

**LESÕES ORAIS ASSOCIADAS AO PAPILOMA VÍRUS HUMANO
(HPV)**

ORAL INJURIES ASSOCIATED WITH THE PAPILOMA HUMAN VIRUS
(HPV)

LESÕES ORAIS ASSOCIADAS AO HPV

Alan Ricardo Bezerra dos Santos¹

Daniela Pacheco de Farias¹

Ruy Cabral da Silva Sobrinho¹

Eduardo Henriques de Melo²

1 Graduandos do curso de Odontologia do Centro Universitário Tabosa de Almeida –ASCES-UNITA. Caruaru-PE, Brasil.

2 Professor Doutor do Centro Universitário Tabosa de Almeida –ASCES-UNITA. Caruaru-PE, Brasil.

Eduardo Henriques de Melo. Endereço para correspondência: Avenida Portugal, nº 584, CEP: 55016-901. Bairro: Universitário. Caruaru-PE. E-mail: edaurdomelo@asc.es.edu.br Telefone: (81) 2103-2000.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo relatar a oncogenicidade do HPV, apontar sua relação com lesões orais benignas, cancerizáveis e malignas, e, por fim abordar medidas de prevenção. Para tanto, uma revisão narrativa de literatura foi conduzida, empregando os descritores: Odontologia, Papillomaviridae, Neoplasias Bucais. Para aumentar a sensibilidade e a especificidade da busca, foram utilizados os operadores booleanos *and* e *or*. Sendo critérios de inclusão: trabalhos nacionais, internacionais, nos idiomas português e inglês publicados nos últimos 22 anos, que abordaram a associação de lesões orais ao HPV, com caráter descritivo, analítico ou experimental. Foram excluídos aqueles estudos artigos em duplicidade, textos incompletos ou com indisponibilidade de aquisição. Aplicados os critérios anteriormente mencionados, restaram 17 publicações que compuseram o *corpus* do presente estudo. Conclui-se que os estudos revisados se basearam principalmente em técnicas moleculares para comprovarem a oncogenicidade HPV e os relacionaram ao aparecimento e desenvolvimento de lesões orais benignas, cancerizáveis e malignas., sendo os tipos mais relatados o 4, 6, 11 e 16 . A vacinação e o uso de preservativos em práticas orais/sexuais foram as medidas mais significativas em termos de prevenção.

DESCRITORES: Odontologia, Papillomaviridae, Neoplasias Bucais.

INTRODUÇÃO

O HPV, sigla de Papiloma Vírus Humano, foi um vírus detectado primeiramente em coelhos, em 1993, sendo transmissível e causador de papilomas benignos. Só foi descoberto em seres humanos em 1956 e hoje já foram descobertos mais de 100 subtipos, podendo estar presente tanto nas células epiteliais da pele, mucosas, assim como nos genitais, cavidade oral, orofaringe, abertura anal e hipofaringe¹.

As contaminações do papiloma vírus humano (HPV) são distribuídas e atuam em toda parte do mundo. Os HPV contaminam tanto a pele como a mucosa, podendo causar a formação de tumores epiteliais benignos ou até mesmo malignos. A contaminação se inicia no momento em que o vírus adentra no novo hospedeiro, por meio de micro traumatismos. A progressão da etapa de incubação para atividade ativa depende de alguns fatores, como por exemplo a disponibilidade celular, o estado imunológico do hospedeiro ou o tipo do vírus².

Dessa forma, dominar esse tema se torna útil para o profissional da saúde, na medida em que estudos clínicos atuais mostram o vírus como fator etiológico de 25% nos carcinomas das células da cabeça e pescoço, no qual predomina o HPV do subtipo 16³.

Diante dos fatos anteriormente mencionados, o presente trabalho teve como objetivo relatar a oncogenicidade do HPV, apontar sua relação com lesões orais benignas, cancerizáveis e malignas, e, por fim abordar medidas de prevenção.

DESENVOLVIMENTO

De acordo com Cervo, Bervian e da Silva⁴ a pesquisa bibliográfica busca o domínio do estado da arte sobre determinado tema. Sendo assim, essa pesquisa é do tipo revisão de literatura narrativa, a qual engloba e discute o conhecimento produzido em pesquisas anteriores já publicadas destacando conceitos, resultados, discussões e considerações sobre o tema proposto.

Foram elegíveis monografias, documentos e artigos científicos, nos idiomas português e inglês, os quais foram pesquisados no banco de dados da BIREME, com as bases de dados LILACS (Literatura Científica e Técnica da América Latina) e Scielo (Scientific Electronic Library Online) ambas disponíveis em <http://lilacs.bvsalud.org/>, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) que disponibiliza a MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) no endereço: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=MEDLINE&lang=p>.

Os descritores utilizados foram: Odontologia, Papillomaviridae, Neoplasias Bucais. Para aumentar a sensibilidade e a especificidade da busca, foram utilizados os operadores booleanos *and* e *or*. Foram incluídos estudos da área da Odontologia, Otorrinolaringologia, Ginecologia e Urologia, que trataram como assunto principal o tema abordado por este trabalho. Sendo critérios de inclusão: trabalhos nacionais, internacionais, nos idiomas português e inglês publicados nos últimos 22 anos, que abordaram a associação de lesões orais ao HPV, com caráter descritivo (para revisões pré-existentes, portarias ou protocolos), analítico ou experimental. Foram excluídos aqueles estudos artigos em duplicidade, textos incompletos ou com indisponibilidade de aquisição. Aplicados os critérios anteriormente mencionados, restaram 17 publicações que compõem o *corpus* do presente estudo.

A Oncogenicidade do HPV

O Papiloma Vírus Humano, da família *Papillomaviridae*, é responsável por propiciar uma doença sexualmente transmissível, sendo mais conhecido como o indutor do cancro do colo do útero. A crescente prática de comportamentos sexuais, como sexo oral e anal, associada com o aumento do número de parceiros sexuais ao longo da vida, tem colaborado para a sua disseminação na cavidade oral e orofaringe⁵.

Segundo Castro e colaboradores⁶, foram identificados mais de cem tipos de HPV, sendo vinte e quatro deles, associados a lesões orais, dos quais estavam-se os 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.

Ainda segundo os mesmos autores, com base na associação do HPV como precursor de lesões e no surgimento do câncer, os HPV são classificados em baixo risco (6, 11, 42, 43, 44) e em alto risco (16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70). Nessa mesma revisão de literatura, na mucosa oral, o HPV foi indicado como forte fator etiológico do papiloma, condiloma acuminado, verruga vulgar, leucoplasias, líquen plano, hiperplasia epitelial focal e carcinoma de células escamosas e carcinoma verrucoso.

O principal meio de propagação do HPV é através do ato sexual. Em pessoas maiores de idade, o ato do sexo orogenital é o principal caminho de contaminação oral, apesar deste ato de propagação genital para a mucosa oral, ou vice-versa, não ser completamente explicado. A propagação para a cavidade oral também pode ocorrer através da via materno-fetal. Sabe-se que o HPV é visto como uma causa importante para o câncer oral, na medida em que existe a possibilidade da mucosa oral atuar como reservatório de vírus. Disfunções imunológicas determinam o caminho da influência na infecção através do HPV para a latência, tratamento de lesões benignas ou carcinogênese⁷.

No entanto, fatores de risco como tabaco (pelo fumo), consumo de álcool, má higiene oral e genética permanecem como principais causas de risco para tumores na região da cabeça e pescoço, ainda assim, mais recentemente o HPV passou a ser reconhecido por ser uma das principais razões de cancro das células escamosas⁸.

Lesões Benignas Relacionadas ao HPV

O Papiloma de Célula Escamosa é um tumor benigno que pode acometer pessoas de qualquer idade. Em geral atinge palato mole. Clinicamente apresenta-se como lesão exofítica, de superfície rugosa, com coloração rósea ou esbranquiçada, podendo ser sésil ou pediculada. Os HPV 6 e 11 foram os mais encontrados associados a esse tipo de lesão⁹.

No que se refere ao Condiloma Acuminado, sabe-se que é transmitido pela prática de sexo oral, podendo ocorrer por auto-inoculação. Clinicamente surgem múltiplos nódulos, de tamanho pequeno, esbranquiçados ou rosados se proliferando em projeções papilares, que podem ser pediculados ou sésseis. Os HPV 6 e 11 também foram os mais envolvidos¹⁰.

Por outro lado, as verrugas orais são lesões de consistência firme, base sésil e superfície rugosa. Clínica e histopatologicamente são semelhantes ao papiloma e ao

condiloma. Acometem com mais frequência a língua e os lábios. Os HPV 2 e 4 foram os mais encontrados¹¹.

Quanto à Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck), clinicamente apresenta-se como nódulos múltiplos, arredondados, elevados, moles, de cor entre o rosa pálido à coloração normal da mucosa. Sempre que a mucosa é distendida, a lesão some. A causa viral tem sido sugerida em vários estudos. Lutznet e Syrjanen detectaram antígenos de HPV e foi visto em diversos estudos a presença de HPV 13 e 32¹¹.

O líquen plano é uma doença relativamente comum, de origem desconhecida, que pode se manifestar na pele e mucosa oral. Na boca, é caracterizada por lesões que consistem em pápulas brancas radiadas ou acinzentadas, filiformes, aveludadas, em arranjo linear, retiforme ou anular, sendo encontrados o HPV 6 e 11 em biópsia⁹.

Lesões Cancerizáveis, Malignas e Prevenção ao HPV

A Leucoplasia Oral pode ser caracterizada como uma placa ou mancha branca que não pode ser descrita clínica ou histologicamente como qualquer outra doença. Suas características histológicas podem mostrar uma variada alteração epitelial, desde hiperplasia epitelial inócua até diversos graus de displasia. Foram identificados HPV 6, 11 e 16 em alguns casos de leucoplasias, porém o papel do HPV no fator etiológico da leucoplasia oral não está claro⁹.

O Carcinoma de Células Escamosas é o mais comum dos carcinomas orais, que pode se manifestar como um tumor nodular ou até mesmo uma úlcera crônica. A ligação do HPV com o câncer bucal foi sugerida quando relacionaram as alterações celulares encontradas em lesões pré-malignas e malignas da cavidade oral, sendo que nas mesmas haviam presentes também o câncer da cérvix uterina. O HPV 16 demonstrou ser o mais recorrente associado aos carcinomas orais¹².

As neoplasias malignas da região de cabeça e pescoço podem demonstrar inúmeras formas de surgimento, porém na infecção pelo HPV podem apresentar sinais e sintomas como úlceras persistentes, zonas endurecidas, áreas aumentadas, feridas com ausência de cicatrização, dificuldade ao deglutir (disfagia) ou dor ao engolir (odinofagia), alterações de voz ou rouquidão. Estes sintomas são iniciais, e podem variar na incidência ou grau de incômodo que causam em cada paciente¹².

Há vários tipos de lesões e para cada uma é determinado um método de diagnóstico, tais como: biópsia, Proteína C Reativa, Hibridização *in situ*, Imuno-

histoquímica, assim como um tratamento específico, dentre eles destacam-se a radioterapia, a quimioterapia e, ou a cirurgia¹³.

Quando existe grande suspeita de uma neoplasia maligna, deve-se realizar uma biópsia e enviar para a histopatologia. É necessário mensurar a extensão da lesão primária e analisar a possibilidade de metástases à distância ou outros tumores primários. Dessa maneira, o diagnóstico do HPV na mucosa oral e na orofaringe pode ser executado pelo exame clínico da lesão, citologia e/ou biópsia, todavia são os exames de biologia molecular que conseguem detectar o DNA do HPV¹⁴.

Logo após a confirmação do diagnóstico, os pacientes infectados por HPV devem ser tratados, de modo que se eliminem as lesões. Tanto a cirurgia como radioterapia têm o mesmo sucesso no controle de lesões T1 (menor ou igual a 2 cm) na cavidade oral. O tratamento deve ser escolhido de acordo com diferentes fatores como o sítio da lesão, as condições gerais e socioeconômicas do paciente e inclusive a experiência da equipe médica¹⁴.

A vantagem no prognóstico das lesões causadas pelo HPV poderá ser, em parte, devido às características que as distinguem das mesmas lesões causadas pelo tabaco e álcool. Assim, idade mais jovem, pouco ou nenhum consumo de tabaco e álcool e boa condição socioeconômica poderão ser fatores que contribuam para um melhor prognóstico¹⁵.

Após o HPV ter sido revelado como fator etiológico do cancro do colo do útero, vários grupos de investigadores levaram em conta investigações com o intuito de desenvolver uma vacina contra o HPV¹⁶.

Nesse sentido, o objetivo da vacinação contra o cancro é infundir a resposta de células T, para que sejam eficientes contra células tumorais, de forma a cessar a progressão do tumor ou até mesmo resultar na sua cura¹⁴.

Por esse motivo, foram desenvolvidas duas vacinas (uma bivalente e outra quadrivalente) para prevenir a infecção do HPV-16 e HPV-18, os dois tipos mais frequentes associados ao cancro, apesar de que o HPV-16 seja indicado pela maioria dos cancros. Neste caso, se a infecção da orofaringe tiver sido induzida por HPV, a mesma é em grande parte relacionada aos comportamentos sexuais, portanto almeja-se uma queda na prevalência da infecção genital por HPV devido à vacina¹⁶.

Por outro lado, a população com mais de 30 anos pode não se beneficiar pela vacinação, pois as vacinas são profiláticas e não resolvem infecções já instaladas pelo HPV. Logo, a prevenção primária para a infecção do HPV é a vacinação de indivíduos,

que de preferência não tenham dado início à vida sexual, ou que não tenham contraído a doença. Todavia, a vacinação não exclui o exame citológico Papanicolau (para as mulheres), pelo fato de que a proteção contra a infecção do HPV só terá um resultado significativo décadas depois.¹⁶

É de grande valia investir no conhecimento e educação dos profissionais de saúde, de modo especial dos cirurgiões-dentistas, que têm o dever de examinar toda a cavidade oral e assim saber identificar e intervir na detecção de cancro oral, ainda numa fase inicial. Ressalte-se que tabus devem ser desmistificados, medidas de prevenção à infecção do HPV pelo uso de preservativos durante as mais variadas práticas sexuais são medidas-chave para impedir a disseminação da doença, como também quando a mesma estiver presente deve-se obter um diagnóstico precoce, conhecer os fatores de risco e as condições pré-malignas orais mais comuns¹⁷.

O HPV é o vírus com maior índice de propagação pelo meio sexual e é bastante considerável na etiopatogenia do câncer do colo de útero, porém, ainda não foi totalmente esclarecido na mucosa bucal. Com a variação de parceiros e o aumento da prática do sexo oral, têm contribuído para elevar a difusão do HPV na mucosa oral. O álcool e tabaco são as causas mais constantes, que em conjunto com o vírus, podem resultar em uma neoplasia na cavidade bucal. O condiloma, papiloma e verruga, são as principais lesões orais com uma possível associação ao HPV 6 e 11⁶.

Existe uma variedade de trabalhos na literatura apresentando que o diagnóstico do HPV é baseado no exame clínico, na biópsia e por meio de técnicas de biologia molecular. O exame clínico e a biópsia indicam características da lesão sugestiva do HPV, já as técnicas de biologia molecular como PCR e captura híbrida definem os tipos do HPV, sendo estes considerados os exames mais precisos e os mais utilizados nos dias atuais⁶.

O objetivo do tratamento do papiloma vírus humano, é chegar à cura clínica, pelo fato de não haver a eliminação permanente do vírus no organismo, podendo ocorrer recidiva, dependendo do sistema imune de cada portador. A prevenção do HPV visa controlar a transmissão do vírus e obter um diagnóstico precoce, sendo necessário realizar programas educativos e vacinação para a população, podendo ser a solução no controle desta doença⁶.

CONCLUSÃO

Os estudos revisados se basearam principalmente em técnicas moleculares para comprovar a oncogenicidade HPV e os relacionarem ao aparecimento e desenvolvimento de lesões orais benignas, cancerizáveis e malignas., sendo mais relatados os tipos 4, 6, 11 e 16 . A vacinação e o uso de preservativos em práticas orais/sexuais foram as medidas mais significativas em termos de prevenção.

ABSTRACT

The objective of this study was to report the oncogeneity of HPV, point out its relation with benign, malignant oral lesions, and, finally, to address prevention measures. For this, a narrative review of literature was conducted, using the descriptors: Dentistry, Papillomaviridae, Oral Neoplasms. To increase the sensitivity and the specificity of search, boolean operators “and” and “or” were used. Inclusion criteria: national and international papers, published in the Portuguese and English languages, during the last 22 years, which dealt with the association of oral lesions with HPV, with a descriptive, analytical or experimental character. It was excluded articles in duplicity, incomplete texts or with unavailability of acquisition. After applying the previously mentioned criteria, there were 17 publications that composed the corpus of the present study. It is concluded that the reviewed studies were mainly based on molecular techniques to prove HPV oncogenicity and related them to the appearance and development of benign, cancerous and malignant oral lesions, being the most reported types 4, 6, 11 and 16. Vaccination and use of condoms in oral / sexual practices were the most significant measures in terms of prevention.

DESCRIPTORS: Dentistry, Papillomaviridae, Oral Neoplasms

REFERÊNCIAS

- 1- 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.
- 2- Okada MMK, Gonçalves MAG, Giraldo PC. Epidemiologia e Patogênese do Papilomavírus humano (HPV). In: Carvalho JJM, Oyakawa N. *I Cons Bras de HPV.* 1.ed. São Paulo: BG Editora. 2000; 1:01-06.
- 3- Woods RS, O'Regan EM, Kennedy S, Martin C, O'Leary JJ, Timon C. Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review. *World J of Clin Cases.* 2014 junho; 2(6):172–93.
- 4- Cervo AL, Bervian PA, Da Silva R. *Metodologia Científica.* 6.ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall. 2007.
- 5- Sousa TRB. *Papilomavírus humano e a detecção do DNA viral no carcinoma epidermóide da cavidade oral: revisão da literatura.* São Paulo. 2001.
- 6- Castro TMPG, Neto CER, Scala KA, Scala WA. Manifestações orais associadas ao papiloma vírus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica. *Rev. Bras Otorrinolaringol.* 2004 jul/ago; 70(4):546-50.
- 7- Esquenazi D, Bussoloti FI, Carvalho MGC, Barros FS. A frequência do HPV na mucosa oral normal de indivíduos sadios por meio da PCR. *J Bras Otorrinolaringol.* 2010; 76(1):78-84.
- 8- Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.* 2010 agosto; 11(8):781-9.
- 9- Nassiff ACF, Bóros LF, Júnior JB. Infecção da Cavidade Oral pelo Papilomavírus Humano. In: Campos CAH, Costa HO. *Tratado de Otorrinolaringol.* 1ª ed. São Paulo: Roca. 2003; 314-6.
- 10- 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. *Jap J of Clin Oncol.* 1996; 26:393-7.
- 11- 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.
- 12- Feller L, Khammissa RA, Wood NH, Lemmer J. Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV. *Infect Agent Cancer.* 2009 novembro; 4:16.

- 13- Campana IG, Goiato MC. Tumores de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. *Rev Odontológica de Araçatuba*. 2013 jan/jun; 34(1):20-26.
- 14- Zaravinos A. An updated overview of HPV-associated head and neck carcinomas. *Oncotarget*. 2014 jun 30; 5(12):3956-69.
- 15- Chai RC, Lambie D, Verma M, Punyadeera C. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Cancer Medicine*. 2015 abril; 4(4):596-607.
- 16- Blitzer GC, Smith MA, Harris SL, Kimple RJ. Review of the clinical and biologic aspects of human papillomavirus-positive squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 março 15; 88(4):761-70.
- 17- Messadi DV. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *Int J of Oral Sci*. 2013 junho; 5(2):59-65.

Fontes de Financiamento

Pelo presente instrumento declaramos que estudo ora apresentado não recebeu auxílio financeiro para a realização, sendo os custos pagos pelos autores abaixo discriminados.

Nome completo

Nome completo

Nome completo

Nome completo

Caruaru, ____ de _____ de 2018.

Conflito de Interesses

Pelo presente instrumento, os autores declaram que esse trabalho não possui qualquer conflito de interesse políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo por quaisquer fabricantes.

Autores:

Nome completo

Nome completo

Nome completo

Nome completo

Caruaru, ____ de _____ de 2018.

Declaração de Responsabilidade

Certificamos que o artigo enviado à RCRO-PE/odontologia Clínico-Científica é um trabalho original, sendo que seu conteúdo não foi ou está sendo considerado para publicação em outra revista, quer seja no formato impresso ou eletrônico.

Certificamos que participamos suficientemente do trabalho para tornar pública nossa responsabilidade pelo seu conteúdo.

Autores:

Nome completo

Nome completo

Nome completo

Nome completo

Caruaru, ____ de _____ de 2018.

Transferência de Direitos Autorais

Declaramos que, em caso de aceitação do artigo por parte da Revista do Conselho Regional de Odontologia de Pernambuco, denominada Odontologia Clínico-Científica, concordamos que os direitos autorais a ele referentes se tornarão propriedade exclusiva desta, vedada qualquer reprodução, total ou parcial, em qualquer outra parte ou meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem que a prévia e necessária autorização seja solicitada e, se obtida, faremos constar o competente agradecimento à Revista do Conselho Regional de Odontologia de Pernambuco - CRO/PE.

Autores:

Nome completo

Nome completo

Nome completo

Nome completo

Caruaru, ____ de _____ de 2018.