

Papiloma de células escamosas da cavidade oral

Squamous Cell Papillomas of the Oral Cavity

Paulo Ricardo Saquete Martins Filho^I

Marta Rabello Piva^{II}

Thiago Santana Santos^{III}

Emanuel Sávio de Souza Andrade^{IV}

Luiz Carlos Ferreira da Silva^V

Recebido em 11/06/2008

Aprovado em 09/10/2008

RESUMO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus DNA, que replica no núcleo das células epiteliais da pele, mucosa anogenital e orofaríngea. Na mucosa bucal, o HPV está fortemente relacionado à patogênese de lesões verrucosas benignas, como o papiloma escamoso, a verruga vulgar, o condiloma acuminado e a hiperplasia epitelial focal (Doença de Heck). O objetivo deste estudo foi o de realizar um estudo clínico-patológico de papilomas de células escamosas presentes na cavidade oral, diagnosticados em dois serviços de patologia oral do Nordeste brasileiro. Foi um estudo de caráter retrospectivo de lesões diagnosticadas, como papiloma de células escamosas nos serviços de Patologia Oral da Universidade Federal de Sergipe, no período de 2000 a 2008, e da Universidade de Pernambuco, no período de 1992 a 2008. Foram estudados 83 papilomas, sendo as mulheres mais afetadas do que homens numa proporção de 3:1. A maioria dos casos (35%) ocorreu na 4ª e 5ª décadas de vida, com predileção pela língua (40%), lábios (23%), palato (17%). As 20 lâminas estudadas mostraram a presença de um epitélio de revestimento do tipo pavimentoso estratificado paraqueratinizado bem como alterações do tipo acantose e papilomatose. A coilocitose também foi um achado frequente. Exocitose, espongirose, bi/multinucleação e displasia epitelial foram achados ocasionais. A maioria dos casos de papiloma de células escamosas da cavidade oral ocorre em adultos jovens, com predileção pela língua. Histologicamente, é comum a presença de alterações epiteliais, como a acantose e a papilomatose. A coilocitose é um achado frequente e sugere fortemente a presença do vírus, embora sua tipificação seja realizada somente através de técnicas de biologia molecular.

Descritores: Patologia Bucal. Infecções por Papilomavírus. Hibridização *In Situ*.

ABSTRACT

The human papilloma virus (HPV) is a DNA virus that replicates in the nucleus of epithelial cells of the skin and of the anogenital and oropharyngeal mucosa. In the oral mucosa, HPV is strongly related to the pathogenesis of verrucous lesions, such as benign squamous papilloma, verruca vulgaris in the condyloma acuminatum and focal epithelial hyperplasia (Heck's disease). This study set out to conduct a clinical and pathological study of squamous cell papillomas in the oral cavity diagnosed in two departments of oral

^IMestrando em Ciências da Saúde pelo Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS) e Especialista em Microbiologia pelo Departamento de Morfologia da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

^{II}Mestre e Doutoranda em Patologia Bucal pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Professora das disciplinas Patologia Bucal e Diagnóstico Oral do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

^{III}Cirurgião-dentista graduado pela Universidade Federal de Sergipe (UFS).

^{IV}Doutor em Patologia Bucal pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e Professor Adjunto e Coordenador de Pós-Graduação e Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco (UPE).

^VDoutor em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial pela Universidade de Pernambuco (UPE) e Professor da Disciplina Cirurgia II do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

pathology in northeast Brazil. A retrospective study was made of lesions diagnosed as squamous cell papilloma in the Departments of Oral Pathology, Federal University of Sergipe, in the period 2000 to 2008, and University of Pernambuco, in the period 1992 to 2008. 83 papillomas were studied, women being more affected than men in a ratio of 3:1. Most cases (35%) occurred in the 4th and 5th decades of life, with a predilection for the tongue (40%), lips (23%) and palate (17%). The 20 slides showed the presence of an epithelial lining of the parakeratinized stratified pavement-type and changes characteristic of acanthosis and papillomatosis. Koilocytosis was also a frequent finding. Exocytosis, spongiosis, bi/multinucleation and epithelial dysplasia were occasional findings. Most cases of squamous cell papilloma of the oral cavity occur in young adults, with a predilection for the tongue. Histologically, it is common to find epithelial changes such as acanthosis and papillomatosis. Koilocytosis is a frequent finding and strongly suggests the presence of the virus, although its typification is made only by means of molecular biology techniques.

Keywords: Pathology, Oral. Papillomavirus Infections. In Situ Hybridization.

INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus DNA circular de fita dupla, não-envelopado, com cerca de 8000 pares de bases e capsídeo icosaédrico e que replica no núcleo das células epiteliais da pele, mucosa anogenital e orofaríngea. Seu genoma é composto de genes precoces (E) e tardios (L), responsáveis pela regulação da síntese do DNA e pela codificação das proteínas do capsídeo viral, respectivamente¹⁻⁴.

Na mucosa bucal, o HPV está fortemente relacionado à patogênese de lesões verrucosas benignas, como o papiloma escamoso, a verruga vulgar, o condiloma acuminado e a hiperplasia epitelial focal (Doença de Heck). Dentre estas, o papiloma escamoso é a lesão mais frequente, sendo observado em diversas localizações anatômicas da cavidade oral. Alguns estudos também têm apontado a associação de determinados tipos considerados de "alto potencial oncogênico" com a carcinogênese oral⁵⁻⁸.

De uma forma geral, a infecção por HPV ocorre em decorrência de abrasões ou microlacerações da pele e mucosa desenvolvidas durante a relação sexual, autoinoculação ou pelo contato com objetos contaminados⁹, permitindo o acesso do vírus às células indiferenciadas da camada basal do epitélio. A replicação do vírus

ocorre, então, em sincronia com a replicação do DNA celular, gerando, em última instância, uma hiperplasia epitelial característica das infecções por HPV¹⁰.

As lesões verrucosas presentes na cavidade oral, geradas pela infecção viral possuem características clínicas bastante semelhantes, sendo necessária a realização de análise histopatológica para confirmação diagnóstica. A tipificação do(s) vírus infectante(s) poderá ser feita, somente, após a realização de técnicas de biologia molecular, como a hibridização *in situ*¹¹ ou a PCR⁵.

Embora essas lesões sejam vistas com frequência na prática odontológica, verifica-se uma escassez de trabalhos epidemiológicos na literatura nacional a respeito do papiloma de células escamosas. Assim, o objetivo deste trabalho é o de realizar um estudo clínico-patológico de papilomas de células escamosas presentes na cavidade oral diagnosticados nos serviços de Patologia Oral da Universidade Federal de Sergipe, no período de 2000 a 2008, e da Universidade de Pernambuco, no período de 1992 a 2008.

MÉTODO

Estudo de caráter retrospectivo de lesões diagnosticadas, como papiloma de células

escamosas nos serviços de Patologia Oral da Universidade Federal de Sergipe, no período de 2000 a 2008, e da Universidade de Pernambuco, no período de 1992 a 2008.

As variáveis clínicas estudadas (idade, sexo e localização anatômica) foram obtidas dos prontuários dos pacientes. A análise histopatológica foi realizada, apenas, para as lâminas arquivadas no Serviço de Patologia Oral da Universidade Federal de Sergipe, em decorrência da disponibilidade e facilidade de acesso.

Os dados coletados foram estudados por meio de estatística descritiva. As variáveis contínuas foram sumarizadas por meio das medidas de tendência central e de variabilidade, enquanto que as variáveis categóricas foram representadas pela distribuição de frequências absolutas e relativas. A diferença entre as médias de idade para ambos os sexos foi analisada por meio do teste Student. Para a comparação entre as médias de idade de diagnóstico de acordo com a localização anatômica, foi utilizado o teste de ANOVA e o de Bonferroni, com auxílio do software Primer 3.0, McGraw Hill. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Foram estudados 83 papilomas de células escamosas da cavidade oral, 20 provenientes da Universidade Federal de Sergipe em um período de 8 anos e 63 da Universidade de Pernambuco em um período de 16 anos. Quanto à distribuição das lesões por sexo, verificou-se que as mulheres foram mais afetadas do que os homens, em uma proporção aproximada de 3:1. As faixas etárias mais acometidas foram 4ª e 5ª décadas de vida, totalizando 35% dos casos (Tabela 1).

Tabela 1. Faixa etária e sexo dos pacientes acometidos.

Faixa Etária	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
0-10	7	-	7
10-20	6	4	10
20-30	6	2	8
30-40	7	5	12
40-50	10	7	17
50-60	5	1	6
60-70	8	1	9
70-80	1	1	2
+80	1	-	1
Sem Informação	6	5	11
Total	57(69%)	26(31%)	83(100%)

A média de idade global de diagnóstico foi de 38,3±19,8 anos, com idade mínima de 4 e máxima de 85 anos. Mesmo havendo uma grande diferença no número de casos de papiloma de células escamosas na 1ª década de vida entre homens e mulheres, a média de idade entre os sexos não foi significativa (Tabela 2).

Tabela 2. Média de idade de diagnóstico por sexo e teste Student para comparação das médias.

Sexo	Idade		Shapiro-Wilk	Student
	Média	Desvio- Padrão		
				0,8
Feminino	38,76	21,35	0,11	
Masculino	37,47	16,52	0,25	

No que concerne à localização, verificamos que a língua foi o local de maior envolvimento (Figura 1), seguida dos lábios e da mucosa palatina (Figura 2) (Tabela 3).



Figuras 1 e 2. Papiloma de células escamosas em borda lateral de língua e em mucosa palatina, respectivamente.

Tabela 3. Distribuição das lesões por localização anatômica.

Localização	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Língua	33	40
Lábios	19	23
Mucosa Palatina	14	17
Mucosa Jugal	10	12
Gengiva	6	7
Assoalho Bucal	1	1
Total	83	100%

Analisando a média de idade com que as lesões foram diagnosticadas de acordo com a localização anatômica, foi observado que existe diferença significativa entre, pelo menos, duas médias, através do teste paramétrico ANOVA (Tabela 4). Por meio do teste de Bonferroni, foi verificado que esta diferença entre as médias tinha significância estatística para os pares (1) língua e lábios e (2) lábios e mucosa jugal, conforme Tabela 5.

Tabela 4. Teste de normalidade e de ANOVA para comparação das médias de idade de diagnóstico, de acordo com a localização anatômica.

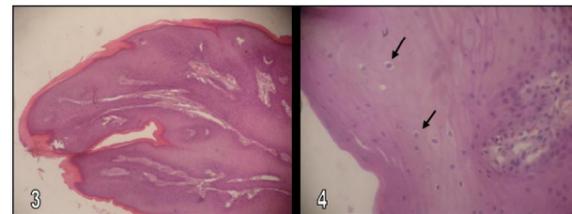
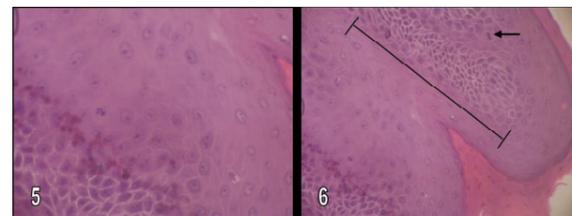
Localização	Idade		Shapiro-Wilk	ANOVA
	Média	Desvio-Padrão		
				0,00087
Língua	39,89	13,25	0,78156	
Lábios	25,05	16,88	0,2643	
Mucosa Palatina	39,77	24,58	0,4152	
Mucosa Jugal	55,88	22,61	0,38391	

Tabela 5. Teste de Bonferroni para verificação de diferença estatística entre médias de idade de diagnóstico, de acordo com a localização anatômica.

Relação dos pares	Bonferroni
Língua e lábios	0,04
Língua e mucosa palatina	1
Língua e mucosa jugal	0,12
Lábios e mucosa palatina	0,28
Lábios e mucosa jugal	0,0004
Mucosa palatina e mucosa jugal	0,34

As 20 lâminas estudadas mostraram a presença de um epitélio de revestimento do tipo pavimentoso estratificado paraqueratinizado bem como alterações do tipo acantose e papilomatose (Figura 3). A coilocitose também foi um achado frequente (Figura 4). Em 60% dos casos, os coilocitos estavam distribuídos em todas as camadas do epitélio e em 40% nas camadas mais superficiais. Alterações ocasionais, como excitose, espongiose (Figura 5) e bi/multinucleação (Figura 6), foram encontradas em alguns casos. Infiltrado inflamatório crônico de grau leve a moderado foi observado na grande maioria das lesões analisadas.

Displasia epitelial foi encontrada em apenas 2 casos, sendo ambas classificadas como moderadas (Tabela 6).

**Figura 3. Papiloma de células escamosas apresentando acantose e papilomatose bem como espessa camada de queratina recobrimo o epitélio de revestimento. Figura 4. Presença de coilocitose (seta) nas camadas superficiais do epitélio.****Figura 5. Presença de inúmeras bi/multinucleações no tecido epitelial. Figura 6. Extensa área de espongiose e presença de uma figura mitótica (seta).**

	CASO 01	CASO 02
Tipo de Epitélio	PEP	PEP
Alterações histológicas básicas:		
•Acantose	+	+
•Papilomatose	+	+
•Coilocitose	+	+
Outras alterações	Excitose e espongiose	-
Displasia epitelial		
•Localização	- Terço inferior	- Terço inferior
•Grau	- Moderado	- Moderado
•Características	- Aumento do número de mitoses Anisocariose Hiperchromatismo nuclear	- Aumento do número de mitoses Anisocariose Hiperchromatismo nuclear Estratificação irregular do epitélio
Infiltrado inflamatório	Crônico (moderado)	Crônico (moderado)

DISCUSSÃO

Apesar de nossos resultados demonstrarem uma clara predileção pelo sexo feminino, parece não haver um consenso na literatura quanto ao sexo mais acometido pelo papiloma de células escamosas, com trabalhos apontando uma maior prevalência entre as mulheres¹²⁻¹⁵, entre os homens^{16,17}, ou sem diferença significativa entre eles¹⁸⁻²².

Quanto à distribuição das lesões por faixa etária, houve concordância com a literatura consultada^{12,18-21}, uma vez que a maioria dos casos ocorreu na 4ª e 5ª décadas de vida, não havendo diferença global da média de idade entre homens e mulheres.

Os trabalhos são concordantes quanto aos locais de predileção para o desenvolvimento do papiloma de células escamosas - língua, lábio e mucosa palatina. Dentre esses, parece haver consenso de que a língua é o de maior prevalência^{12,16,20}, ratificando nossos achados. Por meio dos testes de ANOVA e Bonferroni, verificamos que a média de idade dos

pacientes com lesão nos lábios é significativamente menor do que a média de idade dos pacientes com lesão na língua e mucosa jugal. Talvez, esses resultados estejam relacionados às formas de infecção do HPV, de acordo com determinada faixa etária, embora dados referentes à prática de sexo oral, autoinoculação ou contato com objetos contaminados não tenham sido pesquisados. Em estudo feito por Tinoco et al. (2004)¹⁶, todos os pacientes portadores de papiloma escamoso oral relataram prática de sexo oral, tinham média de idade de 30,7±5,2 anos, e as lesões estavam concentradas, em sua maioria, na língua. De qualquer forma, explicações plausíveis para a relação "idade e localização da lesão" não foram encontradas na literatura, necessitando da realização de estudos adicionais que possam comprovar e explicar esse fenômeno.

A análise histopatológica revelou a presença de alterações comuns para todos os casos estudados: epitélio de revestimento do tipo pavimentoso estratificado paraqueratinizado, acantose, papilomatose e coilocitose. A coilocitose, definida como uma célula epitelial exibindo núcleo picnótico, irregular e hiperchromático, com halo claro perinuclear extenso²³, tem sido apontada como a principal alteração citológica associada à presença do vírus. Assim, a presença desta alteração seria altamente sugestiva da infecção por HPV, devendo os tecidos serem submetidos a técnicas de biologia molecular para comprovação e tipificação do vírus. Em 2008, Piva et al.¹¹ demonstraram, através de hibridização *in situ*, positividade para HPV em praticamente todas as lesões que apresentaram coilocitose nos cortes corados em hematoxilina e eosina, dentre elas fibromas traumáticos, displasias e carcinomas epidermóides. Resultados contrastantes foram obtidos por Tancredi (2007)²² que, mesmo na presença de coilocitose em 98% dos papilomas escamosos, não foram encontrados sinais de presença do vírus através da hibridização *in situ* e PCR.

Alguns trabalhos realizados através das técnicas de imunoperoxidase²⁴ e hibridização *in situ*^{22,25}

também verificaram uma baixa frequência do vírus em papiloma de células escamosas e questionaram o papel do HPV na etiologia dessas lesões. Entretanto, tais técnicas de biologia molecular são consideradas de baixa sensibilidade e detectam o vírus quando presente em mais de 10 cópias de DNA viral por célula. Em 2006, utilizando a técnica da PCR, Kansky et al.²⁶ observaram frequências semelhantes do vírus tanto em papilomas escamosos quanto na mucosa oral normal e, embora os autores também tenham questionado o papel do HPV no processo de formação dos papilomas, não haveria como prever que os indivíduos com mucosa oral normal não iriam evoluir para lesões clinicamente visíveis. Em 1999, Terai et al.²⁷ estudaram a prevalência do HPV em mucosa oral normal em adultos através da PCR e verificaram a presença especialmente do tipo 18. Assim, a cavidade oral poderia servir como um reservatório desse vírus, havendo infecção clínica quando da combinação com outros fatores, tais como fumo e álcool.

Em contrapartida a esses trabalhos, outros autores têm demonstrado a presença do vírus em um grande número de lesões através de técnicas de biologia molecular, seja ela a hibridização *in situ*^{28-30,11}, a imunohistoquímica¹⁶ ou a PCR^{31,32}. Atualmente, alguns métodos, como o NESTED PCR e hibridização *-in situ* com sinal amplificado, têm sido propostos, com o objetivo de melhorar a sensibilidade da PCR e de realizar a localização morfológica das células infectadas no tecido, respectivamente. Desta forma, podemos inferir que a grande variação nos resultados encontrados na literatura quanto à presença ou não de HPV nos papilomas de células escamosas pode ser consequência de alguns fatores que influenciam na sensibilidade do teste diagnóstico, como a integridade do genoma, o tamanho do fragmento de DNA do vírus, o tipo de amostra disponível e a quantidade de cópias do DNA viral. Assim, observamos, de acordo com os trabalhos estudados, que não existe um método seguro que determine a relação causal vírus-doença, embora a detecção do HPV seja alta-

mente sugestiva.

Foi interessante observar a presença de dois casos de displasia epitelial entre as lesões estudadas, fato comum segundo Abbey, Page e Sawyer (1980)¹⁸, Copete, Wendt e Chen (1997)³³ e Sulkowska et al. (2001)³⁴. Para diversos autores^{6,25,29-31,35}, os HPVs 6,11, considerados de "baixo potencial oncogênico", são os tipos mais comumente encontrados nos papilomas de células escamosas, mas podem, também, ser encontrados em processos displásicos e em casos de carcinoma epidermoide oral^{11,30}. Da mesma forma, já foram encontrados tipos virais de "alto potencial oncogênico" em papilomas orais de pacientes imunocomprometidos³⁶. Assim, todos esses tipos virais podem ter papel importante nos processos que culminam em formação de áreas displásicas no epitélio e também na carcinogênese oral. Entretanto, em nosso estudo não foi aplicada nenhuma técnica de biologia molecular para tipificação dos tipos virais associados às lesões bem como da detecção de proteínas reguladoras como a p53, p21 e oncogene c-myc.

CONCLUSÃO

A maioria dos casos de papiloma de células escamosas da cavidade oral ocorre em mulheres, são mais comuns durante a 4ª e 5ª décadas de vida e tem a língua como local de maior envolvimento. As lesões nos lábios tendem a ocorrer em pacientes mais jovens, se comparadas às lesões na língua e mucosa jugal.

Histologicamente, apresentam como características comuns o revestimento epitelial do tipo pavimentoso estratificado paraqueratinizado, acantose e papilomatose. A coilocitose é um achado constante, pode ser encontrada em todos os estratos do epitélio e é altamente sugestiva da presença do HPV. Espongiose, exocitose e bi/multinucleação são achados ocasionais bem como a presença de displasia epitelial, sugerindo infecção por tipos considerados de "alto potencial oncogênico". Para isso, técnicas de biologia molecular devem ser usadas para tipificação do HPV.

manifestation of sexually transmitted disease? Int J Ped Otorhinol. 1985; 31:77-83.

10. Frattini MG, Lim HB, Doorbar J, Laimins LA. Induction of human papillomavirus type 18 late gene expression and genomic amplification in organotypic cultures from transfected DNA templates. J Virol. 1997;71(9):7068-72.

11. Piva MR, Martins Filho PRS, Santos TS, Simões IV, Carvalho TO. Detecção de HPV em lesões orais através da técnica de hibridização *in situ*. Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-fac. 2008;8(4):61-8.

12. Cecilia J, Celenia P. Estudio clínico-patológico retrospectivo de papiloma de la mucosa bucal en una población venezolana. Acta Odontol Venezol. 2002;40(1):31-5.

13. Soares RC, Campelo AJT, Oliveira MC, Galvão HC. Lesões verrucosas orais. Papiloma, verruga vulgar e carcinoma verrucoso oral: estudo epidemiológico de 77 casos e avaliação histológica. RGO. 2005;53(3):201-5.

14. Rocha DAP, Oliveira LMM, Souza LB. Neoplasias benignas da cavidade oral: estudo epidemiológico de 21 anos (1982 a 2002). Rev Odontol Univ São Paulo. 2006;18(1):53-60.

15. Leite CA, Acay RR, Reche PM, Silva OG, Sousa SOM. Detecção do papilomavírus humano (HPV) em lesões verrucosas orais por meio da técnica de hibridização *in situ*. RGO. 2008;56(3):237-43.

16. Tinoco JA, Silva AF, Oliveira AB, Rapoport A, Fava AS, Souza RP. Correlação da infecção viral pelo papilomavírus humano com as lesões papilomatosas e o carcinoma epidermoide na boca e orofaringe. Rev Assoc Med. 2004;50(3):252-6.

REFERÊNCIAS

1. Villiers EM. Heterogeneity of the human papillomavirus group. J Virol. 1989;63(11):4898-903.

2. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 2000;92(9):690-8.

3. Villiers EM, Bernard HU, Broker T, Delius H, zur Hausen H. Index of Viruses – Papillomaviridae. In: ICTVdB – The Universal Virus Database. 4a ed. 2006 [citado em 20 fev. 2009]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdb/00.099.htm>.

4. Psyrris A, Dimaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. Nature Clin Pract Oncology. 2008;5:24-31.

5. Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Giannoudis A, Tsoi E, Danassi-Afentaki D, Foukas P, Kyroudi A, Laskaris G, Herrington C S, Kittas C. "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. Mod Pathol. 2000;13(6):644-53.

6. Eversole LR. Papillary lesions of the oral cavity: relationship to human papillomaviruses. J Calif Dent Assoc. 2000;28(12):922-7.

7. Xavier SD, Bussoloti Filho I, Lancellotti CLP. 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.

8. Huang B, Chen H, Fan M. A postulated role for human papillomavirus (HPV) in the transformation and proliferation of oral squamous cell carcinoma (OSCC). Med Hypotheses. 2008; 70:1041-3.

9. Yoshpe N. Oral and laryngeal papilloma: a pediatric

17. Jones AV, Franklin CD. An analysis of oral and maxillofacial pathology found in adults over a 30-years period. *J Oral Pathol Med.* 2006;35:392-401.
18. Abbey LM, Page DG, Swayer DR. The clinical and histopathologic features of a series of 464 oral squamous cell papillomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1980;49:419-24.
19. Anselmi AL, Premoli-de-Percoco G. Epidemiologic study of 147 cases of oral papilloma (Venezuela). *Acta Odontol Venez.* 1989;27(2-3):27-32.
20. Bataineh A, Al-Dwairi ZN. Survey of localized lesions of oral tissue. A clinicopathological study. *J Contemp Dent Pract.* 2005;6(3):30-9.
21. Castro TMPG, Bussoliti Filho I. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(2):272-82.
22. Tancredi ARC. Estudo clínico, epidemiológico, histológico de papilomas da mucosa oral e sua relação com o papilomavírus humano (HPV) através das técnicas de hibridização in situ e PCR [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, 2007.
23. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytic atypia. *Ann N Y Acad Sci.* 1956;63:1245-61.
24. Welch TB, Barker BF, Williams C. Peroxidase-antiperoxidase evaluation of human oral squamous cell papillomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;61(6):603-6.
25. Zeuss MS, Miller CS, White DK. In situ hybridization analysis of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *Oral Surg Med Oral Pathol.* 1991;71(6):714-20.
26. Kansky AA, Seme K, Maver PJ, Luzar B, Gale N, Poljak M. Human papillomaviruses (HPV) in tissue specimens of oral squamous cell papillomas and normal oral mucosa. *Anticancer Res.* 2006;26(4B):3197-201.
27. Terai M, Hashimoto K, Yoda K, Sata T. High prevalence of human papillomaviruses in the normal oral cavity of adults. *Oral Microbiol Immunol.* 1999;14:201-5.
28. Loning T, Ikenberg H, Becker J, Gissmann L, Hoepfer I, zur Hausen H. Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol.* 1985;84:417-20.
29. Young SK, Min KW. In situ DNA hybridization analysis of oral papillomas, leukoplakias and carcinomas for human papillomavirus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(6):726-9.
30. González-Moles MA, Ruiz-Avila I, González-Moles S, Martinez I, Ceballos A, Nogales F. Detection of HPV DNA by in situ hybridization in benign, premalignant and malignant lesions of the oral mucosa. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 1994;37(3-4):79-85.
31. Ward KA, Napier SS, Winter PC, Maw RD, Dinsmore WW. Detection of human papilloma virus DNA sequences in oral squamous cell papillomas by the polymerase chain reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;80(1):63-6.
32. Jimenez C, Correnti M, Salma N, Cavazza ME, Perrone M. Detection of human papillomavirus DNA in benign oral squamous epithelial lesions in Venezuela. *J Oral Pathol Med.* 2001;30:385-8.
33. Copete MA, Wendt K, Chen SY. Expression of p53, Ki-67 and cytokeratin-4 (CK4) in oral papillomas. *J Oral Pathol Med.* 1997;26(5):211-6.
34. Sulkowska M, Famulski W, Stasiak-Barmuta A, Kasacka I, Koda M, Chyczewski L, Sulkowski S. PCNA and p53 expression in relation to clinicopathological features of oral papilloma. *Folia Histochem Cytobiol.* 2001;39(2):193-4.
35. Syrjanen S. Human papillomavirus infections and oral tumors. *Med Microbiol Immunol.* 2003;192(3):123-8.
36. Lopes SMP, Meeks VI. Analysis of HPV 16 and 18 by in situ hybridization in oral papilloma of HIV+ patients. *Gen Dent.* 2001;49:386-9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Marta Rabello Piva

Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe

Rua Cláudio Batista, s/n Bairro Sanatório

Aracaju/SE, Brasil.

49060-100

E-mail: martarpiva@yahoo.com.br;

saqmartins@yahoo.com.br

