular. Não raro são

detectadas em exames de rotina sem existência de nenhuma queixa por parte do paciente ou familiares.

O condiloma acuminado é a condição de maior semelhança com a hiperplasia epitelial focal. Diversas condições genéticas raras, tais como esclerose tuberosa, doença de Darier e síndrome de hematomas múltiplos, podem causar lesões bucais semelhantes. Também devem ser incluídos no diagnóstico diferencial a verruga vulgar e os papilomas escamosos múltiplos. As lesões da mucosa bucal da doença de Crohn e a pioestomatite vegetante também podem ser consideradas¹⁵. Quando ocorrem múltiplas lesões aglutinadas em mucosa jugal os grânulos de Fordyce apresentam-se clinicamente muito parecidos à doença de Heck, neste caso deve-se proceder ao exame anátomo patológico.

A regressão espontânea da hiperplasia epitelial focal tem sido noticiada após meses ou anos, sendo confirmada pela raridade da doença em adultos. A excisão cirúrgica conservadora pode ser feita para fins diagnósticos ou por razões estéticas. O tratamento com interferon alpha-2a também tem sido relatado, sendo recomendado duas aplicações semanais por um período de 14 semanas¹⁹.

A recidiva após o tratamento é pequena, e não existe nenhum caso relatado de transformação maligna. Cabe lembrar que a hiperplasia epitelial focal pode ser uma manifestação oral da AIDS²⁰.

HPV e Lesões Malignas da Orofaringe

O câncer bucal representa um grave problema de saúde pública no Brasil, correspondendo a 4% de todos os tipos de câncer, ocupando o oitavo lugar entre os tumores que ocorrem em pacientes do sexo masculino e o décimo primeiro entre as mulheres. Com relação ao câncer bucal diversos vírus já foram sugeridos como portadores de potencial oncogênico, destacando-se, dentre eles, o vírus do herpes simples (HSV) e mais recentemente o vírus do papiloma humano (HPV). Embora não haja comprovação para se afirmar que existe esta associação enumeram-se indícios de que o HPV pode desempenhar um papel importante na carcinogênese bucal, principalmente quando associado a outros fatores como o fumo, álcool, oncogenes, genes supressores de tumores e imunodeficiências. A associação entre o HPV e o carcinoma na mucosa oral, apesar de ser bastante controversa, esta possibilidade já vem sendo relatada há décadas¹³ e ainda hoje, continua alvo de muitos estudos. A literatura apresenta inúmeros relatos de pesquisa demonstrando a prevalência do HPV em lesões malignas da cavidade bucal, onde os resultados são bastante díspares, sendo encontrados

de 0% até 80%, dependendo do método de detecção empregado, em alguns casos chegando até em 100% das amostras.

A presença do HPV em lesões cancerizáveis, apresenta índices maiores que em grande prevalência principalmente dos genótipos 16 e 18. Alguns autores afirmam sua presença em todas as lesões onde existe o desenvolvimento em tumores malignos. Outro local de infestação é a laringe, que se caracteriza pela presença de lesões múltiplas, mas geralmente recorrentes (PLR)²¹. Esta entidade clínica apresenta grande morbidade em função destas lesões serem de caráter confluyente e promoverem quadros de dissonia e dispnéia, ambas progressivas. Estas lesões podem desencadear insuficiência respiratória por mecanismo de obstrução das vias aéreas levando à morte. As recorrências têm sido motivo de grande frustração para os otorrinolaringologistas há várias décadas. É considerada uma das doenças de mais difícil controle dentro da especialidade. As lesões podem afetar a boca, o nariz, a faringe, o esôfago e toda a árvore traqueobrônquica. Na laringe, os locais mais frequentemente acometidos são as pregas vocais, a epiglote, e as pregas vestibulares. Fora desta, os sítios mais comuns são: o límen do véstíbulo nasal, a superfície nasofaríngea do palato mole, a carina e os brônquios²² (Figura 4)

O tema HPV e carcinogênese sem dúvida, ainda será muito estudado e pesquisado, muitas cepas ainda serão descobertas e os exames de detecção devem ser melhorados tanto em sensibilidade quanto em especificidade. Provavelmente em alguns anos teremos respostas concretas quanto à real importância da presença do HPV em relação aos tumores malignos da cavidade bucal. Enquanto houver dúvida, acreditamos que faz parte da prevenção do câncer bucal, a detecção e tratamento do HPV, principalmente dos genótipos de alto risco.

Tratamentos Preconizados

Imunomoduladores

Agentes imunomoduladores, como o imiquimode e o interferon, podem auxiliar no estímulo da resposta imune. O tratamento com imiquimode reduz a carga viral em mais de 90% e auxilia no desenvolvimento de memória imunológica, o que poderia auxiliar no combate a recidivas²³.

O imiquimode, um modificador da resposta biológica, mimetiza o que ocorre na resposta imune normal quando o HPV é reconhecido pelo sistema imune. Este derivado imidazoquinolínico estimula vários braços da imunidade inata e adaptativa em resposta ao reconhecimento de antígenos do HPV, induzindo a secreção de citocinas pelos macrófagos e monócitos. O interferon limita a reprodução de partículas virais de HPV e tem atividade antiproliferativa que diminui o crescimento de células infectadas pelo HPV. As células T HPV-específicas e células “natural killer” matam as células infectadas pelo HPV²⁴. Os monócitos e macrófagos fagocitam o debris celular. Os efeitos combinados destas ações resultam em redução do tamanho da lesão e desaparecimento da mesma. A indução destas citocinas ocorre rapidamente após a aplicação do creme de imiquimode (6 a 8 horas), e acredita-se que altos níveis possam ser mantidos até por 16 semanas após aplicação do creme.

Vacina

A vacina quadrivalente contra HPV- 6, 11, 16 e 18 vem sendo pesquisada através de estudos clínicos randomizados, cegos em todo o mundo. A cobertura da vacina é a mesma em todos os países testados. Vacinas profiláticas são baseadas em partículas semelhantes ao



Figura 4. Câncer de Orofaringe.

Fonte -<http://www.minutobiomedicina.com.br> – acesso em 15/12 2014

vírus. As partículas utilizadas, chamadas de VLP (“*virus-like particles*”), têm em sua constituição básica apenas a proteína L1 do capsídeo viral. Cinco dessas proteínas formam um capsômero, e 72 capsômeros compõem uma VLP, estruturalmente igual ao HPV. Uma vez injetadas por via intramuscular, as VLPs levam à formação de anticorpos séricos. Trata-se, portanto, de uma vacina não-infecciosa e não oncogênica que induz a formação de anticorpos neutralizadores de alta titulação e específicos para o HPV²⁵.

Agentes tópicos ceratolíticos

Ácido tricloroacético de 50% a 90% aplicado uma vez por semana, por quatro semanas ou até o desaparecimento da lesão. Indicado nos casos de verrugas externas especialmente quando não há queratinização. Na mulher grávida, tem grande indicação, pois não tem efeitos adversos para o feto, independentemente da idade gestacional. Por meio de análise pela PCR, evidenciou-se o desaparecimento do HPV em 93% dos espécimes biopsiados, comparados à fração não tratada, demonstrando a capacidade desta substância de causar dano ao DNA viral²⁶.

O sucesso terapêutico atinge índices de até 80% e as taxas de recorrência variam entre 30% e 60% com o uso tópico de ácido bi ou tricloroacético.

A podofilotoxina a 0,5% em solução ou 0,15% em creme, aplicação sobre as lesões de pele, duas vezes ao dia, durante três dias consecutivos e pausa de quatro dias, durante no máximo quatro semanas. Indicada no tratamento de verrugas dos genitais femininos e do pênis, por meio de auto-aplicação em casa. Não deve ser usado em grávidas e crianças²⁷.

A erradicação das verrugas tratadas com podofilotoxina é demonstrada em 45% a 88% dos pacientes. Mais recentemente, demonstrou-se que a podofilotoxina é eficaz e bem tolerada. Além disso, pelo fato de ser de auto-aplicação, o seu custo é bem menor que os tratamentos que necessitam da visita ao profissional médico para que se faça a sua aplicação.

Cirúrgico

Pelo método cirúrgico pode ser empregado a excisão feita com bisturi de lâmina e a eletrocoagulação da lesão. Outros métodos como a crioterapia, apresenta um índice de cura entre 69% e 79%²⁸.

A laserterapia como forma terapêutica é muito eficaz para tratamento de condilomatoses em mulheres grávidas, procedendo a excisão cirúrgica pela eletrocauterização e vaporização pelo laser de carbono²⁹.

Antiviral

O mais utilizado é o cidofovir, agente antiviral que atua impedindo a síntese do DNA pela inibição da DNA Polimerase, diminuindo a duplicação do vírus, age principalmente nos vírus que causam doenças cutâneas. O uso tópico em forma de creme ou intralesional é tido como efetivo no tratamento e prognóstico das infecções. Todavia, quando utilizado sistemicamente recomenda-se a redução da dose em pacientes portadores de insuficiência renal.

CONCLUSÃO

Nesta revisão pode ser aferido que à medida que os conhecimentos sobre o papilomavírus humano (HPV) avançam, abrem-se novas perspectivas para entender e tratar adequadamente as lesões induzidas por este vírus. Atualmente o principal objetivo do tratamento da infecção clínica pelo HPV tem consistido na remoção da lesão visível através da destruição dos condilomas com substâncias ácidas ou excisionais, não atuando diretamente na causa do problema, o HPV. Por este motivo, observa-se que o número de recorrências recidivantes tem sido frequentes em cerca de 30% a 50%, por meses ou anos, isto devido à replicação viral que ocorre nos tecidos periféricos à lesão tratada³⁰.

Devido ao HPV não causar lise ou morte da célula do hospedeiro, o vírus permanece isolado do contato de células do sistema imune. O atraso no reconhecimento da presença do HPV é o responsável pela natureza recidivante na maioria das lesões.

Os eventos necessários para a indução da resposta imune ocorrem da mesma maneira em lesões induzidas por HPV de baixo e alto risco, tanto externas como internas. Este processo ocorre espontaneamente em 20% a 34% dos indivíduos infectados. Em outros 60%, a destruição localizada e repetida dos condilomas por período de até um ano estimulará este processo levando a remissão clínica mantida. Entretanto, em aproximadamente 20% das lesões HPV-induzidas não existe resposta às terapias citodestrutivas, sendo as mesmas refratárias a tratamentos padrões.

REFERENCIAS

1. Soares CP, Malavazi I, Reis RI, Neves KA, Zuanon JAS, Neto CB *et al.* Presença do papilomavirus humano em lesões malignas de mucosa oral. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35(5):439-44.
2. Heaton CL. Clinical manifestations and modern management of condylomata acuminata: a dermatologic perspective. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172(4):1344-50.
3. Chang F. Role of papillomaviruses. *J Clin Pathol.* 1990; 43(4):269-76.
4. IARC. Working group on the evaluation of cancer—preventive strategies. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press. IARC Handbooks of Cancer Prevention, v.10, 2005. INCA.
5. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental cofactors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002; 89(2): 191-9.
6. Silva HA, Silveira LMS, Pinheiro WMF, Mendes APS, Ribeiro WR, Sousa Junior MF. Papilomavirus humano e lesões intra-epiteliais cervicais: estudo colpocitológico retrospectivo. *Rev Bras Anal Clin.* 2003; 35(3):117-21.
7. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6(5): 271-8.
8. Myint SH, Shaw PAV. Laboratory identification of human papilloma virus infection. In: Mindel A. *Genital Warts Human Papillomavirus Infection.* London: Edward Arnold, 1995. p. 35-52.
9. Fehrman F, Klumpp DJ, Laimins LA. Human Papillomavirus Type 31 E5 protein supports cell cycle progression and activates late viral functions upon epithelial differentiation. *J Virol.* 2003; 77(5): 2819-31.
10. Borges TM. *Imunologia da infecção pelo HPV.* Monografia de Especialização, ICB/DM/UFMG, 60 p, 1988.
11. Jenson AB, Rosenthal JD, Olson C, Pass F, Lancaster WD, Shan K. Immunologic relatedness of papillomaviruses from different species. *J Natl Cancer Inst.* 1980; 64(3): 495-500.
12. Cason J, Kaye JN, Jewers RJ, Kambo PK, Bible JM, Kell B *et al.* Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. *J Med Virol.* 1995; 47(3):209-18.
13. Syrjanen S. Human papillomavirus infections and oral tumors. *Med Microbiol Immunol. (Berl),* 2003; 192(3):123-8.
14. Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Giannoudis A, Tsoli E, Danassi-Afentaki D *et al.* "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. *Mod Pathol.* 2000; 13(6):644-53.
15. Regezi JA, Sciubba JJ. *Patologia bucal. Correlações clínico patológicas.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 144-57, cap. 6.
16. Cheville NF, Olson C. Cytology of the carcine oral papilloma. *Am J Pathol.* 1964; 45:849-72.
17. Schmauz R, Okong P, Villiers EM, Dennin R, Brade L, Lwanga SK *et al.* Multiple infections in cases of cervical cancer from a high-incidence area in tropical Africa. *Int J Cancer.* 1989; 43(5):805-9.
18. Eversole LR. Papillary lesions of the oral cavity: relationship to human papillomaviruses. *J Calif Dent Assoc.* 2000; 28(12):922-7.
19. Köse O, Akar A, Safali M, Tastan HB, Kurumlu Z, Gür AR. Focal epithelial hyperplasia treated with interferon alpha-2a. *J Dermatolog Treat.* 2001; 12(2):111-3.
20. Viraben R, Aquilina C, Brousset P, Bazex J. Focal epithelial hyperplasia (Heck disease) associated with AIDS. *Dermatology.* 1996; 193(3):261-2.
21. Cummings CH, Fredrickson J M. *Otolaryngology Head & Neck Surgery,* Mosby, Third Edition Copyright, 1998.
22. Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993; 102(8): 580-3.
23. Arany I, Tyring SK, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH *et al.* Enhancement of the innate and cellular immune response in patients with genital warts treated with topical imiquimod cream 5%. *Antiviral Res.* 1999; 43(1): 55-63.
24. Kose O, Akar A, Safali M, Tastan HB, Kurumlu Z, Gur AR. Focal epithelial hyperplasia treated with interferon alpha 2a. *J Dermatolog Treat.* 2001; 12(2): 111-3.
25. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6(5): 271-8.
26. Zhu WY, Blauvelt A, Goldstein BA, Leonard C, Penneys NS. Detection with the polymerase chain reaction of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata treated in vitro with liquid nitrogen, trichloroacetic acid, and podophyllin. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26(5):710-4.
27. Greenberg MD, Rutledge LH, Reid R, Berman NR, Precop SL, Elswick RK Jr. A double blind randomized trial of 0.5% podofilox and placebo for the treatment of genital warts in women. *Obstet Gynecol.* 1991; 77(5): 735-9.
28. Bashi SA. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital warts. *Int J Dermatol.* 1985; 24(8):535-6.
29. Arena S, Marconi M, Frega A, Villani C. Pregnancy and condyloma: evaluation about therapeutic effectiveness of laser CO2 on 115 pregnant women. *Minerva Ginecol* 2001; 53(6) 389-96.
30. Ferenczy A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol.* 2002; 3(1): 11-6.

Correspondência

Rosimar de Castro Barreto
 Endereço: Rua João Navarro Filho -333 - Bessa
 CEP: 58037-108
 João Pessoa – Paraíba - Brasil
 E-mail: rosimar@ccs.ufpb.br