

Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas

Primeira submissão em 26/11/10
Última submissão em 13/05/11
Aceito para publicação em 27/05/11
Publicado em 20/08/11

HPV oral infection and proliferative epithelial associated lesions

Cíntia Tereza Lima Ferraro¹; Nathalie Henriques Silva Canedo²;
Sílvia Paula de Oliveira³; Maria da Glória da Costa Carvalho⁴; Eliane Pedra Dias⁵

unitermos	resumo
Papilomavírus humano	Os papilomavírus humanos (HPVs) pertencem à família <i>Papillomaviridae</i> e seu ciclo de vida é diretamente ligado à diferenciação das células epiteliais do hospedeiro. Possuem seis genes que se expressam precocemente e dois genes que se expressam tardiamente, sendo denominados respectivamente E (<i>early</i>) e L (<i>late</i>). O ácido desoxirribonucleico (DNA) viral dentro da célula do hospedeiro pode assumir duas formas: epissomal e integrada. O HPV tem como alvo as células basais de epitélios escamosos, em particular da área genital, onde está associado ao carcinoma da cérvix uterina. Na boca, o HPV está associado a papiloma escamoso oral, condiloma acuminado, verruga vulgar e hiperplasia epitelial focal. Entretanto, seu papel na carcinogênese oral é ainda controverso, sendo também identificado como agente etiológico de alguns carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço. A infecção pelo HPV pode agir sinergicamente com agentes carcinogênicos, como o tabaco e o álcool. Pelo menos 150 subtipos diferentes de HPV já foram identificados, sendo que 25 têm sido detectados em lesões orais. Considerando a relevância do tema para a melhor compreensão da infecção oral pelo HPV, o objetivo desta atualização é rever os aspectos relevantes da biologia do HPV, com ênfase na relação HPV-ceratinócitos, e a importância dos dados clínicos e histopatológicos na definição diagnóstica das lesões orais possivelmente associadas ao HPV.
Biologia	
Patologia	
Lesões orais	

abstract

Papillomaviruses belong to the family Papillomaviridae and their life cycle is directly linked to the differentiation of host epithelial cells. They have six genes that are expressed earlier and two genes that are expressed later in their life cycle, named respectively E (early) and L (late). Host cell viral DNA can take two forms: episomal and integrated. The human papillomavirus (HPV) targets the basal cells of squamous epithelia, particularly from the genital area, which is associated with uterine cervix carcinoma. In the oral area HPV is associated with oral squamous papilloma, condyloma acuminatum, verruca vulgaris, and focal epithelial hyperplasia. However, its role in oral carcinogenesis is still controversial. Moreover, it has identified as an etiological agent of some head and neck squamous cell carcinomas. HPV infection may act synergistically with carcinogens such as tobacco and alcohol. At least 150 different subtypes of HPV have been identified, of which 25 types have been detected in oral lesions. Considering the relevance of the topic for better understanding of HPV oral infection, the objective of this update is to review relevant aspects of HPV biology, with emphasis on HPV-keratinocytes relationship and the importance of clinical and histopathological aspects in the diagnosis of oral lesions possibly associated with HPV.

key words

Human papillomavirus
Biology
Pathology
Oral lesions

1. Mestra em Patologia Bucodental pela Universidade Federal Fluminense (UFF).
2. Doutora em Ciências Biológicas (Biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); professora adjunta da UFRJ.
3. Doutora em Patologia Bucodental pela UFF.
4. Pós-doutora em Ciências Biológicas pelo National Institutes Of Health (NIH); professora adjunta da UFRJ.
5. Doutora em Patologia (Anatomia Patológica) pela UFF; professora titular do Departamento de Patologia da UFF.
Apoio financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Introdução

A cavidade oral é revestida por uma mucosa constituída por epitélio escamoso estratificado e lâmina própria constituída por tecido conjuntivo denso, semelhante a outras mucosas escamosas. Entre as mais importantes variações estão a ceratinização e a presença e a variedade de glândulas existentes na mucosa e/ou na submucosa⁽⁴⁹⁾. O tropismo dos mais de 150 tipos do papilomavírus humano (HPV) pelos vários revestimentos escamosos do corpo humano e a variedade de lesões epiteliais proliferativas benignas e malignas possivelmente se devem mais a suas diferenças do que semelhanças^(2, 11, 13, 15, 51). A infecção da mucosa oral, bem como a patogenia das lesões orais associadas ao HPV, ainda não é completamente conhecida, podendo a infecção ocorrer durante a gravidez, no parto vaginal, por autoinoculação ou sexo oral^(3, 4, 6, 10, 41, 43). Parece que a saliva tem papel protetor devido à presença de agentes antimicrobianos como lisozimas, lactoferrina, imunoglobulina A (IgA) e citocinas⁽³⁾.

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)^(4, 9, 10, 20, 25, 31). A possibilidade de o câncer oral ser causado por infecção pelo HPV foi inicialmente relatada por Syrjänen em 1987⁽⁵⁰⁾. Na atualidade, a relação entre o HPV e as lesões epiteliais proliferativas benignas e malignas é muito bem conhecida nas lesões genitais^(23, 44, 54), em que os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68 são considerados de alto risco para o carcinoma cervical e os tipos 6, 11, 42, 44, de baixo risco^(4, 20). Entretanto, a participação do HPV na patogênese das lesões orais pré-malignas e malignas é um tema controverso, com alguns estudos demonstrando sua correlação com a carcinogênese^(1, 9, 29, 31, 44, 54), enquanto outros não consideram sua participação no câncer oral^(37, 53, 55). Dos mais de 150 tipos de HPV, pelo menos 25 têm sido detectados em lesões orais, entre eles, tipos que não costumam ser identificados em lesões genitais (1-4, 7, 10, 13, 40, 55, 57, 69, 72, 73)^(3, 49), mantendo-se a mesma relação de outras áreas corporais entre os tipos 6/11 com as lesões benignas e 16/18, comprovadamente carcinogênicos e possivelmente associados aos carcinomas orais^(29, 41).

O HPV também foi identificado como agente etiológico de alguns carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço. A infecção pelo HPV pode agir sinergicamente com agentes carcinogênicos, como tabaco e álcool⁽⁴²⁾, que, por sua potência e frequência, têm ação oncogênica

comprovada sobre o epitélio oral, o que dificulta ainda mais o estudo sobre a ação do HPV⁽²⁸⁾. Entretanto, a maioria (> 90%) dos carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço associados ao HPV são causados por um tipo de vírus, o HPV 16, o mesmo que leva ao câncer anogenital associado ao HPV⁽²²⁾.

Os tumores HPV positivo (+) e HPV negativo (-) representam diferentes entidades clinicopatológicas e moleculares, pois possuem diferentes incidências, etiologias, idades, sítios de predileção e prognósticos^(19, 42). Os tumores HPV+ possuem tipicamente o *TP53* do tipo selvagem, e parece que a presença e o tipo de mutação no *TP53* também são de relevância prognóstica, uma vez que tumores com mutações no *TP53* têm prognóstico relativamente ruim⁽¹⁹⁾. O carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço associado ao HPV parece ser uma entidade clínica distinta, e essa doença maligna tem melhor prognóstico que os tumores HPV-, devido, em parte, ao aumento da sensibilidade do câncer à quimioterapia e à radioterapia⁽²²⁾.

Quando comparados com os carcinomas de células escamosas HPV-, os casos positivos para HPV têm forte expressão de p16, um componente da via supressora do tumor retinoblastoma. A imunomarcagem de p16 é de forte intensidade e difusamente expressa em tumores associados ao HPV, mas ausente em carcinomas HPV-. Casos que são HPV+, mas negativos para a expressão de p16, são mais similares aos casos HPV- em nível molecular, sugerindo que, nesses casos, o HPV não está diretamente envolvido na carcinogênese⁽⁴²⁾.

São vários os métodos de biologia molecular utilizados atualmente para a detecção do HPV, que podem ser classificados de acordo com sua sensibilidade⁽³¹⁾. Entre as técnicas utilizadas temos a reação em cadeia da polimerase (PCR), que pode identificar tipos específicos de HPV com o uso de iniciadores específicos ou posterior digestão por enzimas de restrição; a análise por PCR em tempo real para quantificar a carga viral; a hibridização *in situ*, que permite também a identificação da presença e a tipagem com o uso de sondas específicas; a detecção de anticorpos dirigidos contra epítomos do HPV; e a detecção imuno-histoquímica de biomarcadores substitutos (p. ex., a proteína p16)⁽²²⁾. A PCR tem a vantagem de sensibilidade com a capacidade de detectar pelo menos uma cópia do genoma viral por célula. O uso de hibridização *in situ* e de imuno-histoquímica oferecem vantagens em termos de acesso, custo e tempo de trabalho. Vários estudos têm comparado as técnicas na tentativa de otimizar a detecção do HPV⁽⁴²⁾.

A identificação de diferentes respostas para cepas de HPV específicas entre cânceres orais pode ser o primeiro

passo para identificar um marcador molecular importante e estratégias que podem ser utilizadas para desenvolver planos de tratamento mais eficazes e apropriados para pacientes com câncer oral e infecção oral com HPV concomitante⁽³⁵⁾.

Existe um debate sobre carcinoma de células escamosas em pacientes jovens, focando os fatores etiológicos associados ao desenvolvimento da doença. Isso ocorre porque os fatores de risco (fumo e álcool), que são frequentemente observados em pacientes mais velhos, não são verificados em pacientes jovens⁽³⁴⁾. Com isso, outros fatores devem ser investigados para explicar a etiologia do carcinoma de células escamosas em indivíduos jovens. Alguns destes podem estar envolvidos: predisposição genética, infecção viral prévia, hábitos alimentares, imunodeficiência, exposição ocupacional a fatores carcinogênicos, condição socioeconômica, higiene oral e trauma⁽³⁴⁾. Entre os vírus que infectam os tecidos orais e que são prováveis agentes oncogênicos, citam-se o citomegalovírus, o herpesvírus e o HPV⁽⁴¹⁾.

Considerando a relevância do tema para a melhor compreensão das lesões verrucosas da boca, buscamos nesta atualização rever os aspectos sobre a relação da infecção

oral pelo HPV e o desenvolvimento de lesões epiteliais, com ênfase na relação HPV-ceratinócitos, e a importância dos dados clínicos e histopatológicos na definição diagnóstica das lesões orais possivelmente associadas ao HPV.

Aspectos biológicos da infecção

Os HPVs pertencem à família *Papillomaviridae*, são vírus de ácido desoxirribonucleico (DNA), medem aproximadamente 55 nm de diâmetro, são do tipo não envelopado e incapazes de codificar as enzimas responsáveis pela própria replicação. Infectam a pele e as mucosas de vários vertebrados, nos quais desenvolvem estratégias de sobrevivência⁽⁹⁾. Os HPVs possuem capsídeo icosaédrico e replicam seus genomas dentro do núcleo das células do hospedeiro, sendo, portanto, partículas intracelulares obrigatórias, com tropismo específico para os ceratinócitos⁽²¹⁾. O genoma do HPV (**Figura 1**) é de aproximadamente 8 kb de comprimento, possuindo pelo menos seis genes que se expressam precocemente (*early* [E]) e dois tardiamente (*late* [L])^(11, 32). A região E, expressa logo após a infecção, codifica as proteínas

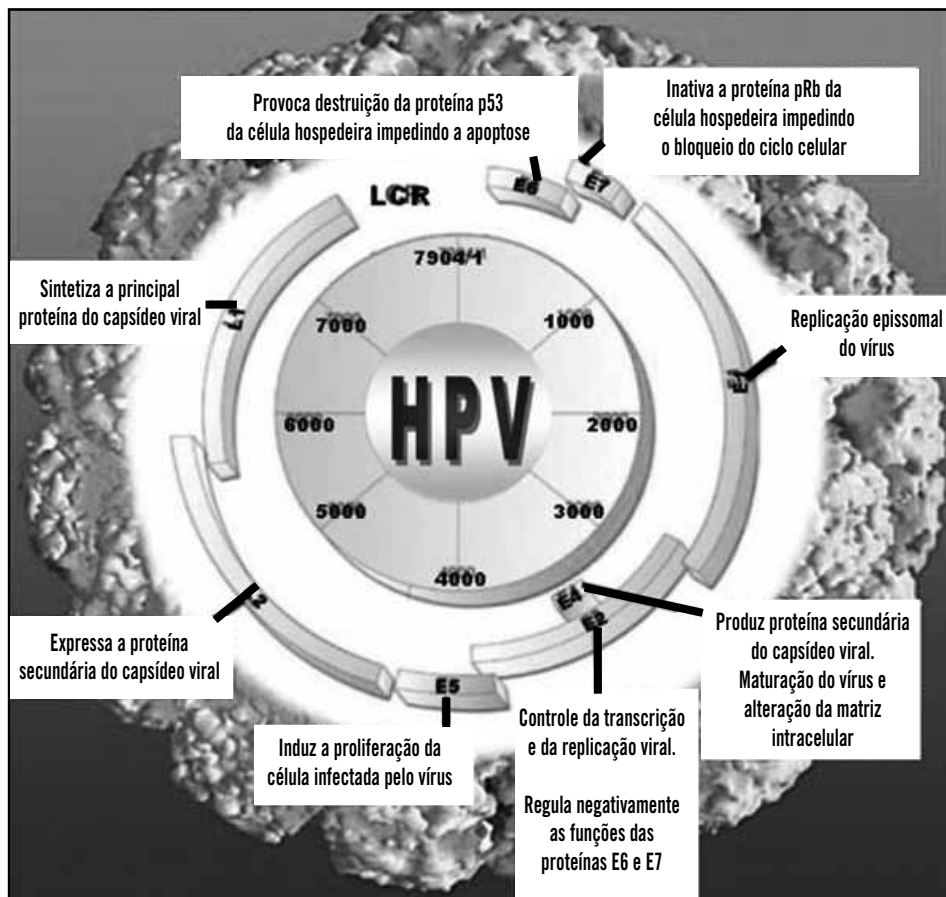


Figura 1 – Mapa genômico do HPV: importante no controle da replicação e da transcrição viral

HPV: papilomavírus humano; LCR: região longa de controle; E1-E7: genes da região precoce; L1, L2: genes da região tardia.

Fonte: Modificado de HealthMad⁽¹⁴⁾ e The Why Files⁽⁵²⁾.

envolvidas na indução e na regulação da síntese de DNA e é formada pelos genes *E1*, associado à replicação viral; *E2*, associado à transcrição e à replicação; *E4*, associado à maturação viral e à alteração da matriz intracelular; *E5*, *E6* e *E7*, envolvidos na transformação celular. A região *L*, expressa em estágios posteriores da infecção, codifica as proteínas do capsídeo icosaédrico viral e é formada pelos genes *L1* e *L2*⁽⁴⁵⁾. A proteína *L1* é expressa após a *L2* no ciclo de replicação viral e medeia a montagem dos vírions (partículas virais completas) de HPV. A proteína *L2* interage com a *E2*, facilita o transporte da *L1* para o núcleo e tem papel no encapsulamento do DNA viral⁽⁹⁾. Entre as regiões *E* e *L*, localiza-se a região longa de controle (LCR), uma sequência entre o fim de *L1* e o começo de *E6* que não codifica proteína, mas mantém o controle da transcrição do vírus, importante no controle da replicação viral e na transcrição de genes virais e celulares^(46, 48).

No núcleo da célula hospedeira, o DNA do HPV pode assumir duas formas de acordo com o padrão de infecção: a epissomal (latência e produtiva) e a integrada (transformante). Na forma epissomal, o DNA viral permanece circular no núcleo da célula do hospedeiro, e essa forma é identificada em lesões benignas. Para que ocorra a integração do DNA do HPV ao genoma humano, é necessário o rompimento da região *E1-E2*, com desregulação do controle transcricional dos genes virais^(30, 45). Após a entrada na célula hospedeira, os genes *E1* e *E2* são expressos primeiro e codificam proteínas necessárias para a replicação do DNA viral⁽¹¹⁾. Essas proteínas (*E1* e *E2*) estão vinculadas à origem da replicação viral, ao recrutamento de proteínas que participam da replicação do DNA viral e à regulação da expressão do genoma viral e são também responsáveis por manter o DNA viral como um epissoma. Além disso, regulam um número estável de 20 a 100 cópias do DNA do HPV por célula. *E2* facilita a separação do genoma do HPV durante a divisão celular, resultando na distribuição do DNA do HPV nas células filhas, e está envolvida na promoção da montagem do vírion. Além disso, *E2* tem a capacidade de reprimir a atividade do promotor *E6/E7*⁽⁹⁾. A transcrição de *E1* e *E2* causa repressão de *E6* e *E7*, permitindo a função de supressão tumoral da proteína p53 e da proteína retinoblastoma (pRb), mantendo a homeostase epitelial. Se não há transcrição de *E1* e *E2*, os oncogenes *E6* e *E7* estarão disponíveis para, respectivamente, ligarem-se às proteínas p53 e pRb, inibindo a ação desses fatores celulares⁽⁴⁶⁾. Os genes *E6* e *E7*, além de envolvidos na manutenção epissomal do genoma do HPV, codificam oncoproteínas que podem induzir a transformação da célula hospedeira⁽¹¹⁾.

A proteína *E6* do HPV de alto risco é suficiente para induzir e manter a transformação celular e tem sido identificada como ligante da p53, causando sua degradação via proteossoma 26S, o que compromete a integridade do DNA replicado, causando danos ao DNA e instabilidade cromossômica. Oncoproteínas *E6* em HPV de baixo risco também podem se ligar à p53, mas com muito menos afinidade e não causam sua degradação⁽¹¹⁾. O aumento da expressão de *E6* causa transformação da célula hospedeira, imortalização da célula, proliferação celular, replicação do DNA defeituoso e acúmulo de mutações e inibição da resposta imune das células tumorais⁽¹¹⁾. A oncoproteína *E7* se liga à pRb e inativa sua função por prevenir a ligação de pRb ao fator de transcrição E2F, podendo também degradá-la. Em células com aumento da expressão da proteína *E7*, a inspeção do controle da transição da fase G1 para S é perdida e as células continuam a atravessar no ciclo celular, levando a uma proliferação celular descontrolada⁽¹¹⁾. A integração do genoma do HPV de alto risco ao do hospedeiro acredita-se representar um evento significativo na patogênese do câncer cervical associado à progressão de lesões pré-neoplásicas para câncer invasivo. Entretanto, a integração não é uma parte normal do ciclo de vida do HPV. Nela, ocorrem grandes deleções do DNA viral acoplado a uma descontrolada expressão das oncoproteínas *E6* e *E7*⁽¹³⁾. No câncer oral, a infecção pelo HPV ocorre em uma forma predominantemente epissomal e raramente na integrada^(28, 46).

Acredita-se que o HPV infecte epitélios por meio de abrasões ou microlacerações da pele e da mucosa durante a relação sexual, por autoinoculação ou contato com objetos contaminados, permitindo o acesso do vírus às células da camada basal, responsáveis pela renovação epitelial por preservar a capacidade mitótica⁽⁹⁾. A infecção pelo HPV inicia-se quando o vírus entra nas células epiteliais basais (células-alvo do HPV) mediante um lento processo de endocitose, a partir da ligação a um receptor específico na superfície das células basais. Essa ligação é mediada por heparan sulfato, sendo a integrina alfa 6 identificada como possível receptor^(9, 11, 45). Durante o processo de infecção celular, ocorre a perda do capsídeo e o transporte do genoma para o núcleo, onde vai persistir como DNA extracromossômico (epissomal)^(9, 11).

O ciclo de vida do HPV é vinculado à diferenciação das células epiteliais do hospedeiro, sendo possível a identificação de estágios⁽³³⁾. O processo inicia-se nas células basais e parabasais, nas quais o DNA do HPV é duplicado até atingir a média de 50 cópias por célula, sendo expressos os genes *E* do HPV^(8, 45). A replicação do DNA do HPV é sincrônica com

o ciclo celular do hospedeiro, ocorrendo apenas durante a fase S. Durante ambos os estágios, o DNA do HPV é mantido como estruturas episomais nos núcleos das células infectadas. Ao se dividirem, essas células infectadas distribuem equitativamente o DNA viral entre as células filhas. Dessa forma, parte delas migra para a camada superior e inicia o programa de diferenciação celular e as demais continuam se dividindo na camada basal e servem de reservatório de DNA viral para as posteriores divisões celulares^(8, 13, 45). A replicação viral (**Figura 2**), desse modo, ocorre apenas em epitélios com diferenciação terminal e inclui tanto o aumento no número de cópias do genoma como a expressão dos genes tardios e a formação de novos vírus⁽¹³⁾. A produção de vírions é restrita às células epiteliais suprabasais maduras, nas quais todos os genes do vírus são expressos permitindo a multiplicação do genoma viral, a síntese de proteínas dos genes *E* e *L*, a montagem e a liberação dos vírions nas células epiteliais superficiais esfoliadas⁽⁹⁾.

A base da sobrevivência dos HPVs está em interferir no ciclo celular das células do hospedeiro, disponibilizando o maquinário celular para a replicação viral, por meio do estímulo à proliferação e à diferenciação das células hospedeiras, associado à indução do sistema de síntese proteica para a produção de proteínas virais⁽²⁴⁾. Desse modo, quando o vírus infecta uma célula epitelial mitoticamente ativa, isso pode resultar em uma infecção latente, produtiva ou transformante⁽⁴⁰⁾. Na latência, há persistência do DNA circular, com baixo número de cópias episomais, que se duplicam em sincronia com as células basais⁽⁹⁾. A infecção produtiva, com indução de lesões clínicas ou subclínicas,

pode ser detectada pelas alterações morfológicas causadas quando a replicação viral resulta na formação de milhões de vírions e os ceratinócitos assumem novo fenótipo (coilocito). O tempo entre o início da infecção produtiva e a liberação dos vírions é de aproximadamente três semanas, tempo necessário para o ceratinócito basal sofrer diferenciação completa e descamação. Já na infecção transformadora, não há formação de partículas virais infectantes e o DNA viral integra-se ao genoma do hospedeiro e, quando interfere na homeostase do ceratinócito, pode transformá-lo e causar alterações morfológicas e/ou funcionais progressivas, que atingem o máximo de dano quando há o estabelecimento do carcinoma⁽⁴⁶⁾. A infecção de ceratinócitos pelo HPV depende de três fatores: permissividade celular, tipo do HPV e estado imune do hospedeiro⁽⁴⁾.

Sob o ponto de vista clínico, após a infecção da pele e/ou da mucosa pelo HPV, três situações são possíveis: latência, lesão subclínica e doença clínica⁽⁴⁷⁾. O estado latente é quando há detecção do DNA do HPV, mas nenhuma lesão é identificável; o estado subclínico ocorre quando há detecção do DNA do HPV e as lesões são detectadas apenas por métodos que utilizem aumento de imagem (colposcopia e microscopia óptica); e a doença clínica apresenta-se com diferentes graus de expressão e comprometimento orgânico. O desenvolvimento de lesões, clínicas ou subclínicas, benignas ou malignas, está relacionada com uma complexa interação entre o HPV e o hospedeiro, em que minimamente ocorre o predomínio de uma infecção produtiva ou de uma infecção transformadora, com potencial oncogênico⁽⁴⁶⁾.

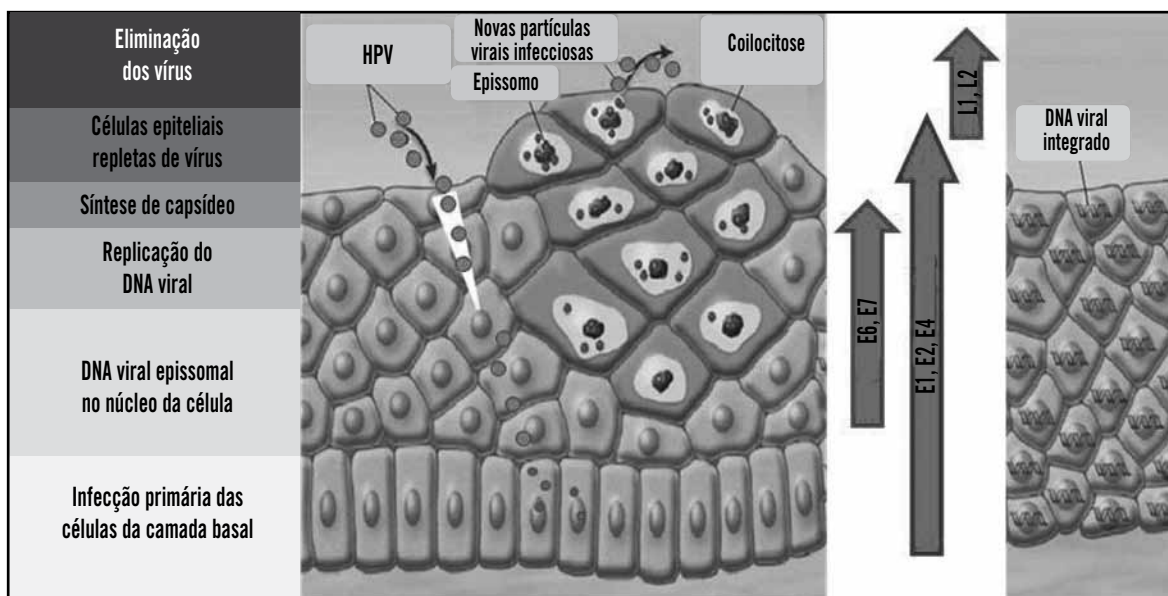


Figura 2 – Infecção pelo HPV e integração do HPV ao DNA da célula hospedeira infectada

Fonte: Adaptado de Goodman e Wilbur⁽¹²⁾.

Lesões orais associadas ao HPV

Aspectos clínicos

Papiloma escamoso, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal são proliferações benignas do epitélio escamoso estratificado induzidas por vírus⁽²⁶⁾. Todas têm em comum a origem epitelial, o crescimento acima da superfície, são assintomáticas, podem regredir espontaneamente e/ou apresentar recidiva, apresentam áreas brancas puntiformes ou extensas, podem ser pediculadas ou sésseis e a superfície pode variar de finamente granular à papilar.

O papiloma escamoso é a proliferação mais frequente e ocorre igualmente em homens e mulheres, predominantemente na língua e no palato^(4, 36, 43). A verruga vulgar, muito comum na pele e em crianças, é rara na boca, afeta mais os lábios e chama a atenção pela base mais estreita e pelas longas projeções digitiformes brancas e mais firmes, reflexo da papilomatose e da intensa ceratinização^(4, 43). O condiloma acuminado é transmitido por autoinoculação e pela prática de sexo oral. Ele se manifesta como lesão única, múltipla ou coalescente, de maior crescimento no eixo horizontal, formando uma massa semelhante à couve-flor⁽⁵⁾. A hiperplasia epitelial focal, também chamada de doença de Heck, é a que mais se distancia do padrão verrucoso, apresentando-se como pápulas ou nódulos, arredondadas ou planas, que frequentemente coalescem, com limites mais nítidos que as demais e frequentemente normocrômicas^(4, 39). Ela está associada aos HPV 13 e 32⁽⁷⁾ e pode apresentar semelhança com os condilomas acuminados, sendo que as lesões da hiperplasia epitelial focal tendem a ser planas, mais numerosas e com especial localização em lábios e mucosa jugal^(4, 38).

Entretanto, existem outras lesões verrucosas da mucosa oral com características clínicas semelhantes, embora possam apresentar importante variação em tamanho, forma e aspecto da superfície, em função do tempo de evolução e da condição imunológica. Antes do planejamento terapêutico, deve-se buscar o diagnóstico, em que a realização da biópsia e a análise histopatológica podem ser decisivas para a definição⁽¹⁰⁾.

Aspectos histopatológicos

Papiloma escamoso, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal apresentam em comum a hiperplasia epitelial, principalmente a acantose, acompanhada ou não de hiperplasia da camada basal, aquisição de camada

granulosa (epidermização) e ceratinização^(2, 26, 36, 43). A hiperplasia da camada basal está presente, em grau variável, nas áreas da lesão de maior atividade mitótica. A epidermização e a ceratinização têm relação direta com a cor branca da lesão. Caracteristicamente, o grau de ceratinização é maior nas verrugas vulgares e menor nos papilomas e na hiperplasia epitelial focal. É comum a alternância entre a orto e a paraceratose, sendo frequente a associação da paraceratose ao topo das projeções papilares. Na verruga vulgar, chamam atenção a exuberância da camada granular, com fortes grânulos ceratohialinos, e a presença de inclusão intranuclear de corpos eosinofílicos e basofílicos.

Outro aspecto comum entre as quatro lesões é a papilomatose, diretamente proporcional ao crescimento vertical da lesão^(2, 26, 36, 43). De modo geral, nas verrugas vulgares, a papilomatose predomina sobre a acantose; nos condilomas acuminados, a acantose predomina sobre a papilomatose; nos papilomas, há relação de 1:1; e na hiperplasia epitelial focal, há predomínio significativo da acantose. A papilomatose, somada à acantose, desenha contornos por vezes peculiares na interface epitélio-conjuntivo. Nas verrugas vulgares, as projeções epiteliais interpapilares são alongadas e nas margens se curvam apontando radialmente para o centro da lesão. Os condilomas acuminados exibem projeções epiteliais mais largas que o papiloma escamoso e a verruga vulgar⁽²⁵⁾. Na hiperplasia epitelial focal, as cristas epiteliais são caracteristicamente largas, frequentemente confluentes e, algumas vezes, em forma de "taco de golfe"⁽²⁶⁾. As papilas conjuntivas exibem aspecto frouxo, comumente com edema, congestão e infiltrado inflamatório mononuclear de grau variável. A presença de infiltrado conjuntivo e a exocitose polimorfonuclear denunciam áreas de infecção secundária e/ou candidíase.

Na hiperplasia epitelial focal, os aspectos diferenciais são: a considerável e abrupta acantose, particularmente observada nas margens da lesão, o que torna o planejamento da biópsia com margem sadia imprescindível; o espessamento do epitélio, que se estende para a superfície externa da lesão com as cristas epiteliais da lesão se apresentando na mesma profundidade das cristas epiteliais normais adjacentes e a presença de células com degeneração nuclear, denominadas células mitosoides^(38, 39).

Em 1956, Koss e Durfee⁽¹⁶⁾ estudaram uma célula com citoplasma amplo que parecia estar associada a lesões pré-malignas do colo uterino. Pelo aspecto nuclear, como estivesse suspenso em um espaço vazio, os autores denominaram essa alteração atipia coilocítica, originário do grego *koillos*, que significa cavidade. Somente em 1978 foi

demonstrado por Laverty *et al.*⁽¹⁸⁾ a associação do HPV à coilocitose, que passou a ser considerada efeito citopático do HPV (**Figura 3**). Relacionada com as alterações nucleares, observa-se ampla vacuolização citoplasmática com balonização do ceratinócito e margem celular mais nítida em decorrência do deslocamento periférico de organelas⁽¹⁷⁾. A avaliação criteriosa dessas alterações em ceratinócitos superficiais é fundamental quando utilizados como marcadores diagnósticos, por corresponderem ao efeito citopático do HPV e serem observados morfológicamente em secções histopatológicas e nos esfregaços da avaliação citopatológica⁽¹⁷⁾.

As coilocitoses não costumam ser numerosas nas lesões orais associadas ao HPV, exceto em pacientes imunocomprometidos. São raras nas verrugas vulgares e mais frequentes nos condilomas acuminados. No papiloma escamoso oral geralmente são vistos poucos grupos de coilocitoses, mais comumente localizados nos topos das projeções digitiformes, e são altamente sugestivos da presença do HPV⁽¹⁰⁾. Na maioria dos casos de verruga vulgar, coilocitos são encontrados nas camadas espinhosa e granular⁽⁴³⁾. Os condilomas acuminados são menos ceratinizados e mostram alterações virais mais proeminentes que verrugas e

papilomas escamosos⁽²⁷⁾. Na hiperplasia epitelial focal, coilocitos e células apoptóticas na camada espinhosa superior são mais comuns do que no papiloma escamoso oral⁽²⁷⁾.

Considerações finais

Com o avanço das técnicas moleculares, a detecção do HPV torna-se cada vez mais acessível, permitindo assegurar a associação do vírus ao desenvolvimento de algumas lesões orais epiteliais benignas. No entanto, ainda está longe o estabelecimento preciso do real papel do HPV em lesões proliferativas e pré-neoplásicas e no câncer oral, pois há significativa divergência de resultados apresentados. A ampliação dos estudos sobre a infecção e a prevalência do HPV na boca, a elucidação de mecanismos ainda desconhecidos sobre a infecção do vírus e sua relação com a imortalização celular poderão contribuir significativamente no cotidiano diagnóstico e terapêutico da estomatologia. Ressaltamos a importância da análise histopatológica das lesões orais, planas, papulosas ou verrucosas, visto que o diagnóstico clínico é insuficiente para garantir o diagnóstico de associação ao HPV.

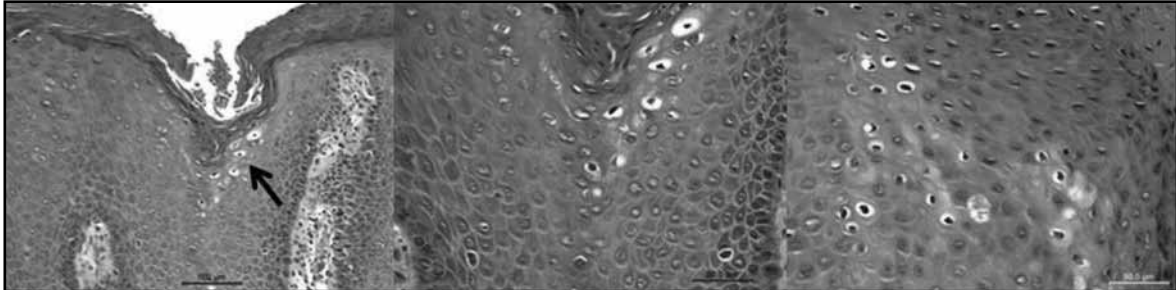


Figura 3 – Coilocitose

A seta indica os coilocitos. Observam-se alterações nucleares e ampla vacuolização citoplasmática com balonização do ceratinócito e margem celular mais nítida em decorrência do deslocamento periférico de organelas, caracterizando a coilocitose.

Referências

1. BOUDA, M. *et al.* "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. *Mod Pathol*, v. 13, n. 6, p. 644-53, 2000.
2. CARNEIRO, T. E. *et al.* Oral squamous papilloma: clinical, histologic and immunohistochemical analysis. *J Oral Sci*, v. 51, n. 3, p. 367-72, 2009.
3. CASTRO, T. M. P. P. G. *et al.* Detecção de HPV na mucosa oral e genital pela técnica PCR em mulheres com diagnóstico histopatológico para HPV genital. *Rev Bras Otorrinolaringol*, v. 75, n. 2, p. 167-71, 2009.
4. CASTRO, T. M. P. P. G. *et al.* Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica. *Rev Bras Otorrinolaringol*, v. 70, n. 4, p. 546-50, 2004.
5. CASTRO, T. M. P. P. G.; DUARTE, M. L. Condiloma lingual: relato de caso clínico. *Rev Bras Otorrinolaringol*, v. 70, n. 4, p. 565-8, 2004.
6. DIAS, E. P. *et al.* Congenital papillomas and papillomatoses associated with the Human Papilloma Virus (HPV): report on 5 cases. *São Paulo Med J*, v. 113, n. 4, p. 957-63, 1995.

7. EVERSOLE, L. R. Papillary lesions of the oral cavity: relationship to human papillomaviruses. *J Calif Dent Assoc*, v. 28, n. 12, p. 922-7, 2000.
8. FEHRMANN, F.; LAIMINS, L. A. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene*, v. 22, n. 33, p. 5201-7, 2003.
9. FELLER, L. *et al.* Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV. *Infect Agent Cancer*, v. 4, p. 16, 2009.
10. FILHO, P. R. S. M. *et al.* Papiloma de células escamosas da cavidade oral. *Rev Cir Traumatol Buco-maxilo-fac*, v. 9, n. 3, p. 69-78, 2009.
11. GANGULY, N.; PARIHAR, S. P. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins as risk factors for tumorigenesis. *J Biosci*, v. 34, n. 1, p. 113-23, 2009.
12. GOODMAN, A.; WILBUR, D. C. A 37-year-old woman with atypical squamous cells on a papanicolaou smear. *N Engl J Med*, v. 349, p. 1555-64, 2003.
13. GRM, H. S.; BERGANT, M.; BANKS, L. Human papillomavirus infection, cancer & therapy. *Indian J Med Res*, v. 130, n. 3, p. 277-85, 2009.
14. HEALTHMAD. Disponível em: <<http://healthmad.com/conditions-and-diseases/why-hpv-is-said-to-be-more-dangerous-and-threatening-than-sars/>>. Acesso em: 15 ago. 2010.
15. HORRY, T. *et al.* Molecular epidemiology of human papillomavirus. *J Formos Med Assoc*, v. 107, n. 3, p. 198-217, 2008.
16. KOSS, L. G.; DURFEE, G. R. Unusual pattern of squamous epithelium of the uterine cervix; cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann NY Acad Sci*, v. 63, n. 6, p. 1245-61, 1956.
17. KRAWCZYK, E. *et al.* A cooperative interaction between the human papillomavirus E5 e E6 oncoproteins. *Am J Pathol*, v. 173, n. 3, p. 682-8, 2008.
18. LAVERTY, C. R. *et al.* The significance of non-condyloma wart virus infection of the cervix transformation zone: a review with discussion of two illustrative cases. *Acta Cytol*, v. 22, n. 4, p. 195-201, 1978.
19. LEEMANS, C. R.; BRAAKHUIS, B. J. M.; BRAKENHOFF, R. H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*, v. 11, n. 1, p. 9-22, 2011.
20. LEITE, C. A. *et al.* Detecção do papilomavírus humano em lesões verrucosas orais por meio da técnica de hibridização *in situ*. *RGO*, v. 56, n. 3, p. 237-43, 2008.
21. LONGWORTH, M. S.; LAIMINS, L. A. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*, v. 68, n. 2, p. 362-72, 2004.
22. MARUR, S. *et al.* HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*, v. 11, n. 8, p. 781-9, 2010.
23. MILLER, C. S.; JOHNSTONE, B. M. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 91, n. 6, p. 622-35, 2001.
24. MOODY, C. A.; LAIMINS, L. A. Human papillomavirus activate the ATM DNA damage. Pathway for viral genome amplification upon differentiation. *PLoS Pathog*, v. 5, n. 10, p. e100605, 2009.
25. MOURA, M. D. G. *et al.* Condiloma acuminado na mucosa bucal de pacientes HIV positivos: relato de três casos clínicos. *RPG Rev Pos Grad*, v. 12, n. 4, p. 487-91, 2005.
26. NEVILLE, B. W. *et al.* *Patologia Oral e maxilofacial*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap.10, p. 362-8.
27. ODELL, E. W.; MORGAN, P. R. *Biopsy pathology of the oral tissues*. 1. ed. Chapman & Hall Medical, 1998. cap. 6, p. 123-5.
28. OLIVEIRA, C. M. *et al.* HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. *Rev Bras Otorrinolaringol*, v. 70, n. 4, p. 553-9, 2003.
29. OSTWALD, C. *et al.* Human papillomavirus 6/11 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. *Med Microbiol Immunol*, v. 192, n. 3, p. 145-8, 2003.
30. PEÑA, L. M.; LAIMINS, L. A. Regulation of human papillomavirus gene expression in the vegetative cell cycle. In: *Human papillomaviruses*. Elsevier, 2002.
31. PIVA, M. R. *et al.* Detecção de HPV em lesões orais através da técnica de hibridização *in situ*. *Rev Cir Traumatol Buco-maxilo-fac*, v. 8, n. 4, p. 61-8, 2008.
32. PSYRRI, A.; DIMAIO, D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol*, v. 5, n. 1, p. 24-31, 2008.
33. PYEON, D. *et al.* Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. *PLoS Pathog*, v. 5, n. 2, p. e1000318, 2009.
34. RANDHAWA, T. *et al.* Squamous cell carcinoma of tongue in a 19-years-old female. *Indian J Cancer*, v. 45, n. 3, p. 128-30, 2010.
35. REDDOUT, N. *et al.* High risk HPV types 18 and 16 are potent modulators of oral squamous cell carcinoma phenotypes *in vitro*. *Infect Agent Cancer*, v. 2, p. 1-11, 2007.
36. REIS, H. L. B. *et al.* Oral squamous papilloma and condyloma *acuminatum* as manifestations of buccal-genital infection by human papillomavirus. *Indian J Sex Transm Dis*, v. 30, n. 1, p. 40-3, 2009.
37. RIVERO, E. R. C.; NUNES, F. D. HPV in oral squamous cell carcinomas of a Brazilian population: amplification by PCR. *Braz Oral Res*, v. 20, n. 1, p. 21-4, 2006.
38. SAIUT-GERONS, R. S. *et al.* Hiperplasia epitelial focal. Una rara enfermedad em nuestro médio. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v. 10, n. 2, p. 128-31, 2005.
39. SANTOS, P. P. A. *et al.* Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck) em descendente de índios brasileiros: relato de caso. *J Bras Patol Med Lab*, v. 43, n. 6, p. 431-34, 2007.
40. SEHGAL, A.; SINGH, V. Human papillomavirus infection (HPV) & screening strategies for cervical cancer. *Indian J Med Res*, v. 130, p. 234-40, 2009.
41. SIMONATO, L. E.; MIYAHARA, G. I. O papel do papilomavírus humano na carcinogênese bucal. *Rev Bras Cancerol*, v. 53, n. 4, p. 471-6, 2007.
42. SNOW, A. N.; LAUDADIO, J. Human papillomavirus detection in head and neck squamous cells carcinomas. *Adv Anat Pathol*, v. 17, n. 6, p. 394-403, 2010.
43. SOARES, R. C. *et al.* Lesões verrucosas orais: papiloma, verruga vulgar e carcinoma verrucoso oral: estudo epidemiológico de 77 casos e avaliação histológica. *RGO*, v. 53, n. 3, p. 201-5, 2005.

44. SOARES, C. P. *et al.* Presença do papilomavírus humano em lesões malignas de mucosa oral. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 35, n. 5, p. 439-44, 2002.
45. SOUTO, R.; FALHARI, J. P. B.; CRUZ, A. D. O papilomavírus humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. *Rev Bras Cancerol*, v. 51, n. 2, p. 155-60, 2005.
46. SOUZA, T. R. B.; GONÇALVES, A. J. Papilomavírus humano e a detecção do DNA viral no carcinoma espinocelular da cavidade oral. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*, v. 38, n. 1, p. 62-6, 2009.
47. STEINBERG, B. M. Human papillomaviruses and upper airway oncogenesis. *Am J Otolaryngol*, v. 11, n. 6, p. 370-4, 1990.
48. SUN, F. *et al.* Human papillomavirus 16 E6 gene mutation in cervical carcinoma tissues. *Ai Zheng*, v. 28, n. 5, p. 478-82, 2009.
49. SYRJÄNEN, S. M. Human papillomavirus infections and oral tumors. *Med Microbiol Immunol*, v. 192, n. 3, p. 123-8, 2003.
50. SYRJÄNEN, S. M. Human papillomavirus infection in the oral cavity. In: SYRJÄNEN, K. J.; GISSMANN, L.; KOSS, L. G. (Ed.). *Papillomaviruses and human disease*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1987. p. 104 -37.
51. TCHERNEV, G. Sexually transmitted papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment option. *An Bras Dermatol*, v. 84, n. 4, p. 377-89, 2009.
52. THE WHY FILES. Disponível em: <<http://whyfiles.org/?s=hpv>>. Acesso em: 15 ago. 2010.
53. TINOCO J. A. *et al.* Correlação da infecção viral pelo papilomavírus humano com as lesões papilomatosas e o carcinoma epidermóide na boca e orofaringe. *Rev Assoc Med Bras*, v. 50, n. 3, p. 252-6, 2004.
54. VARNAI, A. D. *et al.* The prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in oral epithelial hyperplasia: proposal of a concept. *J Oral Pathol Med*, v. 38, n. 2, p. 181-7, 2009.
55. ZHANG, Z. Y. *et al.* Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg*, v. 33, n. 1, p. 71-4, 2004.

Endereço para correspondência

Nathalie Henriques Silva Canedo
Departamento de Patologia
Hospital Univ. Clementino Fraga Filho-UFRJ
Serviço de Anatomia Patológica
Av. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255 – Subsolo
CEP: 21941-913 – Cidade Universitária –
Rio de Janeiro
Tels.: (21) 2562-2457/2562-2324