

# CONSIDERAÇÕES RELACIONADAS AO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM CAVIDADE ORAL

## CONSIDERATIONS RELATED TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV) IN ORAL CAVITY

Ednaldo José da Silva\*  
 Marcelle Maria Jacob Corrêa\*\*  
 Michele Alessandra Teixeira Santos\*\*\*  
 Luana dos Santos Flores\*\*\*\*

### RESUMO

O Papilomavírus humano (HPV) é um DNA vírus, não cultivável, pertencente à família *Papillomaviridae*, gênero *Papillomavirus*, espécie *Human papillomavirus*, que corresponde a uma das oito espécies incluídas no gênero. Pelo menos 150 subtipos diferentes de HPV já foram identificados, sendo que 25 têm sido detectados em lesões orais. Sua principal via de transmissão é a sexual, mas existe a possibilidade de transmissão por outras vias como: a sanguínea e canal do parto. Na mucosa oral, o HPV está relacionado com a patogênese de lesões verrucosas benignas (papiloma escamoso oral, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal). O diagnóstico é dado pelo exame da lesão e confirmado pela biópsia. O tratamento, dependendo da lesão, pode ser clínico e/ou cirúrgico, obtendo a cura clínica, mas o vírus permanece no epitélio da mucosa mesmo após o tratamento. Para esta revisão, foi realizada busca bibliográfica sobre as manifestações orais associadas ao Papilomavírus Humano (HPV), seu diagnóstico, tratamento e profilaxia, por meio de busca de artigos científicos indexados nas bases de dados bibliográficos Scielo, LILACS, PubMed/MEDLINE e Bireme entre 1983 e 2015. Foram priorizadas as publicações em línguas inglesa e portuguesa. Considerando a relevância do tema para a melhor compreensão da infecção oral pelo HPV, o objetivo deste artigo é rever os aspectos de lesões orais associadas ao Papilomavírus humano, com ênfase nas características mais comumente encontradas e as possibilidades de diagnóstico e tratamento.

**Descritores:** Papilomavírus Humano • HPV

### ABSTRACT

Human Papillomavirus (HPV) is a DNA virus, not cultivable, belonging to the family *Papillomaviridae*, genus *Papillomavirus*, *Human papillomavirus* type which corresponds to one of eight species included in the genus. At least 150 subtypes of HPV have been identified, of which 25 have been detected in oral lesions. The main route of transmission is sexual, but there is the possibility of transmission by other routes such as blood and birth canal. In the oral mucosa, HPV is related to the pathogenesis of benign warty lesions (papilloma oral squamous, verruca vulgaris, condyloma acuminata and focal epithelial hyperplasia). The diagnosis is given by the examination of the lesion and confirmed by biopsy. The treatment, depending on the lesion, may be clinical and/or surgical, but the virus remains in the mucosal epithelium even after treatment. For this review, literature search was performed about oral manifestations associated with human papillomavirus (HPV), its diagnosis, treatment and prevention, through search of scientific articles indexed in bibliographic databases Scielo, LILACS, PubMed / MEDLINE and Bireme between 1983 and 2015. Prioritized up publications in English and Portuguese. Considering the relevance of the theme to a better understanding of oral HPV infection, the aim of this article is to review aspects of oral lesions associated with human papillomavirus, with emphasis on the most commonly found characteristics and diagnostic and treatment options.

**Descriptors:** HPV, Human Papilloma Virus • Human Papillomavirus • HPV oral

\* Especialista em Estomatologia, mestrando em Implantodontia, professor das disciplinas Morfologia Aplicada e Odontologia Hospitalar. Email: [dr.ednaldo@hotmail.com](mailto:dr.ednaldo@hotmail.com)

\*\* Graduanda em Odontologia pela Universidade Do Grande Rio. Email: [marcellejacob@hotmail.com](mailto:marcellejacob@hotmail.com)

\*\*\* Graduanda em Odontologia pela Universidade do Grande Rio. Email: [dra.michele@hotmail.com](mailto:dra.michele@hotmail.com)

\*\*\*\* Graduanda em Odontologia pela Universidade do Grande Rio. Email: [luanaflorees@hotmail.com](mailto:luanaflorees@hotmail.com)

## INTRODUÇÃO

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus não cultivável do grupo Papilomavírus. As doenças causadas por esse vírus são consideradas as doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) mais prevalentes em todo o mundo. No Brasil, há cerca de três a seis milhões de homens infectados por esse vírus<sup>1</sup>. De uma forma geral, a transmissão se dá através da relação sexual. Também pode ser transmitido por contato direto, autoinoculação e, inclusive, transmissão via placenta ou leite materno<sup>2</sup>. A infecção por HPV ocorre em decorrência de abrasões ou microlacerações da pele e mucosa desenvolvidas durante a relação sexual, possibilitando a passagem do vírus às células indiferenciadas da camada basal do epitélio<sup>3</sup>. A cavidade oral é revestida por uma mucosa semelhante às outras mucosas, constituída por epitélio escamoso estratificado e lâmina própria constituída por tecido conjuntivo denso, porém alguns fatores as diferem. Entre as mais importantes variações entre a mucosa oral e as demais mucosas estão a ceratinização, a presença e a variedade de glândulas existentes na mucosa e/ou na submucosa<sup>4</sup>. Há, ainda, relatos de que a saliva tem papel protetor contra a infecção pelo HPV, devido à presença de agentes antimicrobianos como lisozimas, lactoferrina, imunoglobulina A (IgA) e citocinas<sup>5</sup>.

Dos mais de 150 tipos de HPV identificados, pelo menos 25 têm sido detectados em lesões orais e, entre eles, tipos que habitualmente não costumam ser encontrados em lesões genitais<sup>5,6</sup>. Já nos subtipos que coincidem em ambos, mantém-se a mesma relação de outras áreas corporais: os tipos 6/11 com as lesões benignas e os tipos 16/18 comprovadamente carcinogênicos e possivelmente associados aos carcinomas orais<sup>7</sup>.

As manifestações orais associadas ao HPV são descritas clinicamente como lesões papilomatosas e diagnosticadas histopatologicamente como papiloma, condiloma, verruga vulgar ou hiperplasia epitelial focal havendo, ainda, a associação a quadros de leucoplasia, líquen plano e carcinoma<sup>8</sup>. O período de incubação pode variar de 3 a 18 meses, e a persistência da lesão pode ser mantida

por semanas, meses ou anos. Essa variação parece estar mais relacionada com as particularidades do hospedeiro do que do vírus, como foi observado em pacientes com imunodeficiências, que parecem ser portadores de lesões mais exuberantes e persistentes<sup>9</sup>.

## OBJETIVO

O objetivo deste artigo é rever os aspectos de lesões orais associadas ao Papilomavírus humano através de uma revisão de literatura, com ênfase nas características mais comumente encontradas e nas possibilidades de diagnóstico e tratamento.

## METODOLOGIA

Procedeu-se à busca de artigos científicos indexados nas bases de dados bibliográficos Scielo, LILACS, PubMed/MEDLINE, Bireme, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações e livros publicados entre os anos 1983 e 2014. Foi realizada uma revisão bibliográfica a respeito das manifestações orais associadas ao Papilomavírus Humano (HPV), seu diagnóstico, tratamento e profilaxia. Foram priorizadas as publicações em línguas inglesa e portuguesa.

## REVISÃO DE LITERATURA

## PAPILOMA ESCAMOSO

É uma neoplasia benigna comum na cavidade oral originária do epitélio superficial. Apresenta-se como lesão exofítica, de superfície rugosa, normocrômica ou hipocrômica, podendo ser de base pedunculada ou sésil<sup>10</sup>. Geralmente encontradas em pequenas dimensões<sup>11</sup>. O Subtipo HPV mais prevalente encontrado nos papilomas é o HPV 6, seguido pelo HPV 11. O HPV 16 também tem sido detectado em alguns papilomas orais<sup>7</sup>. O papiloma escamoso é a lesão mais frequente e, por isso, tem sido observado em diversas localizações anatômicas da cavidade oral<sup>12</sup>. Os locais de predileção incluem a língua, principalmente borda lateral, e o palato mole<sup>13</sup>. A prática do sexo orogenital é a principal via de contágio da infecção oral<sup>14</sup>. O diagnóstico é feito a partir das características clínicas e histopatológicas. Embora o vírus não possa ser visualizado por colorações de rotina, o mesmo pode



ser confirmado por uma série de procedimentos diagnósticos, dentre eles: a técnica de hibridização *in situ*, imuno-histoquímica, imunofluorescência, microscopia eletrônica e Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)<sup>15</sup>. O tratamento se dá através da remoção cirúrgica, com pequena margem de segurança<sup>9</sup>.

#### CONDILOMA ACUMINADO

Manifesta-se clinicamente como lesão superficial, única ou múltipla, de crescimento exofítico, aspecto papilar, frondoso e róseo, de forma isolada ou coalescente, formando uma massa semelhante a uma couve-flor. Geralmente as lesões são assintomáticas, algumas vezes regredem espontaneamente e podem ou não apresentar recidiva<sup>16</sup>. Os tipos de HPV mais detectados nas lesões de condiloma acuminado são os de baixo risco, HPV 6 e HPV 11. Se manifestam em boca com maior frequência na mucosa labial, palato mole e freio lingual<sup>13</sup>. A transmissão oral do condiloma dá-se pela prática de sexo oral, podendo também ocorrer por autoinoculação<sup>8</sup>. O diagnóstico do condiloma acuminado é definido principalmente pelas características clínicas, citológicas, colposcopia e biópsia<sup>17</sup>. O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico, cujo objetivo é a remoção da lesão visível, já que não há um tratamento até o momento para a eliminação total do vírus<sup>18</sup>. Sem o devido tratamento, os condilomas podem desaparecer, não se alterar, ou aumentar em tamanho ou número. Assim, deve-se levar em consideração fatores que podem influenciar a escolha do tratamento, tais como: tamanho, número, morfologia e o local da lesão; além da preferência do paciente, custos, disponibilidade de recursos, conveniência, efeitos adversos e experiência do profissional de saúde<sup>19</sup>.

#### VERRUGA VULGAR

Apresenta-se como lesão de consistência firme, superfície rugosa e base séssil<sup>20</sup>. Frequentemente, aumenta rapidamente de tamanho e volume (média <5 mm) e, em seguida, mantém-se estável muito possivelmente durante vários anos<sup>10</sup>. Os tipos de HPV mais prevalentes em verrugas orais são HPV 2 e o HPV 57<sup>21</sup>. Mais comumente encontradas em vermelhão do lábio, mucosa labial ou parte anterior da

língua<sup>13</sup>. São lesões contagiosas e supõe-se que algumas lesões orais ocorram depois de autoinoculação. São geralmente encontradas nas crianças, mas podem ser vistas em qualquer faixa etária<sup>10</sup>. O diagnóstico é feito a partir de aspectos clínicos e histológicos das verrugas, associados à positividade para os subtipos HPV 2 e HPV 57<sup>15</sup>. A eletrocirurgia é uma alternativa de tratamento, já que remove a verruga em uma única sessão realizada em consultório<sup>21</sup>.

#### HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL (HEF)

Clinicamente é caracterizada por lesões bem definidas, únicas ou múltiplas, como nódulos ou pápulas, arredondadas ou planas e tamanho variando entre 0,1 e 1cm de diâmetro<sup>8</sup>. Geralmente normocrômicas, mas podem ocasionalmente aparecer como brancacentas<sup>22</sup>. É observada relação com dois tipos de papilomavírus humano: o HPV 32, que tende a manifestar a doença em indivíduos idosos, e o HPV 13, que parece estar igualmente envolvido no desenvolvimento da doença, tanto em pacientes jovens quanto nos de idade mais avançada<sup>23</sup>. Até agora, o DNA HPV 13 foi encontrado exclusivamente em lesões orais HEF, o que sugere que esse é o tipo de HPV altamente relacionado com essa desordem<sup>6</sup>. As lesões localizam-se principalmente em mucosas jugal, labial, lingual, gengival e, com menor frequência, no assoalho bucal, palato mole e orofaringe<sup>8</sup>. São mais comumente encontradas em grupos etários mais jovens e, por vezes, também têm ocorrência familiar característica, o que levou à sugestão de que a predisposição genética pode contribuir para o desenvolvimento da doença. Recentemente, foi proposto que a transmissão familiar é direta através de utensílios de uso comum, tais como talheres na alimentação<sup>24</sup>. O diagnóstico clínico pode ser confirmado por microscopia eletrônica<sup>25</sup>. O tratamento da hiperplasia epitelial focal varia desde o simples acompanhamento do caso, uma vez que a doença tende a regredir espontaneamente e/ou pode persistir por muitos anos, até o tratamento cirúrgico que fica indicado nos casos em que há comprometimento estético<sup>26</sup>. Existem alternativas para o tratamento, como: a crioterapia, laserterapia,



SILVA EJ  
CORRÊA MMJ  
SANTOS MAT  
FLORES LS

CONSIDERAÇÕES  
RELACIONADAS AO  
DIAGNÓSTICO E  
TRATAMENTO DO  
PAPILOMAVÍRUS  
HUMANO (HPV) EM  
CAVIDADE ORAL

cauterização e utilização de tratamentos tópicos (ácido retinoico ou interferon)<sup>23</sup>.

#### OUTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA DETECÇÃO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO

O diagnóstico da infecção por HPV na mucosa bucal de uma forma geral é feito através de: exame clínico, citologia esfoliativa, exame anatomopatológico, técnicas de hibridização (captura híbrida, Southern blot, hibridização *in situ*), Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), dentre outros exames<sup>27</sup>.

Segundo Miriam BJM Sarruf<sup>28</sup> (1997), "Devido ao avanço das pesquisas direcionadas à investigação da infecção por HPV e ao desenvolvimento e aprimoramento de técnicas cada vez mais sofisticadas e sensíveis, como a hidridização molecular, que é usada para reconhecer sequências do genoma virótico, e o PCR, utilizado para amplificar o genoma do vírus, vêm sendo obtidos excelentes resultados, não apenas no sentido de identificar os tipos de HPV existentes, como também associá-los especificamente a cada tipo de lesão"<sup>28</sup>.

Outro método que vem sendo analisado para a realização do diagnóstico do HPV oral e orofarínge é a observação da presença de coilócitos nas lesões. Segundo alguns autores, como Premoli-de-Perco et al<sup>29</sup> (1993) e Syrjänen et al.<sup>30</sup> (1983), a coilocitose constitui um sintoma específico de infecção por HPV, servindo como base para estudos de biologia molecular. Os coilócitos não costumam ser numerosos nas lesões orais associadas ao HPV, exceto em pacientes imunocomprometidos. São raros nas verrugas vulgares e mais frequentemente encontrados nos condilomas acuminados. No papiloma escamoso oral, no geral, são vistos poucos grupos de coilócitos, normalmente localizados nos topos das projeções digitiformes e são altamente sugestivos da presença do HPV<sup>31</sup>.

#### OUTRAS OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO

"O tratamento do HPV tem como objetivo inicial eliminar os sintomas, amenizar a carga psicológica decorrente do estigma social e melhorar o aspecto estético

do paciente. Além disso, tenta-se, com a eliminação das lesões, diminuir a transmissibilidade da infecção. Entretanto não há, até o momento, uma terapêutica comprovadamente capaz de erradicar o HPV, como também não há tratamento específico ideal para todos os pacientes. Dessa forma, a individualização do tratamento, feito ora de maneira conservadora, ora invasiva ou até mesmo combinada, parece ser a conduta mais adequada"<sup>32</sup>.

Para a terapêutica contra o HPV, temos à disposição tratamentos químicos, físicos e imunomoduladores, além da profilaxia feita com as vacinas<sup>19</sup>. No tratamento clínico, podem ser usados agentes cáusticos, que produzem destruição tecidual; sendo o mais usado o ácido tricloroacético (50 a 80%) sobre a lesão uma vez por semana, por 4 semanas. Outra opção é a podofilina a 25%, em solução alcoólica ou a 0.5% em gel aplicada na lesão 2 a 3 vezes por semana. O tratamento cirúrgico com a excisão cirúrgica, elétrica ou a laser, pode ser utilizado nas lesões, porém dessa forma tem a vantagem de se preservar amostra de tecido viável, para posterior estudo anatomopatológico. A eletrocauterização ou crioterapia também são alternativas, porém podem ser dolorosas em caso de lesões extensas e/ou em locais mais inervados<sup>16,18</sup>. Buscando a diminuição e o combate da disseminação do vírus, além do controle das lesões HPV induzidas, foram desenvolvidos dois tipos de vacinas contra o HPV: a profilática e a terapêutica, porém esta última ainda se mostra com baixa eficácia<sup>33</sup>. Acredita-se que ambas as vacinas para o HPV previnem, além do câncer cervical, outros tipos de câncer relacionados ao HPV, com eficácia moderada para alta<sup>34</sup>. As vacinas não apresentam restrições quanto a serem administradas em pacientes imunodeprimidos e mulheres que estejam amamentando, pois são compostas de partículas semelhantes ao vírus, e não propriamente pelo vírus<sup>35</sup>.

#### DISCUSSÃO

O condiloma acuminado é reconhecido como a DST mais frequente<sup>36</sup> e muitos estudos têm associado o HPV a lesões pré-cancerosas, carcinomas e outros tipos de neoplasias em colo uterino<sup>37</sup>. Sua pre-



valência em mucosa oral macroscopicamente normal é muito variável na literatura, variando de 0% como no trabalho publicado por Loning *et al.*<sup>38</sup> (1987), e 81,1% no trabalho realizado por Terai *et al.*<sup>39</sup> (1999).

Alguns estudos publicados<sup>40,41,42,43</sup> mostram que a frequência de HPV em carcinoma oral varia de 0 a 100%<sup>42,43</sup>, enquanto outros relatam ser de 18 a 100%. A média de 25% foi estimada por Garlick e Taichman (1991)<sup>44</sup> em sua revisão sobre o assunto. Como se pode perceber, há extrema variabilidade de positividade, o que pode ser devido a diferentes tamanhos de amostra ou também por utilizarem métodos com variável sensibilidade e especificidade<sup>37</sup>.

Apesar de a frequência do vírus variar de 0% a 100% em indivíduos normais e sugerir a possibilidade de a mucosa oral atuar como reservatório, segundo Terai *et al.*<sup>45</sup> (1999) o HPV pode ser considerado como um fator de risco para o câncer oral. Autores como Fehermann *et al.*<sup>46</sup> (2003) e Xavier *et al.*<sup>37</sup> (2005) afirmam ser esse vírus um agente carcinógeno e defendem a hipótese de uma interação sinérgica dessa virose com outros agentes facilitadores do processo oncogênico, como o fumo, fatores traumáticos e o etilismo que contribuem para aumentar a incidência do câncer oral. Já segundo Sinogas *et al.*<sup>47</sup> (2004), parece haver um efeito preventivo do tabaco na infecção por HPV na cavidade oral e orofaríngea, provavelmente resultante do aumento da queratinização nas superfícies mucosas, o que as tornaria mais resistentes a traumatismos pequenos e menos susceptíveis à infecção das células da camada basal pelo HPV.

Diferente do observado em câncer genital, a influência do fumo no desenvolvimento do HPV de alto risco em cânceres de cavidade oral e orofaringe apresenta maior controvérsia, Smith *et al.*<sup>48</sup> (2004) relatam evidências de sua não interferência, já García-Millán *et al.*<sup>49</sup> (1998) dizem haver um aumento, e Herrero *et al.*<sup>50</sup> (2003), Dahlstrom *et al.*<sup>51</sup> (2003) e Syrjänen<sup>52</sup> (2004) citam sua redução. Apesar de relatos indicarem que o fumo e o álcool podem ser fatores de risco para os carcinomas orais e faríngeos, o aumento

da incidência do CEC (Carcinoma Espino Celular) em populações com um consumo tabágico e alcoólico reduzido em algum período indica probabilidade de existência de outros fatores de risco<sup>52</sup>. A integração do DNA do HPV encontrado no genoma do CEC aponta para a tese de que o vírus seria um importante fator etiológico na histogênese de alguns dos carcinomas da região de cabeça e pescoço, como demonstrado<sup>53</sup>.

Observamos, portanto, que há contradições no comportamento da infecção pelo HPV na mucosa oral, no que se refere à interferência do consumo de fumo e de álcool, que ainda não estão esclarecidas.

A existência de fatores locais, como o fato de que a saliva possui componentes que poderiam ter algum efeito protetor como a presença de lisozimas, lactoferrina, IgA e citocinas<sup>54</sup>, poderia explicar a baixa transmissibilidade pela autoinoculação e pelo sexo orogenital.

#### CONCLUSÃO

As infecções pelo Papilomavírus Humano (HPV) ocorrem em todo o mundo e estão presentes em uma importante parte da população. Os HPVs se desenvolvem na pele e nas mucosas e podem induzir a formação de neoplasias epiteliais benignas e malignas, embora não esteja comprovado o potencial carcinogênico do vírus. A infecção é iniciada quando o vírus penetra no novo hospedeiro, através de microtraumatismos. A progressão da fase de incubação para a de expressão ativa depende de três fatores: da permissividade celular, do tipo de vírus e do estado imunológico do hospedeiro.

O diagnóstico do papilomavírus humano na mucosa bucal é realizado pelo exame clínico da lesão, citologia esfoliativa e biópsia realizada pelo cirurgião-dentista. Em região oral, afeta o palato mole, a língua, o freio da língua e o lábio inferior. É de fundamental importância a coleta de sintomas e sinais durante o exame clínico do paciente para estabelecer a etiologia, diagnosticar as lesões orais pelo HPV, e assim garantir a eficácia na indicação das diferentes técnicas para a detecção do HPV.

Os tratamentos para as lesões baseiam-



-se em excisão cirúrgica conservadora, eletrocauterização, laser cirúrgico e crioterapia. O controle das lesões deve ser periódico pelo cirurgião-dentista. Há Vacinas tanto para mulheres como para homens contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do vírus. O HPV é considerado uma DST, portanto, orientações preventivas contra a transmissão devem ser permanentes. Fica clara a importância do cirurgião-dentista como profissional apto a estabelecer o correto diagnóstico, e também responsável por decidir entre as possibilidades de

tratamento para essas lesões, bem como por aplicá-las.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Do Grande Rio – UNIGRANRIO pelo incentivo à publicação desta revisão de literatura, que se originou a partir do Trabalho de Conclusão de Curso; à UNICID pela receptividade e gentileza, e aos colegas pelas valiosas discussões e sugestões no decorrer do trabalho, imprescindíveis para a realização do presente artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Carvalho J, Oyakawa N. I Consenso Brasileiro de HPV. São Paulo: BG Cultural; 2000.
2. Grm H, Bergant M, Banks L. Human papillomavirus infection, cancer & therapy. *The Indian journal of medical research* 2009 Sep;130(3):277-85.
3. Ferraro C, Canedo N, Oliveira S, Carvalho M, Dias E. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2011 47(4):451-9.
4. Goodman A, Wilbur DC. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 32-2003. A 37-year-old woman with atypical squamous cells on a Papanicolaou smear. *The New England journal of medicine* 2003 Oct 16;349(16):1555-64.
5. Castro T, Bussoloti Filho I, Nascimento V, Xavier S. Detecção de HPV na mucosa oral e genital pela técnica PCR em mulheres com diagnóstico histopatológico positivo para HPV genital. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2009 75(2):167-71.
6. Syrjanen S. Human papillomavirus infections and oral tumors. *Medical microbiology and immunology* 2003 Aug;192(3):123-8.
7. Simonato L, Miyahara G. O papel do papilomavírus humano na carcinogênese bucal. *Rev Bras Cancerol* 2007 53(4):471-6.
8. Castro T, R. Neto C, Scala K, Scala W. Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (hpv) conceitos atuais: revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2004 jul./ago;70(4):546-50.
9. Mindel A. Genital warts human Papillomavirus infection. London: Edward Arnold; 1995.
10. Shafer W, Hine M, Levy B. Tumores benignos e malignos da cavidade bucal: tratado de patologia bucal. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1987.
11. Machado G, Mentges B, Pedroso D, Roncato J. Papiloma vírus humano na cavidade oral e orofaringe *Rev da Saúde do Instituto Cenecista* 2013 6(11-12):
12. Huang B, Chen H, Fan M. A postulated role for human papillomavirus (HPV) in the transformation and proliferation of oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Medical hypotheses* 2008 70(5):1041-3.
13. Ribeiro D, Rodrigues L, Castelan L. Implicações do HPV no tratamento odontológico. CISPRES. 2006 [2016 mar]; Disponível em: <[http://www.cispre.com.br/acervo\\_print.asp?Id=75](http://www.cispre.com.br/acervo_print.asp?Id=75)>.





14. An M, Câmara J, Silva M, Oliveira L, Benzaken A. Manifestações bucais em pacientes portadores de doenças sexualmente transmissíveis. *J Bras Doenças Sex Transm* 2008 20(3-4):161-6.
15. Leite C, Acay R, Reche P, Silva O, Souza S. Detecção do papilomavírus humano em lesões verrucosas orais por meio da técnica de hibridização in situ *RGO* 2008 56(3):237-43.
16. Castro T, Duarte M. Condiloma lingual: a case report. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2004 jul./ago.;70(4):565-8.
17. Gross G, Barrasso R. Atlas do Papilomavírus humano. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul 1999.
18. Tatti S, Belardi G, Marini M, Eiriz A, Chase L, Ojeda J. Consenso en la metodología diagnóstica y terapéutica para las verrugas anogenitales. *Revista Obstetricia y Ginecología Latino-Americanas* 2001 59(3):117-31.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Condiloma acuminado (Papilomavírus Humano - HPV). [mar 2016]; Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/condiloma-acuminado-hpv>.
20. Syrjänen K, Gissman L, Koss K. Papillomaviruses and human disease. Berlin: Heidelberg; 1987.
21. Nascimento K, Trajano F, Meneses L. Verrugas cutâneas: artigo de revisão. *Rev Bras Cien Saúde* 2011 15(2):245-8.
22. Weiss A, Dym H. Oral lesions caused by human papillomavirus. *Clinical Advisor* [serial on the Internet]. 2011 [Disponível em: <http://www.clinicaladvisor.com/cmece-features/oral-lesions-caused-by-human-papillomavirus/article/193918/>].
23. Santos P, Vasconcelos M, Pereira K, Souza L, Freitas R, Costa A, et al. Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck) em descendente de índios brasileiros: relato de caso. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2007 43(6):431-4.
24. Ledesma M, Torres V, Garces O, Lopez M. Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck) Estudio clínico-patológico. *Práctica Odontológica* 1992 13(7):21-6.
25. Fiandrino M, Boente M, Frontini M, Asial R, Winik B. Hiperplasia epitelial focal: estudio clínico-patológico. *Dermatol Argent* 2000 ene-mar;6(1):41-3.
26. Martins W, Lima A, Vieira S. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease): report of a case in a girl of Brazilian Indian descent. *International journal of paediatric dentistry/the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children* 2006 Jan;16(1):65-8.
27. Leto M, Santos Júnior G, Porro A, Tomimori J. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2011 mar.-abr.;86(2):306-17.
28. Sarruff M, Dias E. Avaliação citopatológica da cavidade bucal em pacientes portadores de infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV). *J Bras Doenças Sex Transm* 1997 9(2):4-18.
29. Premoli-de-Percoco G, Galindo I, Ramirez J, Perrone M, Rivera H. Detection of human papillomavirus-related oral verruca vulgaris among Venezuelans. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 1993 Mar;22(3):113-6.
30. Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M, Pyrhonen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *International journal of oral surgery* 1983 Dec;12(6):418-24.
31. Martins Filho P, Piva M, Santos T, Andrade E, Silva L. Papiloma de células escamosas da cavidade oral *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac* 2009 jul.-set;9(3):



32. Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins C, Naud P, Borba P, Zahaf T. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04- adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010 28(38):6247-55.
33. Silva M, Gonçalves A, Katherine S, Giraldo P, Pontes A, Dantas G. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. *Femina* 2009 37(10):1-8.
34. Natunen K, Lehtinen J, Namujju P, Sellors J, Lehtinen M. Aspects of prophylactic vaccination against cervical cancer and other human papillomavirus-related cancers in developing countries. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology* 2011 2011(675858).
35. Zardo G, Farah F, Franco C, Molina G, Melo G, Kusma S. Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Ciência & Saúde Coletiva* 2014 19(9):3799-808.
36. Carvalho J. Papilomavírus humano. In: Carvalho JJM, editor. Manual prático do HPV: papilomavírus humano. São Paulo: Instituto Garnet; 2004. p. 13-4.
37. Xavier S, Bussoloti Filho I, Lancellotti C. Prevalence of histological findings of human papillomavirus (HPV) in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma biopsies: preliminary study. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005 71(4):510-4.
38. Loning T, Meichsner M, Milde-Langosch K, Hinze H, Orlt I, Hormann K, et al. HPV DNA detection in tumours of the head and neck: a comparative light microscopy and DNA hybridization study. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 1987 49(5):259-69.
39. Terai M, Takagi M, Matsukura T, Sata T. Oral wart associated with human papillomavirus type 2. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 1999 Mar;28(3):137-40.
40. Woods K, Shillitoe E, Spitz M, Schantz S, Adler-Storthz K. Analysis of human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 1993 Mar;22(3):101-8.
41. Dekmezian R, Batsakis J, Goepfert H. In situ hybridization of papillomavirus DNA in head and neck squamous cell carcinomas. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1987 Aug;113(8):819-21.
42. Snijders P, Scholes A, Hart C, Jones A, Vaughan E, Woolgar J, et al. Prevalence of mucosotropic human papillomaviruses in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *International journal of cancer* 1996 May 16;66(4):464-9.
43. Yeudall W. Human papillomaviruses and oral neoplasia. *European journal of cancer Part B, Oral oncology* 1992 Jul;28b(1):61-6.
44. Garlick J, Taichman L. Human papillomavirus infection of the oral mucosa. *The American Journal of dermatopathology* 1991 Aug;13(4):386-95.
45. Terai M, Hashimoto K, Yoda K, Sata T. High prevalence of human papillomaviruses in the normal oral cavity of adults. *Oral microbiology and immunology* 1999 Aug;14(4):201-5.
46. Fehrmann F, Laimins L. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003 Aug 11;22(33):5201-7.
47. Sinogas C, Rodrigues A, Reis D. Papilomavírus humano Biologia e Epidemiologia. Universidade de Évora, Departamento de Biologia; 2004 [março 2016]; Disponível em: <http://evunix.uevora.pt/~sinogas/TRABALHOS/2003/papiloma.htm>.



48. Smith E, Ritchie J, Summersgill K, Hoffman H, Wang D, Haugen T, *et al.* Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2004 Mar 17;96(6):449-55.
49. Garcia-Milian R, Hernandez H, Panade L, Rodriguez C, Gonzalez N, Valenzuela C, *et al.* Detection and typing of human papillomavirus DNA in benign and malignant tumours of laryngeal epithelium. *Acta oto-laryngologica* 1998 Sep;118(5):754-8.
50. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, *et al.* Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute* 2003 Dec 3;95(23):1772-83.
51. Dahlstrom K, Adler-Storthz K, Etzel C, Liu Z, Dillon L, El-Naggar A, *et al.* Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2003 Jul;9(7):2620-6.
52. Syrjanen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *Journal of clinical pathology* 2004 May;57(5):449-55.
53. Alvarez Alvarez I, Sanchez Lazo P, Ramos Gonzalez S, Rodrigo Tapia J, Nunez Batalla F, Suarez Nieto C. Using polymerase chain reaction to human papillomavirus in oral and pharyngolaryngeal carcinomas. *American journal of otolaryngology* 1997 Nov-Dec;18(6):375-81.
54. Miletic I, Schiffman S, Miletic V, Sattely-Miller E. Salivary IgA secretion rate in young and elderly persons. *Physiology & behavior* 1996 Jul;60(1):243-8.

Recebido em 02/06/2016

Aceito em 08/08/2016

SILVA EJ  
CORRÊA MMJ  
SANTOS MAT  
FLORES LS

CONSIDERAÇÕES  
RELACIONADAS AO  
DIAGNÓSTICO E  
TRATAMENTO DO  
PAPILOMAVÍRUS  
HUMANO (HPV) EM  
CAVIDADE ORAL

