

CORRELAÇÃO DA INFECÇÃO VIRAL PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO COM AS LESÕES PAPILOMATOSAS E O CARCINOMA EPIDERMÓIDE NA BOCA E OROFARINGE

JOSÉ ALBERTO TINOCO, ALESSANDRA FURTADO DA SILVA, CARLOS ALBERTO BASÍLIO DE OLIVEIRA, ABRÃO RAPOPORT*, ANTONIO SÉRGIO FAVA, RICARDO PIRES DE SOUZA

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, SP.

RESUMO – O objetivo deste trabalho é estabelecer a relação entre a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) e o desenvolvimento de lesões malignas (carcinoma epidermóide) e benignas (hiperplasia epitelial papilomatosa e papiloma) de cavidade bucal e orofaringe.

MÉTODOS. Estudo retrospectivo de 66 lâminas e blocos de parafina com tecido biopsiado e fixado com formalina. Esse material, colhido no ano de 2002, refere-se a uma casuística de 44 homens (66,7%) e 22 mulheres (33,3%) com idades que variavam entre 11 e 100 anos. O diagnóstico foi confirmado em 38 casos de carcinoma epidermóide, 20 casos de hiperplasia epitelial papilomatosa e oito casos de papilomas. Utilizamos a imunohistoquímica para analisar

este material e determinar a possível presença do DNA viral nas amostras citadas.

RESULTADOS. Detectamos a presença do DNA viral (HPV) em 16 dos 38 casos de carcinoma (42,5%), 19 em 20 casos de hiperplasia (95%) e em todos os oito casos de papilomas (100%).

CONCLUSÃO. Este estudo demonstrou que as lesões papilomatosas e hiperplásicas da boca e orofaringe estão associadas ao HPV, ao contrário do carcinoma espinocelular que não apresentou correlação estatística significativa com este agente infeccioso.

UNITERMOS: Papilomavírus humano. Carcinoma espinocelular. Boca. Orofaringe.

INTRODUÇÃO

As neoplasias da boca e orofaringe constituem 5% de todas as neoplasias malignas, sendo que destas, 90% são carcinomas espinocelulares. Apesar da exposição da mucosa oral a vários carcinógenos, somente um pequeno percentual dos indivíduos desenvolvem câncer¹. Lembrando que a carcinogênese é um processo multifatorial, a mutagênese é determinada também por agentes co-carcinogênicos como o papilomavírus humano (HPV)^{2,3}. O epitélio da cavidade oral e orofaringe é uma membrana mucosa com propensão para o desenvolvimento neoplásico, sendo exposto a vários carcinógenos nutricionais e ambientais, determinantes de lesões decorrentes de efeitos da infecção pelo HPV e mutagênese química, sendo que dos 77 tipos de HPV isolados, 41 deles apresentam maior tropismo pelas mucosas. A síntese do DNA viral (diferentes seqüências) ocorre na camada

basal do epitélio escamoso, onde a célula neoplásica se desenvolve. Isto ocorre a partir da síntese de três oncogenes (oncoproteínas), sendo que a E5 estimula o fator de crescimento epidérmico (FCE), a E6 ligada ao p53 selvagem e a E7 ao Rb selvagem, todas encontradas nos HPV de alto risco (HPV16,18,31,33,35,39,42) para a mucosa oral^{2,4}.

Quanto à investigação do HPV humano como agente etiológico do CEC da boca e orofaringe, o mesmo foi detectado em lesões pré-malignas do trato genital feminino, onde predominou o mesmo tipo de neoplasia em localização anatômica sujeita a traumas e infecções contínuas³. Dentre os 77 HPV humanos (pequenos DNA vírus), os HPV 6 e 11 são encontrados nas doenças benignas e os HPV 16 e 18 são vírus de alto risco por estarem ligados em 30% com neoplasias malignas humanas⁵.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Heliópolis – HOSPHEL -, composto por 66 lâminas e blocos de parafina com tecido biopsiado e fixado com formalina, no

Laboratório de Citopatologia de Itaperuna (CIPA), Rio de Janeiro, colhidas no ano de 2002, com diagnóstico de três tipos distintos de lesões de boca e orofaringe. Estas estavam divididas em 38 casos de carcinoma epidermóide, 20 casos de hiperplasia epitelial papilomatosa e oito casos de papiloma. Esta casuística referia-se às biópsias de 44 homens e 22 mulheres com idades que variavam entre 11 e 100 anos, com média de 58 anos, mediana de 60 anos.

Dos 66 pacientes, 44 (66,6%) usam algum tipo de prótese dentária (fixa ou removível), sendo que 46 deles (70%) eram etilistas ou tabagistas, 20 (30%) etilistas e tabagistas. Quanto aos hábitos sexuais, todos os portadores de papilomas relataram práticas de sexo oral. Dos 20 pacientes com hiperplasias, 50% referiram práticas sexuais orais e 45% usavam próteses fixas ou removíveis. O sexo oral foi registrado em pacientes mais jovens que não usavam próteses, enquanto que os mais idosos referiam próteses por perdas dentárias, e que há muito tinham abandonado a prática de sexo oral.

O material de biópsia foi submetido a uma segunda revisão confirmando os laudos de exame histopatológico prévios. A seguir foi

*Correspondência:

Rua Iramaia, nº 136 – Jd. Europa
CEP: 01450-020 – São Paulo – SP
E-mail: cpgcp.hospel@attglobal.net

submetido ao teste de imunohistoquímica, método este utilizado para identificar antígenos estruturais à lesão por HPV, independente da informação específica sobre os diversos tipos e subtipos virais⁵.

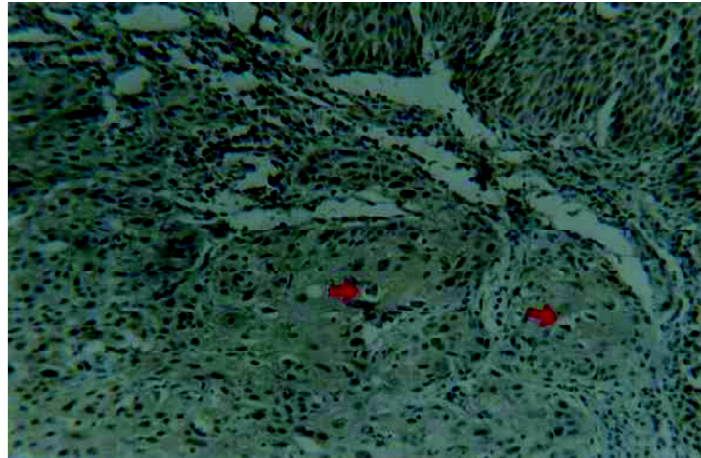
A positividade antigênica foi demonstrada pela marcada coilocitose das camadas superficiais, o que sugere que a expressão dos antígenos virais esteja diretamente correlacionada ao grau de diferenciação celular. Eventuais resultados falso-negativos podem ocorrer com a imunohistoquímica em casos de lesões com infecções virais onde as proteínas da estrutura viral não são detectadas, persistindo, entretanto, o DNA viral. Este método de diagnóstico utilizado neste estudo pode, também, ser indicado na análise de material congelado, flexibilizando, assim, o seu uso.

Foi empregado o anticorpo policlonal do Laboratório Novocastra. Este anticorpo é produzido no coelho pela infusão do vírus do papiloma bovino tipo I modificado e tem a capacidade de reagir em todos os tipos de papilomas vírus humanos.

O método de preparação do material (blocos de parafina) e a aplicação da técnica constituiram-se, em ordem cronológica, das seguintes etapas:

1. Cortes de 5 micra do bloco por micrótomo, em lâminas silanizadas.
2. Colocar as lâminas na estufa, para haver aderência do corte, por 20 minutos.
3. Desparafinar em três passagens por xilol e três passagens por álcool absoluto. Lavar em água corrente.
4. Inibir a peroxidase endógena com água oxigenada a 3% + metanol por 30 minutos – meio a meio (volume) – lavar com água.
5. Recuperação antigênica com tampão citrato em banho-maria a 97°C por 40 minutos. Deixar esfriar até a temperatura ambiente.
6. Lavar com água corrente mais água destilada.
7. Colocar imerso em BSA –albumina bovina por 30 minutos.
8. Enxugar ao redor da lâmina e pingar o anticorpo primário (específico HPV) – *overnight*.
9. Lavar em tampão frís por 10 minutos.
10. Pingar o anticorpo secundário por 30 minutos.

Figura 1 – Fotomicrografia do carcinoma epidermóide (com objetiva de 40x) de palato mole. Evidência de núcleos hipercondensados (pontos marrons com halo branco); células coilocitóticas (coradas pela imunohistoquímica demonstrando presença de HPV)



11. Lavar em tampão frís por 10 minutos.
12. Pingar o estrep Anidina-Biotina por 30 minutos.
13. Lavar em tampão frís por 10 minutos.
14. Lavar em água destilada.
15. Revelar as lâminas com DAB-diamino benidino controlando sua positividade ao microscópio por tempo indeterminado.
16. Lavar em água corrente mais água destilada.
17. Contra-corar com hematoxilina de Harris por dois minutos.
18. Lavar em água corrente mais água destilada.
19. Desidratar, clarificar e montar com bálsamo.
20. Aguardar alguns minutos para secagem.
21. Observar ao microscópio óptico.

Ao microscópio óptico AXIO PHOTO ZEISS (West Germany), com microfotografia e ampliação de 20 e 40 vezes, foi observado o padrão de coloração para identificação viral que é predominantemente nuclear, embora possamos observá-lo também em citoplasma e região perinuclear de células coilocitóticas. Estas células representam a mudança morfológica característica, induzida pela presença do HPV. São células maduras da camada intermediária ou da superfície do epitélio escamoso caracterizadas por algumas anormalidades

citológicas, como núcleo aumentado e hipercondensado, levemente irregular, circundado por uma larga zona clara citoplasmática (manchas); nas margens dessa mancha o citoplasma aparece bastante denso. O núcleo é geralmente singular, mas pode se apresentar de forma dupla e raramente múltipla⁶. No carcinoma epidermóide, os núcleos são hipercondensados (pontos marrons com halo branco) e células coilocitóticas que demonstram a presença do HPV (Figura 1).

Para descrição da casuística utilizou-se de estatísticas descritivas de acordo com o tipo de variável. As variáveis contínuas foram sumarizadas através das medidas de tendência central e de variabilidade enquanto que as variáveis categóricas foram representadas pela distribuição de frequências absolutas e relativas.

O teste de hipótese U de Mann-Whitney foi utilizado para verificar as diferenças entre as idades, sexo e HPV. Para testar as idades com relação ao tipo histológico e ao local do tumor o teste de Kruskal-Wallis foi adotado.

As associações entre tipo histológico e as variáveis categóricas gênero, local do tumor e entre o HPV e gênero, local do tumor e tipo histológico foram verificadas através do teste de frequências qui quadrado. Para todos os testes o valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Dentre os 66 casos avaliados, houve a predominância do gênero masculino em 66,7% e a idade mediana foi de 60 anos. O local mais freqüentemente acometido foi a língua em 48,5% dos casos e, de acordo com a histopatologia, o carcinoma epidermóide correspondeu a 57,6% (Tabela 1).

Em relação ao tipo histológico, houve maior prevalência do carcinoma espinocelular no sexo masculino, e a língua foi a localização mais freqüente, não havendo significância estatística (Tabela 2).

A imunohistoquímica revelou a presença do DNA viral em 66,7% dos casos (44/66). No carcinoma epidermóide, a presença foi detectada em 44,7% de carcinoma epidermóide (17/38), em 95% dos casos de hiperplasia epitelial papilomatosa (19/20) e em todos os casos de papiloma (8/8) (Tabela 3).

Os pacientes HPV positivos tinham idade média de 51,1 anos e os negativos idade média de 71,9 anos, sendo estatisticamente significativo (Tabela 4).

Quanto às correlações da idade com gênero, local do tumor e tipo histológico, ocorreram significâncias estatísticas (Tabela 5) entre idade e tipo histológico ($p < 0,0001$). Pacientes mais idosos (idade média de 69,9 anos) apresentavam lesão maligna (carcinoma epidermóide) e pacientes mais jovens (idade média de 30 a 51 anos) apresentavam lesões benignas como hiperplasia e papiloma, respectivamente. Não houve correlação estatística entre idade, gênero, localização e tipo histológico.

Finalmente, quanto à associação entre HPV e variáveis como o gênero, local do tumor e tipo histológico (Tabela 6), houve significância estatística somente entre o HPV e o tipo histológico ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

A literatura envolvida nos últimos 20 anos demonstrou que os estudos realizados neste período revelaram a importância do vírus do papiloma humano (HPV) em lesões de cavidade bucal e orofaringe. A maioria absoluta dos autores referidos acredita haver relação do HPV com estas lesões. Uns, de forma mais conservadora, relatam que seria um fator adicional (co-fator) ou, apenas, um agente de proliferação celular; outros mais categóricos o confirmam como agente etiológico.

Tabela 1 – Distribuição das variáveis demográficas, clínicas e histopatológicas

| Variável | Categoria | | |
|----------------------------|-----------------------|-------------|------------|
| Gênero* | Masculino | 44 | (66,7) |
| | Feminino | 22 | (33,3) |
| Idade (anos) [†] | | 58,0 ± 22,8 | (11 – 100) |
| Local do tumor* | Amígdala | 3 | (4,5) |
| | Jugal | 11 | (16,7) |
| | Lábio | 11 | (16,7) |
| | Língua | 32 | (48,5) |
| | Palato duro | 3 | (4,5) |
| | Palato mole | 4 | (6,0) |
| | Úvula | 2 | (3,0) |
| Local da lesão* (agrupado) | Lábio | 11 | (16,7) |
| | Língua | 32 | (48,5) |
| | Jugal | 11 | (16,7) |
| | Outros | 12 | (18,2) |
| Tipo histológico* | Carcinoma epidermóide | 38 | (57,6) |
| | Hiperplasia | 20 | (30,3) |
| | Papiloma | 8 | (12,1) |

* Freqüência absoluta (% dentro do grupo); [†] média ± 1Desvio padrão (limite inferior – limite superior)

Tabela 2 – Distribuição das variáveis gênero e local do tumor de acordo com o tipo histológico

| Variável | Categoria | TIPO HISTOLÓGICO | | | p* |
|----------------|-----------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------|
| | | CEC n (%) [‡] | Hiperplasia n (%) [‡] | Papiloma n (%) [‡] | |
| Gênero | Masculino | 26 (68,4) | 12 (60,0) | 6 (75,0) | 0,704 |
| | Feminino | 12 (31,6) | 8 (40,0) | 2 (25,0) | |
| Local da lesão | Lábio | 7 (18,4) | 4 (20,0) | 0 (0,0) | NA |
| | Língua | 18 (47,4) | 8 (40,0) | 6 (75,0) | |
| | Jugal | 5 (13,2) | 6 (30,0) | 0 (0,0) | |
| | Outros | 8 (21,0) | 2 (10,0) | 2 (25,0) | |

[‡] Freqüência absoluta (% dentro do grupo); * Teste do qui quadrado, com significância de 5%; CEC = Carcinoma epidermóide; NA = Não avaliado

Tabela 3 – Distribuição da variável tipo histológico de acordo com a positividade para o HPV

| Tipo histológico | Total de casos | HPV | |
|------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| | | positivo n (%) | negativo n (%) |
| Carcinoma epidermóide [‡] | 38 | 17 (44,7) | 21 (55,3) |
| Hiperplasia [‡] | 20 | 19 (95,0) | 1 (5,0) |
| Papiloma [‡] | 8 | 8 (100,0) | 0 (0,0) |
| Total[‡] | 66 | 44 (66,7) | 22 (33,3) |

[‡] Freqüência absoluta (% dentro do grupo); HPV = Vírus do papiloma humano

Tabela 4 – Correlação entre a idade e positividade para o HPV

| | Idade (anos) | | | p* |
|--------------|----------------------|---------|-------------|--------|
| | Limites [‡] | Mediana | Média ± IDP | |
| HPV negativo | 28 - 100 | 77,0 | 71,9 ± 17,6 | 0,0002 |
| HPV positivo | 11 - 86 | 56,0 | 51,1 ± 21,2 | |

[‡] Idade mínima e máxima; * Teste U de Mann-Whitney, com significância de 5%; HPV = Vírus do papiloma humano; DP = Desvio padrão

Tabela 5 – Correlação entre a idade e gênero, local do tumor e tipo histológico

| | Idade (anos) | | | P |
|------------------|----------------------|---------|-------------|----------|
| | Limites [§] | Mediana | Média ± IDP | |
| Gênero | | | | |
| Masculino | 14 – 92 | 60,0 | 57,5 ± 21,4 | 0,7959* |
| Feminino | 11 – 100 | 61,5 | 59,1 ± 24,4 | |
| Local da lesão | | | | |
| Lábio | 15 – 86 | 75,0 | 57,9 ± 26,3 | 0,9580** |
| Língua | 26 – 100 | 60,0 | 59,3 ± 21,3 | |
| Jugal | 11 – 84 | 57,0 | 54,7 ± 23,5 | |
| Outros | 24 – 87 | 61,0 | 57,7 ± 22,5 | |
| Tipo histológico | | | | |
| CEC | 28 – 100 | 74,5 | 69,9 ± 15,4 | 0,0001** |
| Hiperplasia | 11 – 77 | 51,0 | 46,3 ± 22,1 | |
| Papiloma | 24 – 40 | 30,0 | 30,7 ± 5,2 | |

[§]Idade mínima e máxima; *Teste U de Mann-Whitney, com significância de 5%; **Teste de Kuskal-Wallis, com significância de 5%; CEC = Carcinoma epidermóide; DP = Desvio padrão

Tabela 6 – Distribuição das variáveis gênero, local do tumor e tipo histológico de acordo com positividade para o HPV

| Variável | Categoria | HPV | | p* |
|------------------|--------------|--------------------------------|--------------------------------|----------|
| | | negativo n (%) [§] | positivo n (%) [§] | |
| Gênero | Masculino | 14 (63,6) | 30 (68,2) | 0,712 |
| | Feminino | 8 (36,4) | 14 (31,8) | |
| Local da lesão | Lábio | 6 (27,3) | 5 (11,4) | 0,416 |
| | Língua | 10 (45,5) | 22 (50,0) | |
| | Jugal | 3 (13,6) | 8 (18,2) | |
| | Outros | 3 (13,6) | 9 (20,5) | |
| Tipo histológico | CEC | 21 (65,4) | 17 (38,6) | < 0,0001 |
| | Hiperplasia | 1 (4,6) | 19 (43,2) | |
| | Papiloma | 0 (0,0) | 8 (18,2) | |
| | Total | 22 (100,0) | 44 (100,0) | |

[§] Frequência absoluta (% dentro do grupo); * Teste do qui quadrado, com significância de 5%; HPV = Vírus do papiloma humano; CEC = Carcinoma epidermóide

Acreditamos que os estudos⁷ sobre o envolvimento do HPV na iniciação e progressão da neoplasia bucal têm gerado resultados conflitantes. Esta discrepância pode estar relacionada principalmente às metodologias aplicadas, cada qual com um grau variável de sensibilidade para detecção do DNA viral.

Observamos que os estudos de identificação dos vírus têm sido realizados pela utilização de três métodos básicos, ou seja, por imunohistoquímica, pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e por hibridização⁸.

A técnica de imunohistoquímica é um meio de diagnóstico que pode ser utilizado em material congelado, em biópsias fixadas em formol e em esfregaços citológicos. Ela identifica os antígenos estruturais à lesão por HPV,

mas não exprime informação útil sobre os vários tipos deste⁹. Eventuais resultados falso-negativos podem ocorrer, nos quais a proteína da estrutura viral não é detectada, persistindo, entretanto, o DNA viral.

No nosso trabalho, a imunohistoquímica foi a técnica eleita por se tratar de biópsias fixadas em formol e não haver necessidade de tipagem do HPV, mas de apenas identificar a sua presença no material biopsiado. A opção pelo método foi em decorrência da fixação do material de biópsia pelo formol. Quanto à localização, houve o predomínio da língua (48,5%) em relação às demais, sendo o carcinoma epidermóide prevalente em 57,6% sobre a hiperplasia (30,3%) e o papiloma (12,1%) (Tabela 1).

Com relação à localização das lesões, nossos resultados evidenciaram que a língua e o lábio apresentaram frequências de 47,4% e 18,4%, respectivamente (Tabela 2), resultados estes que coincidem com os estudos de Yamaguchi et al¹⁰. Estes autores realizaram um estudo em um grupo específico da população indiana, cujos indivíduos eram viciados em fumo betel e mastigação de tabaco, que revelou que a língua não foi o local de maior incidência para o carcinoma epidermóide, e sim a bochecha. Isso provavelmente é devido ao hábito de manter o fumo e o tabaco em contato com a bochecha por um longo período de tempo durante o ato de mascar.

Observamos ainda que a frequência do carcinoma no sexo masculino foi duas vezes maior que no sexo feminino (68,4% dos casos versus 31,6%). Talvez possamos enfatizar aqui os fatores de risco, como o álcool e o fumo, que são mais consumidos pelo homem.

Quanto à distribuição histológica da casuística e à presença do HPV, verificamos (Tabela 3) o predomínio nos papilomas (100%), seguido das hiperplasias (95%) e finalmente pelos carcinomas (44,7%), que talvez possa ser explicado pelo aumento de práticas sexuais orais, e, em se tratando de lesões benignas (papilomas e hiperplasias), prevalecem em adolescentes e adultos jovens^{12,13}. Ao lado disso, próteses mal-adaptadas podem determinar o sangramento de hiperplasias, apesar de sua menor frequência quando desenvolvida a partir do trauma mecânico¹¹.

No que diz respeito à presença de positividade do HPV e a idade (Tabela 4), aferimos uma mediana de 77 anos nos HPV⁻ e 56 nos HPV⁺, valores estes significantes.

Finalmente, a variação de idade dos pacientes com carcinomas epidermóides envolvidos neste estudo (Tabela 5) foi de 28 a 100 anos (mediana de 74,5 anos), enquanto que para as lesões benignas foram encontradas medianas de 51 anos nas hiperplasias e 30 anos nos papilomas, o que por si só demonstra a precocidade da correlação do HPV com as patologias benignas.

Nos papilomas, diversas técnicas de identificação do DNA viral também têm sido aplicadas e os resultados variam entre 12,5% e 85%^{9,14,15,16}. Nesta patologia, encontramos

os resultados mais conflitantes, pois pesquisadores, utilizando a mesma técnica de identificação viral, obtiveram resultados extremamente diferentes. Entretanto, utilizando a hibridização, foram obtidos resultados totalmente diferentes de positividade para o HPV, que variou de 12,5% e 85%^{9,14}. Entretanto, com praticamente as mesmas casuística e técnica, foram encontradas 45% (em 20 casos) e 51% (21 casos) de HPV positivo^{9,11} e a presença de HPV foi de 80% nas lesões hiperqueratóticas de cavidade bucal². Utilizando o PCR para analisar outras casuísticas^{13,15,16,17} foram obtidas a positividade para o HPV em 68% de 19 casos¹³, 0% de cinco casos¹⁸, 28,6% de sete casos¹⁹ e 40,7% de 27 casos⁴.

Observamos, portanto, que técnicas distintas têm resultados diferentes inclusive em trabalho com a mesma casuística¹⁴, obtendo-se resultados diversos, com 51% de positividade quando por hibridização e 57% por imunohistoquímica. Isso provavelmente ocorre devido ao grau de sensibilidade de cada técnica para identificação do DNA viral. Da mesma forma, as mesmas técnicas apresentam resultados diferentes provavelmente devido à falta de confirmação clínico-histológica da lesão¹². Nestes estudos, assim como no nosso, não houve diferenciação entre os papilomas e os condilomas ou as verrugas orais.

Há pelo menos um consenso entre os autores^{4,9,13,20} e a nossa pesquisa, no qual o papiloma ocorreu no adulto jovem, apesar da maior ocorrência ter sido na segunda década de vida. Outro fato coincidente com a literatura foi o local de acometimento do papiloma, com predomínio na língua em 75% dos casos.

CONCLUSÕES

1. O desenvolvimento do papiloma da cavidade bucal e orofaríngea está associado à infecção pelo HPV.
2. As hiperplasias epiteliais papilomatosas apresentam índices estatisticamente significativos de associação com o HPV.
3. O HPV não apresentou correlação estatística significativa com o carcinoma epidermóide de cavidade bucal e orofaríngea.

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) INFECTION AND ITS RELATION WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE MOUTH AND OROPHARYNX.

OBJECTIVE. To establish a connection between infection by the human papilloma virus (HPV) and development of malignant (squamous cell carcinoma) and benign lesions (epithelial hyperplasia papillomatosis and papilloma) of the oral cavity and oropharynx.

METHOD. A retrospective study of 66 blades and paraffin blocks with biopsy tissue fixed with formalin. This material, collected in 2002, refers to a group of 44 men (66.7%) and 22 women (33.3%) with ages ranging from 11 to 100 years, with confirmed diagnoses of squamous cell carcinoma in 38 cases, of epithelial hyperplasia papillomatosis in 20 cases and of papillomas in 8 cases. This material was analyzed by immunohistochemistry and the presence of viral DNA in the biopsy samples was determined.

RESULTS. Presence of the viral DNA (HPV) in 16 of the 38 cases of carcinoma (42.5%), 19 in 20 cases of hyperplasia (95%) and 8 in 8 cases of papilloma (100%) was detected.

CONCLUSION. The samples in this study show the predominant incidence of the HPV in the epithelial hyperplasia papillomatosis and papilloma in relation to squamous cell carcinoma. This last lesion, on the other hand, did not show statistical correlation to the HPV. [Rev Assoc Med 2004; 50(3): 252-6]

KEY WORDS: Human papillomavirus. Squamous cell carcinoma. Hyperplasia epithelial papillomatosis. Papilloma. Immunohistochemical. Oral cavity and oropharynx.

REFERÊNCIAS

1. Alaram P, Nalinakumari KR, Abraham E, Balan A, Hareendran NK, Bernard HU, et al. Human papillomaviruses in 91 oral cancers from Indian betel quid chewers - high prevalence and multiplicity of infections. *Int J Cancer* 1995; 61:450-4.
2. Scully C. Oral squamous cell carcinoma; from an hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission. *Oral Oncol* 2002; 38:227-34.
3. Ostwald C, Müller P, Barten M, Rutsatz K, Sonnenburg M, Milde-Langosch K, et al. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa. *J Oral Pathol Med* 1994;23:220-5.
4. Villiers EM, Weidauer H, Otto H, Zur Hausen H. Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. *Int J Cancer* 1985; 36:575-8.

5. Femiano F. I papilloma virus. Revisione della letteratura. Nota II: diagnosi e terapia. *Minerva Stomatol* 2000; 49:179-86.
6. Batista JM, Costa LJ, Birman EG. Papilloma virus: sua identificação nas lesões bucais. *Arq Centro Estudo Curso Odontol* 1996; 32: 45-9.
7. 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; 13:644-53.
8. Nagpal JK, Patnaik S, Das BR. Prevalence of high-risk human papilloma virus types and its association with P53 codon 72 polymorphism in tobacco addicted oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients of eastern India. *Int J Cancer* 2002; 97:649-53.
9. Eversole LR. Papillary lesions of the oral cavity: relationship to human papillomaviruses. *CDA J* 2000; 28:922-27.
10. Yamaguchi T, Shindoh M, Amemiya A, Notani K, Fukuda H, Sakaoka H, et al. Identification of human papilloma virus DNA sequence in the hyperplastic epithelium of an oral denture fibroma. *Dis Markers* 1997; 13:135-40.
11. Panici PB, Scambia G, Perrone L, Battaglia F, Cattani P, Rabitti C, et al. Oral condyloma lesions in patients with extensive genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:451-8.
12. Padayachee A. Human papillomavirus (HPV) types 2 and 57 in oral verrucae demonstrated by in situ hybridization. *J Oral Pathol Med* 1994; 23:413-7.
13. Ward KA, Napier SS, Winter PC, Maw RD, Dinsmore WW. Detection of human papilloma virus DNA sequences in oral squamous cell papillomas by the polymerase chain reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80:63-6.
14. Tominaga S, Fukushima K, Nishizaki K, Watanabe S, Masuda Y, Ogura H. Presence of human papillomavirus type 6f in tonsillar condyloma acuminatum and clinically normal tonsillar mucosa. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26:393-7.
15. Wen S, Tsuji T, Li X, Misugaki Y, Hayatsu Y, Shinozaki F. Detection and analysis of human papillomavirus 16 and 18 homologous DNA sequences in oral lesions. *Anticancer Res* 1997; 17:307-12.
16. Terai M, Hashimoto K, Yoda T. High prevalence of human papillomaviruses in the normal oral cavity of adults. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14:201-5.
17. Jimenez C, Correnti M, Salma N, Cavazza ME, Perrone M. Detection of human papillomavirus DNA in benign oral squamous epithelial lesions in Venezuela. *J Oral Pathol Med* 2001; 30:385-8.
18. Niv A, Sion-Vardi N, Gatot A, Nash M, Fliss DM. Identification and typing of human papillomavirus (HPV) in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *J Laryngol Otol* 2000; 114:41-6.

Artigo recebido: 24/03/2003

Aceito para publicação: 29/09/2003