

Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica

Oral manifestations related to papillomavirus (HPV)

*Therezita M.P.G.Castro¹, Cícero E.R.Neto²,
Krysthiane A. Scala³, Wanessa A. Scala⁴*

Palavras-chave: papilomavírus (HPV), cavidade oral.
Key words: human papillomavirus (HPV), oral cavity.

Resumo / Summary

O papilomavírus (HPV) é um DNA vírus do grupo papovavírus, que é altamente transmissível sexualmente, sendo freqüente na região ano-genital e raro na mucosa oral. A sua implantação oral pode ser por auto-inoculação ou pelo contato oro-sexual. As manifestações orais associadas ao HPV são: papiloma, condiloma acuminado, verruga vulgar, hiperplasia epitelial focal, leucoplasias, líquen plano e carcinoma. O diagnóstico é dado pelo exame da lesão e confirmado pela biópsia, com a identificação do tipo de HPV pelas técnicas de biologia molecular (captura híbrida e PCR). O tratamento, dependendo da lesão, pode ser clínico e/ou cirúrgico, obtendo assim a cura clínica, pois o vírus permanece no epitélio da mucosa mesmo após o tratamento.

The human papillomavirus (HPV) is a DNA virus, of the papovavirus group, that is highly sexually transmittable. It is common in the anal and genital parts and rarely in the oral mucosa. The oral implantation can be by self-inoculation or by oral-sexual contact. The oral manifestations related to HPV are: papilloma, condyloma acuminatum, verruca vulgaris, focal epithelial hyperplasia, leukoplasia, lichen planus, and the squamous cell carcinoma. The diagnosis is performed by lesion exam and confirmed by biopsy, showing the HPV genotype by molecular biology techniques (hybrid capture and PCR). The treatment, depending on the lesion, can be clinical or surgical, allowing clinical cure, because the virus remains in the epithelium of the mucosa even after the treatment.

¹ Pós-Graduanda (mestrado) da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

² Prof. Dr. Coordenador do Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

³ Graduanda do curso de Medicina da Universidade Federal de AL (UFAL).

⁴ Graduanda do curso de Medicina da Universidade Federal de AL (UFAL).

Trabalho realizado no Departamento de Otorrinolaringologia da UFAL.

Endereço para Correspondência: Av. Alvaro Otacílio 3031 ap. 402 Ponta Verde 570335-180 Maceió AL.

Fax (0xx82)241-0601 – E-mail: therezitagalvao@bol.com.br

Trabalho apresentado no III Congresso Triológico de ORL, no Rio de Janeiro, em outubro de 2003.

Artigo recebido em 30 de janeiro de 2004. Artigo aceito em 26 de abril de 2004.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, tem sido observado um crescente aumento no número de infectados pelo papilomavírus humano (HPV), tanto em homens quanto em mulheres. Trata-se de um DNA vírus, não cultivável, pertencente à família Papovaviridae, que possui considerável tropismo pelo tecido epitelial e mucoso.^{1,2} É mais freqüente na região anogenital, entretanto, devido ao aumento da prática do sexo oral, o papilomavírus passou a ser mais encontrado na mucosa bucal.^{3,4}

Mais de 100 tipos de HPV foram identificados até o presente. Desses, 24 tipos foram associados a lesões orais.⁵ Na mucosa oral, tem sido fortemente implicado como um agente etiológico do papiloma, condiloma, verruga vulgar, leucoplasias, líquen plano, hiperplasia epitelial focal e carcinoma.⁶

Os avanços no campo da genética e biologia molecular têm contribuído decisivamente para o estudo desses vírus. De todas as técnicas de detecção de DNA do HPV, a reação em cadeia da polimerase (PCR) é a mais sensível.⁷

Nesse estudo foi realizada uma revisão bibliográfica a respeito das manifestações orais associadas ao papilomavírus humano (HPV), seu diagnóstico, tratamento e profilaxia.

REVISÃO DA LITERATURA

HPV é abreviatura utilizada para identificar o Papilomavírus humano, causador do condiloma acuminado (do grego *kondilus* = tumor redondo, e do latim *acuminare* = tornar pontudo), também conhecido como crista de galo ou verruga venérea.^{1,4} Trata-se de um DNA-vírus, não cultivável, pertencente à família Papovaviridae, é um pequeno vírus, de 55nm de diâmetro, sem envelope, com 72 capsômeros, em um capsídeo com simetria icosaédrica.⁸ Apresenta considerável tropismo pelo tecido epitelial e mucoso.^{2,9}

Tem sido encontrado em lesões da cavidade oral e nasal, na conjuntiva, seios paranasais, laringe, mucosa traqueobrônquica, esôfago, uretra, trato anogenital e pele.^{10,11}

Atualmente, a infecção genital pelo HPV é a doença sexualmente transmissível (DST) viral mais freqüente na população sexualmente ativa em todo o mundo. Em 1996, o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) estimava em 500 mil a 1 milhão de casos novos, por ano, de infecção pelo HPV. Na ocasião, os índices de HPV eram suplantados apenas por infecção clamidiana (4 milhões) e tricomoníase (3 milhões).¹²

Em 1996, o World Health Association considerou o HPV como uma importante causa de câncer cervical, em cerca de 99.7% dos casos em todo mundo.¹³

Já foram identificados mais de 100 tipos de HPV. Desses, 24 tipos foram associados com lesões orais (HPV-1,

2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72 e 73).⁷

Baseado na associação do HPV como precursores de lesões e no aparecimento do câncer, os HPVs são agrupados nos tipos de baixo riscos (6, 11, 42, 43 e 44) e os de alto riscos (16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70).^{4,13}

Na mucosa oral, a prevalência do HPV e seu papel na patogênese de displasias e câncer não está completamente esclarecido.¹⁴ Terai M. et al, em 1999, num estudo sobre prevalência do HPV na cavidade oral normal em adultos, mostrou que o papilomavírus humano foi encontrado em mucosa oral normal pelo método PCR e observou a predominância de HPV-18 em infecção subclínica ou latente, sugerindo ser a cavidade oral um reservatório deste vírus e a infecção em combinação com outros fatores como cigarro e álcool podendo mais tarde desenvolver neoplasias.¹¹

A transmissão do HPV para a mucosa oral ocorre por auto-inoculação e através da prática de sexo oral.^{2,15} A atividade sexual, quando exercida precocemente, aliada a um número alto de parceiros sexuais, juntamente com o fumo, paridade e outras doenças sexualmente transmissíveis podem contribuir para aumentar as chances de infecção pelo vírus.⁸ Na cavidade oral, é a língua o local mais freqüente de lesões pelo HPV, com incidência de 55% em um estudo realizado por Premoli de Percoco & Christensen em 1992. Outros locais na boca são: palato, mucosa bucal, gengiva, lábios, tonsilas, úvula e assoalho da boca.¹⁶ O assoalho da boca é um local de muita saliva, onde agentes cancerígenos, como álcool e fumo, aí dissolvidos, permitem maior oportunidade para ação deletéria viral.⁴ O período de incubação varia de 2 a 8 semanas e tem relação com a competência imune individual. A progressão da fase de incubação para de expressão ativa depende de três fatores: da permissividade celular, do tipo do vírus e do estado imune do hospedeiro.¹

O diagnóstico do papilomavírus humano na mucosa oral é dado pelo exame clínico, citologia, biópsia, imunohistoquímica, hibridização do DNA, captura híbrida e PCR (*polimerase chain reaction*).^{7,17,18} O aspecto citológico da infecção do HPV caracteriza-se por: critério maior: coilócitos com halos citoplasmáticos perinucleares e displasias nucleares; nos critérios menores: diskeratocitos, metaplasia, macrócitos e binucleação.¹

A biópsia vai permitir o estudo histopatológico de amostra representativa da lesão, para confirmar e graduar a lesão, não sendo capaz de identificar o tipo do HPV, o que se obtém apenas através das técnicas de biologia molecular (hibridização in situ, captura híbrida e PCR – Reação em Cadeia de Polimerase)^{8,17,19}. O PCR, como uma técnica que revolucionou a virologia, devido à sua sensibilidade extremamente alta, pode detectar até 1 genoma viral em 100.000 células. Sob ótimas condições experimentais, é o método de detecção mais sensível.^{7,8}

Recentemente, os dois métodos mais amplamente usados e que têm equivalência em sensibilidade são captura híbrida e PCR com primers gerais. Este tipo de PCR é potencialmente capaz de detectar todos os HPV mucosos. São usados primers consenso GP%+/GP6+ e primers degenerados MY09/11.^{7,20}

De acordo com os estudos de vários autores, entre as alterações bucais possivelmente associadas ao HPV, é possível destacar as seguintes: papiloma, condiloma acuminado, verruga vulgar, hiperplasia epitelial focal, líquen plano, leucoplasia, carcinoma de células escamosas e carcinoma verrucoso.^{4,6,10}

Papiloma de célula escamosa

É um tumor benigno que pode ocorrer em qualquer idade. Geralmente afeta o palato mole. Clinicamente, se apresenta como lesão exofítica, de superfície rugosa, coloração rosada ou esbranquiçada e pode ser pediculada ou sésil. Os HPV 6 e 11 são os tipos mais envolvidos.^{4,21}

Condiloma acuminado

Na boca, o condiloma é transmitido pela prática de sexo oral, podendo também ocorrer por auto-inoculação. Clinicamente, se apresenta como nódulos múltiplos, pequenos, rosados ou esbranquiçados, que se proliferam em projeções papilares e podem ser pediculados ou sésseis. O contorno da superfície na maioria dos casos é mais do tipo couve-flor do que de papilomas. Os HPV 6 e 11 também foram os mais encontrados.^{16,22,23}

Verruga vulgar

As verrugas orais são lesões de consistência firme, superfície rugosa e base sésil. Clínica e histopatologicamente se assemelham ao papiloma e ao condiloma. Ocorrem mais freqüentemente na língua e lábio. Os HPV 2 e 4 foram os mais encontrados.^{4,14}

Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck)

Clinicamente, a lesão surge como nódulos múltiplos, elevados, moles e arredondados, assintomáticos e de coloração variável entre o rosa pálido à cor normal da mucosa. Quando a mucosa é distendida, a lesão desaparece. Foram observados na mucosa oral de índios americanos e brasileiros e de esquimós do Alasca. A etiologia virótica tem sido sugerida em vários estudos. Lutznet e Syrjanen detectaram antígenos de HPV e foi encontrado em vários estudos a presença de HPV 13 e 32.^{4,24,25}

Líquén plano

É uma doença relativamente comum, de etiologia desconhecida que pode acometer a pele e mucosa oral. Na cavidade oral, se caracteriza por lesões que consistem em pápulas brancas radiadas ou cinzas, aveludadas, filiformes, em arranjo linear, anular ou retiforme na mucosa bucal.

Syrjänen et al. em 1987 detectou a presença do HPV 6 e 11 em biópsia do líquen plano, mais o papel etiológico viral ainda não está bem esclarecido.^{10,21}

Leucoplasia oral

É uma mancha branca ou placa que não pode ser caracterizada clínica ou histologicamente como qualquer outra doença. Histologicamente, a leucoplasia pode mostrar uma variedade de alterações epiteliais, variando desde hiperplasia epitelial inócua até vários graus de displasia. Foram encontrados HPV 6,11 e 16 em alguns casos de leucoplasias, entretanto o papel do HPV na etiologia da leucoplasia oral não está claro.^{4,10,21}

Carcinoma oral

O Carcinoma de células escamosas é a forma mais freqüente, que pode ser um tumor nodular ou mesmo uma úlcera crônica. Em 1983, Syrjanen et al. sugeriram o envolvimento do HPV com o câncer bucal, quando associaram as alterações celulares encontradas em lesões malignas e pré-malignas da boca às mesmas que ocorriam no câncer da cérvix uterina. O HPV 16 parece ser o tipo de HPV mais freqüente associado a carcinoma orais.

No desenvolvimento do câncer oral, os fatores mais comumente associados são fumo, álcool, sífilis, deficiências nutricionais, sol (principalmente em lesões labiais), traumatismo, má higiene e irritação por bordas pontiagudas de dente ou dentaduras. Além desses, os vírus estão sendo amplamente investigados como suspeitos de desenvolverem o papel de agentes carcinogênicos.^{9,10}

O tratamento de lesões orais por HPV como o condiloma, papiloma ou verruga pode ser clínico ou cirúrgico, cujo objetivo é a remoção da lesão visível, por não haver tratamento eficaz para a erradicação definitiva do HPV. Pode ocorrer recidiva das lesões em locais previamente tratados e em outros, com incidência entre 20 a 30% dos casos.^{26,27}

No tratamento clínico, são usados agentes cáusticos, que produzem destruição tecidual; o mais usado é o ácido tricloacético (50 a 90%) sobre a lesão uma vez por semana, por 4 semanas. Um outro é a podofilina a 25%, em solução alcoólica ou a 0.5 % em gel aplicada na lesão 2 a 3 vezes por semana. Existem também os antitumorais, como o 5-fluoracil em creme que tem eficácia comparável aos outros agentes, porém o alto custo e intolerância por irritação local extrema restringem o seu uso. O tratamento cirúrgico com excisão cirúrgica, elétrica ou a laser, podem ser utilizados nas lesões, com a vantagem de preservar amostra de tecido viável para estudo anatomopatológico. A eletrocauterização ou crioterapia pode ser uma alternativa, porém pode ser dolorosa no caso de lesões extensas e em locais mais inervados, como na vulva, vagina e perineo.^{1,26-28}

A profilaxia consiste em orientação clínica, esclarecendo que, mesmo após o tratamento, o vírus permanece na mucosa oral, devendo assim manter-se higiene bucal, a

preservação da monogamia, juntamente com o uso de preservativo e revisão clínica periódica, abolindo-se também o cigarro e álcool.^{26,29} O desenvolvimento de vacinas encontra algumas dificuldades, principalmente com relação à variedade de tipos de HPV e à impossibilidade de cultivá-la em tecidos.^{1,26}

A prevenção, como estratégia para controle da transmissão do HPV e promoção do diagnóstico precoce, deve ter como componente a constante informação para a população geral. Para tanto, são necessárias atividades educativas capazes de promover a percepção dos fatores de risco associados, em especial os relacionados com o comportamento sexual, além da adoção de medidas preventivas de caráter pessoal.³⁰

DISCUSSÃO

O papilomavírus (HPV) é o vírus mais transmitido sexualmente e tem grande importância na etiopatogenia do câncer do colo uterino, enquanto na mucosa oral não está completamente esclarecido. Atualmente, a prática do sexo oral e a variação de parceiros contribuiu muito para elevar a transmissão do HPV na mucosa oral.

Vários trabalhos da literatura relatam que o diagnóstico do papilomavírus humano é dado pelo exame clínico, biópsia e através das técnicas de biologia molecular. No entanto, o exame clínico e a biópsia nos informa sobre as características da lesão sugestiva do HPV, enquanto os exames como PCR e captura híbrida identificam os tipos do HPV, sendo estes considerados os exames de maior sensibilidade e os mais usados na atualidade.

Dentre as lesões bucais possivelmente associadas ao HPV observadas neste estudo constatou-se que o condiloma, papiloma e verruga na cavidade oral são as manifestações orais mais frequentes do HPV, causada principalmente pelo HPV 6 e 11.

Estudos encontraram o papilomavírus em lesões de mucosa oral, como: o líquen plano, hiperplasia epitelial focal, leucoplasia e câncer da mucosa oral, mas ainda não está bem esclarecido o seu papel etiopatogênico nestas patologias. Foi constatado que o HPV 16 parece ser o tipo mais associado ao carcinoma da mucosa oral.

O cigarro e álcool são os fatores mais frequentes que, em combinação com o vírus na cavidade oral, pode mais tarde desenvolver uma neoplasia.

O tratamento do HPV, qualquer que seja, adotado por vários autores, tem como objetivo a cura clínica, pois não há a erradicação definitiva do vírus, ocorrendo ou não recidiva, o que depende do estado imune de cada portador.

Foi observado na literatura que a profilaxia do HPV visa o controle da transmissão do vírus e diagnóstico precoce da doença, o que torna necessária a realização de programas educativos para doenças sexualmente transmissíveis e o uso de medidas preventivas para a população. A vacinação, ainda

em estudo, será futuramente a solução no controle desta doença.

COMENTÁRIOS FINAIS

Espera-se, com as pesquisas futuras, que se possa encontrar mais esclarecimento sobre o HPV e sua infecção na mucosa oral, principalmente nas lesões subclínicas e no carcinoma oral e que a profilaxia no combate a este vírus consiga diminuir a incidência do HPV que aumenta a cada dia, principalmente nos jovens e adolescentes. A vacinação será futuramente a solução para este mal que atormenta a todos nós.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camargos AF, Hugo de Melo V. Ginecologia ambulatorial. Coopamed Belo Horizonte; 2001. p. 397-400.
2. Giraldo CP, Simões JK, Filho DR, Tambascia JK, Dias ALV, Pacelo PCC. Avaliação Citológica da Orofaringe de Mulheres portadoras de HPV genital. Rev Bras Ginecol Obstet 1996 out; 18(9):737-42.
3. Kellokoski JK, Syrjänen SM, Kataja V, Yliskoski M, Syrjänen KJ. Acetowife Staining and its significance in diagnosis of oral mucosal lesions in women with genital HPV infections. J Oral Pathol Med 1990; 19: 278-83.
4. Sarruf MJB, Dias EP. Avaliação Citopatológica da cavidade bucal em pacientes portadores de infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV). J Bras Doenças Sex Trans 1997; 9(2):4-18.
5. Pignatari SSN, Weckx LLM, Maurice LL, Bordasch A. Biologia molecular no diagnóstico das infecções por papilomavírus humanos (HPV) em otorrinolaringologia. Rev Bras Otorrinolaringol 19956 mar-abr; 61(2):91.
6. Kellokoski JK, Syrjänen SM, Chang F, Yliskoski M, Syrjänen KJ. Southern blot hybridization and PCR in detection of oral human papillomavirus (HPV) infections in Women with gwnital HPV infections. J Oral Pathol Med 1992; 21: 459-64.
7. Oliveira MC, Soares RC, Pinto LP, Costa A de LL. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. Rev Bras Otorrinolaringol 2003 jul/ago; 69(4): 553-9.
8. Tavares RR, Passos MRL, Cavalcanti SMB, Pinheiro VMS, Rubinstein I. Condiloma genital em homens e soropositividade para HIV. DST- J Bras Doenças sexualmente transmissíveis 2000; 12(1):4-27.
9. Hoffmann M, Kahan T, Mahnke CG, Goeroegh T, Lippert BM, Werner JA. Prevalence of Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck determined by Polymerase reaction and Southern Blot Hybridization: Proposal for Optimized Diagnostic Requirements. Acta Otolaryngol (Stockh) 1998; 118: 138-44.
10. Chang F, Syrjänen S, Kellokoski J, Syrjänen K. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. J Oral Pathol Med 1991; 20: 305-17.
11. Terai M, Hashimoto K, Yoda K, Sata T. High prevalence of human papillomaviruses in the normal oral cavity of adults. Oral Microbiol and Immunology 1999; 14:201-5.
12. Okada MMK, Gonçalves MAG, Giraldo PC. Epidemiologia e Patogênese do Papilomavírus humano (HPV). In: Carvalho JJM, Oyakawa N. I Consenso Brasileiro do HPV. 1ª edição. São Paulo: BG Cultural; 2000. p.1-6.
13. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clinical Microbiology Reviews Jan 2003; p. 1-17.
14. Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa premalignant conditions and squamous cell carcinoma: a retrospective review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 82:57-68.

-
15. Chappuis JM, Papa BM, Maldonado MS, Consigli JE. Patologia blanca de la mucosa oral. Arch Argent Dermatol 1998; 48: 209-33.
 16. Premoli-de-Percoco G, Christensen R. Human Papillomavirus in Oral Verrucal-Papillary Lesions. Pathologica 1992; 84: 383-92.
 17. Lancellotti CLP, Levi JE, Silva MALG, Schwarzschild M, Nicolau SM. In: Carvalho JJM, Oyakawa N. I Consenso Brasileiro do HPV. 1ª edição. São Paulo: BG Cultural 2000; 4: 45-60.
 18. Sambrook J, Ffritsch EF & Maniatis T. Molecular Cloning: A laboratory Manual. Vol. 1, 2, 3. Cold Spring: Harbour Laboratory NY; 1989.
 19. Alvarenga GC, Sá EMM, Passos MRL, Pinheiro VMS. Papilomavírus humano e carcinogênese no colo do útero. J bras doenças sex transm 2000; 12(1):28-38.
 20. Badaracco G, Venuti A, Acambia G, Mozzetti S, Benedetti Panici P, Mancuso S, Marcante ML. Concurrent HPV infection in oral and genital mucosa. J Oral Pathol Med 1998; 27: 130-4. Munksgaard; 1998.
 21. Nassif ACF, Bóros LF, Júnior JB. Infecção da Cavidade Oral pelo Papilomavírus Humano. In: Campos CAH, Costa HO. Tratado de Otorrinolaringologia. 1ª edição. São Paulo: Roca; 2003. p.314-6.
 22. Baia KLR, Lima PC, Novaes IM, Neto JAL, Hurtado WV, Inojosa IAJ, Machado JL. Manifestações orais induzidas por HPV: Revisão de literatura e relato de caso/ J Bras odontol clín 6 1999 jan-fev; 3(13):62.
 23. Tominaga S, Fukushima K, Nishizaki K, Watanabe S, Masuda Y, Ogura H. Presence of Human Papillomavirus Type 6f in Tonsillar Coudyloma Acuminatum and Clinically Normal Tonsillar mucosa. Japanese Journal of Clinical Oncology 1996; 26: 393-7.
 24. Jimenez C, Correnti M, Salma N, Cavazza ME, Perrone M. Detection of human papillomavirus DNA in benign oral squamous epithelial lesons in Venezuela. J Oral Pathol Med 2001; 30(7):385-8.
 25. Schwenger JU, Von Buchwald C, Lindeberg H. Oral focal epithelial hyperplasia. Any risk of confusion with oral condylomas? Ugeskr Laeger 2002; 164(37): 90-4287.
 26. Tatti SA, Belardi G, Marini MA, Eiriz A, Chase LA, Ojeda J, González S, Salas O, Morales E. Conso em la metodologia diagnóstica y terapêutica para lãs verrugas anogenitales. Revista de Obstretícia y Ginecologia Latino-Americanas 2001; 59(3): 117-31.
 27. Gross GE, Barrasso R. Princípios gerais do tratamento. In: Infecção por Papilomavírus Humanos: Atlas Clínico de HPV. 2ª ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda; 1999. p.49-61
 28. Suskind DL, Mirza N, Risin D, Stanton D, Sachdeva R. Coudyloma Acuminatum Presenting as a Base of tongue mass. Otolaryngology Head and Neck Surgery 1996; 114(3): 487-90.
 29. Eluf Neto J, Zeferino LC, Dores GB, Passos MRL. Prevenção da infecção pelo Papilomavírus Humano. DST – J bras Doenças Sex Transmissíveis 2000; 12(1): 39-42.
 30. Zeferino LC, Dores GB, Neto JE, Passos MRL. Prevenção. In: Carvalho JJM, Oyakawa N. I Consenso Brasileiro do HPV. 1ª edição. São Paulo: BG Cultural 2000; p.135-42.