



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

SABRINA PRISCILA SANTOS REIS

**TRATAMENTO MINIMAMENTE INVASIVO DE PAPILOMA HUMANO ORAL,
POR MEIO DE TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (aPDT):
RELATO DE CASO**

ARACAJU

2021

SABRINA PRISCILA SANTOS REIS

**TRATAMENTO MINIMAMENTE INVASIVO DE PAPILOMA HUMANO ORAL,
POR MEIO DE TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (aPDT):
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de Cirurgiã-dentista.

Orientadora: Prof.^a Dr^a Gisele Pedroso Moi

ARACAJU

2021

SABRINA PRISCILA SANTOS REIS

**TRATAMENTO MINIMAMENTE INVASIVO DE PAPILOMA HUMANO ORAL,
POR MEIO DE TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (aPDT):
RELATO DE CASO**

Aracaju, ____/____/____.

Monografia aprovada como requisito parcial à conclusão do curso de Odontologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Sergipe para a obtenção do grau de cirurgiã-Dentista.

Prof.^a Dr.^a Gisele Pedroso Moi – Orientadora

Departamento de Odontologia – CCBS/UFS

1° Examinador

2° Examinador

DEDICATÓRIA

À minha família, meu maior tesouro.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da minha trajetória.

Aos meus pais, filho, irmãos e familiares que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste sonho.

Aos amigos, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo do tempo.

Aos professores, em especial minha orientadora, por todos os conselhos, correções, ensinamentos, ajuda e paciência, pela qual guiaram o meu aprendizado e me permitiram um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

Aos meus colegas de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como profissional humanizada.

A todos que contribuíram de alguma forma para minha chegada até aqui.

EPÍGRAFE

“A perseverança é a mãe da boa sorte”.

Miguel de Cervantes

LISTA DE ABREVIATURAS

HPV- Papilomavirus Humano

aPDT- Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana

DNA- Ácido Desoxirribonucléico

DST's- Doenças Sexualmente Transmissíveis

LPO- Líquen Plano Oral

CEC- Carcinoma Espinocelular

TFD- Terapia Fotodinâmica

TCLE- Termo de consentimento livre e esclarecido

nm- Nanômetros

mw- Miliwatts

PCR- Reação em Cadeia de Polimerase

IST- Infecção Sexualmente Transmissível

J- Joule

SUMÁRIO

RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUÇÃO.....	3
OBJETIVOS.....	5
REVISÃO DE LITERATURA.....	6
RELATO DE CASO.....	9
DISCUSSÃO.....	13
CONCLUSÕES.....	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17
ANEXO 1.....	21
ANEXO 2.....	22

RESUMO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA não envelopado que pertence à família *Papillomaviridae* e infecta os queratinócitos basais do epitélio escamoso, através de micro-lesões na pele e mucosa. Embora a etiologia dos papilomas orais na infância esteja relacionada com o HPV, sua real etiologia e modo de transmissão não estão ainda completamente elucidados e sua prevalência na infância varia entre 12,3% e 48,1%. A excisão cirúrgica é considerada o padrão ouro para o tratamento do HPV oral. Uma vez que as lesões orais relacionadas ao HPV não respondem à aplicação tópica ou administração sistêmica de drogas citotóxicas ou imunomoduladoras. Por outro lado, a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) destas lesões orais tem se mostrado promissora. Assim, o objetivo deste estudo foi relatar com base na literatura, o tratamento minimamente invasivo de papiloma humano oral de um paciente infantil por meio de aPDT. A evolução clínica deste relato de caso clínico sugere que as sessões de aPDT representam um método promissor de tratamento minimamente invasivo no paciente infantil em detrimento a excisão cirúrgica das lesões papilomatosas, por serem capazes de reduzir sua carga viral, seu risco de transformação maligna destas lesões e seu risco de sua recorrência ao longo do tempo.

Palavras-chave: HPV, DNA, Terapia Fotodinâmica, aPDT, Papiloma vírus, Lesões orais, Lesões Papilomatosas.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is a non-enveloped DNA virus that belongs to the Papillomaviridae family and infects the basal keratinocytes of the squamous epithelium through micro-lesions in the skin and mucosa. Although the etiology of oral papillomas in childhood is related to HPV, its real etiology and mode of transmission are not yet fully elucidated and its prevalence in childhood varies between 12.3% and 48.1%. Surgical excision is considered the gold standard for the treatment of oral HPV. Since HPV-related oral lesions do not respond to topical application or systemic administration of cytotoxic or immunomodulating drugs. On the other hand, antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) of these oral lesions has shown promise. Thus, the aim of this study was to report, based on the literature, the minimally invasive treatment of oral human papilloma in an infant patient by means of aPDT. The clinical evolution of this clinical case report suggests that aPDT sessions represent a promising method of minimally invasive treatment in pediatric patients over surgical excision of papillomatous lesions, as they are able to reduce their viral load, their risk of malignant transformation of these lesions and its risk of its recurrence over time.

Keywords: HPV, DNA, Photodynamic Therapy, aPDT, Papillomavirus, Oral Lesions, Papillomatous Lesions.

INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA não envelopado que pertence à família *Papillomaviridae* e infecta os queratinócitos basais do epitélio escamoso, através de micro-lesões na pele e mucosa (zur Hausen, 2002; Orrù et al., 2019, Shigeishi, Sugiyama e Ohta, 2021). A organização do seu genoma reflete a estrutura típica dos alfa papilomavírus (Serrano-Villar et al., 2017). Orrù et al. (2019) descreve que o padrão de expressão do gene possui seis proteínas regulatórias virais não estruturais (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) e duas proteínas estruturais dos capsídeos virais (L1 e L2). As proteínas regulatórias não estruturais E6 e E7 constituem-se de oncogenes virais capazes de induzir a perpetuação da célula hospedeira e transformações capazes de inativar as proteínas supressoras de células tumorais (Badaracco et al., 2000; Popović et al., 2010 e Orrù et al., 2019).

As cepas virais do HPV encontram-se relacionadas a vários tipos de lesões na mucosa oral que podem apresentar características benignas, pré-malignas ou malignas (Chung, Bagheri e D'Souza G, 2014; Saghravanian et al., 2015), dependendo da expressão de suas proteínas regulatórias virais não estruturais (Terenzi, Saikia e Sem, 2008). Tam et al. (2018), em uma revisão sistemática com meta-análise, relataram baixa prevalência global de 7,7% para todos os genótipos de HPV e 1,4% para genótipo de alto risco, o HPV-16. Apontaram também, baixa incidência geral de 4,38 casos por 1000 pessoas/mês para todos os genótipos de HPV e 0,92 casos por 1000 pessoas/mês para o genótipo HPV-16. Descreveram que a prevalência de infecção oral por HPV foi maior entre os homens do que entre as mulheres, e vem aumentando nas últimas décadas, apresentando variação geográfica significativa. Apontaram que a duração das infecções por HPV variou amplamente entre 3,7 e 20,7 meses, e a sua persistência também teve ampla variação entre 0% e 60%. Acrescentaram a estes dados o alerta que, apesar da baixa prevalência da infecção oral pelo HPV, esta é, ainda, uma importante preocupação devido ao seu potencial de oncogenicidade e ao gradativo aumento da incidência do câncer orofaríngeo.

A rota de transmissão da infecção pelo HPV pode ocorrer de três maneiras (Fiorillo et al., 2021): 1) contato horizontal direto (saliva-saliva ou mucosas genitais durante a relação sexual), 2) contato indireto (por meio de instrumentos médicos, utensílios ou lençóis contaminados) e 3) transmissão vertical materno-fetal (durante o parto ou pós-natal).

Os métodos de detecção de HPV por via oral disponíveis podem ser: avaliação morfológica, incluindo avaliação de sinais de alterações induzidas por HPV através de inspeção clínica ou microscopia em células esfoliadas, em amostras de biópsia ou em ambas e detecção de ácidos nucleicos virais (Rautava e Syrjänen, 2011).

A excisão cirúrgica é considerada o padrão ouro para o tratamento do HPV oral (Esquivel-Pedraza et al., 2015), pois, as lesões orais relacionadas ao HPV não respondem à aplicação tópica ou administração sistêmica de drogas citotóxicas ou imunomoduladoras (Fiorillo et al., 2021). A terapia fotodinâmica (PDT) destas lesões orais tem sido uma promissora opção minimamente invasiva de tratamento (Kvaal e Warloe, 2007).

OBJETIVOS

Assim, o objetivo deste estudo foi relatar com base na literatura, o tratamento minimamente invasivo de papiloma humana oral, por meio de terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT).

REVISÃO DE LITERATURA

Os trabalhadores estão expostos a riscos físicos, químicos, ergonômicos e biológicos para exercerem as suas atividades laborais, o qual é definido pela exposição a agentes como bactérias, vírus, fungos, clamídias, micoplasmas, príons, parasitas e outros microrganismos (Brasil, 2010). O Papiloma Vírus Humano (HPV) é a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) mais comum em todo o mundo, sendo que 75 a 80% da população mundial adquire algum tipo de HPV durante a vida (Brasil, 2012). Esse vírus perturba o maquinário celular, especificamente alguns supressores tumorais, controlando o ciclo celular, fazendo com que haja uma proliferação exacerbada do tecido epitelial e formação de projeções epiteliais, as quais podem ser benignas ou malignas. As manifestações podem ter magnitude dentro da normalidade ou ter projeções exuberantes. As manifestações clínicas das lesões oriundas do HPV possuem características irregulares, de aspecto verruciforme, verrucoso, algumas se assemelham a couve flor. Podem ser adquiridas através do meio ambiente, de uma pessoa para a outra, sem que haja necessariamente o contato sexual e, outras são DST's propriamente ditas. Atualmente a literatura traz que a forma de contágio mais aceita é quando o vírus consegue adentrar ao organismo de um indivíduo pelas fissuras presentes no epitélio (Silva BSF, Yamamoto). A principal via de transmissão do HPV é o contato sexual. Há, entretanto, crescentes evidências de que a infecção pelo HPV é adquirida por meio de vias não sexuais, como a transmissão vertical (de Campos, Pires et al, 2016). Alguns estudos evidenciam que, antes do parto, a criança já pode ser contaminada, pois o HPV pode estar presente no líquido amniótico (líquido que envolve o bebê durante a gravidez), placentário e células trofoblásticas do cordão umbilical (Ilea et al, 2015), sendo assim, o recém-nascido já pode ter entrado em contato com o vírus mesmo antes do nascimento. Seguindo essa lógica, o tipo de parto, normal ou cesárea, não interfere na prevenção de uma possível contaminação materno fetal. O espectro de manifestações da infecção por HPV varia de hiperplasia epitelial focal, LPO, papiloma escamoso e CEC. O alto nível de suspeita de infecção por HPV em lesões orais persistentes não diagnosticadas, especialmente no grupo de alto risco, pode facilitar o diagnóstico de HPV oral (Bharti et al, 2020). Para Brinton e colaboradores (1990), o tratamento para essa infecção depende de alguns fatores sendo eles, a idade do paciente, o tipo de vírus, a extensão e a localização das lesões, a confirmação da presença do vírus, se ele é ou não oncogênico, da carga viral, da localização e tamanho das lesões. Os tipos de tratamentos podem ser classificados em químico, quimioterapia, imunoterapia, cirurgia, homeopatia e psicoterapia. Uma tendência da odontologia é a incorporação de métodos menos invasivos com a finalidade de minimizar a dor e o desconforto durante e após as intervenções odontológicas (Cavalcanti et al., 2011), ou até como modalidade terapêutica para tratamento de determinadas lesões, com condições

inflamatórias e dolorosas (Albrektson et al, 2014), dessa forma, trabalhos mostram diversas patologias tratadas ou que tiveram seus sintomas reduzidos com o uso da laserterapia. O uso de tal terapia vem se expandindo devido às suas numerosas vantagens: minimamente invasivo, seguro e não-tóxico que demonstrou resultados promissores no tratamento de lesões orais, baixo risco de complicações e efeitos colaterais raros (Mosttafa et al., 2017; Bakhtiari et al., 2017). Desde as civilizações antigas a luz é utilizada com finalidade curativa, os antigos faziam uso de ervas que quando eram expostas à luz solar eram capazes de tratar lesões, assim como os gregos acreditavam que a luz do sol fortificava e curava (Oliveira et al, 2014). Visto que a terapia fotodinâmica (TFD) possui metodologia simples, natureza localizada e não invasiva, pode esta ser associada à maioria dos tratamentos odontológicos convencionais, com improvável ocorrência de efeitos colaterais (Bringel et al., 2013). A absorção da luz laser pelos tecidos pode resultar em quatro processos: fotoquímico, fototérmico, fotomecânico e fotoelétrico. Por causa do grande número de efeitos clínicos que esses processos ocasionam, eles podem ser subdivididos de acordo com a sua manifestação clínica (Pinheiro, Almeida, Soares, 2017). Muitos trabalhos estão evidenciando o uso da laserterapia na cicatrização de feridas, na diminuição e até extinção de tumores, na eliminação de manchas, no tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas, nas cirurgias de modo geral, na diminuição de edemas, nos processos de cicatrização, além do efeito antiinflamatório e analgésico, no controle da dor, sendo, por isso, bastante utilizada no processo de reparo tecidual. Além de outros efeitos terapêuticos de morfodiferenciação e proliferação celular, neoformação tecidual, revascularização, maior regeneração celular, aumento da microcirculação local e permeabilidade vascular (Lopes, Pereira, Bacelar, 2018; Pinheiro, Almeida, Soares, 2017). A eficácia da terapia fotodinâmica é dependente da dosimetria complexa, que é associado a fatores como dose de luz total, exposição à luz, tempo e modo de entrega de luz (Agostinis et al, 2011). Na odontologia, a PDT tem sido usado em casos de candidíase oral, herpes, endodontia e tratamentos periodontais (Pereira et al, 2008; Coco et al., 2008). Além disso, qualquer ulceração infectada na cavidade oral pode ser beneficiada pelo uso da PDT. Os lasers são uma adição extremamente versátil para a prática da odontopediatria e geralmente podem ser usados no lugar dos métodos convencionais. A incorporação de um laser na prática pediátrica deve ser encarada como um investimento e não como um custo. Quando usados com um bom conhecimento da física e da segurança do laser, os lasers oferecem aos pacientes pediátricos um novo padrão de atendimento odontológico (Covissar, Robert et al., 2011). O Cirurgião-dentista em todas as suas consultas e práticas clínicas, deve sempre verificar a integridade dos tecidos moles e deve estar preparado para detectar lesões suspeitas nos mesmos. Deve realizar ainda exames intra e extraoral e exames complementares para diagnóstico de lesões (Saleh et al., 2014). A busca constante do equilíbrio biopsicossocial pelo ser humano requer a inserção de novas e eficazes terapias que adentram num moderno e amplo campo da odontologia. Assim, na tecnologia laser, novas pesquisas indicam novas formas e técnicas do seu uso pelo cirurgião-dentista. Os fundamentos físicos e a

interação dessa luz com os tecidos são conhecimentos que devem ser esclarecidos e dominados por esses profissionais, possibilitando diferentes pesquisas e consolidando a laserterapia como opção terapêutica na clínica odontológica (Cavalcanti et al., 2011). Os resultados encontrados nas pesquisas e casos clínicos publicados mostram-se promissores. Atualmente, já existem no mercado brasileiro empresas com registros na Anvisa e Ministério da Saúde que disponibilizam os equipamentos e fibras ópticas a preços acessíveis à realidade brasileira, assim como a veiculação dos fotossensibilizadores. Dessa forma, a PDT está aos poucos sendo introduzida no dia a dia clínico na Odontologia, o que demonstra a inserção e sedimentação dos lasers e de novas tecnologias na Odontologia moderna (CP Eduardo et al.,2015).

RELATO DE CASO

Paciente E.A.S.J.F., gênero feminino, leucoderma, 9 anos de idade, compareceu ao Ambulatório de Odontologia Pediátrica do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe – DOD.UFS – Aracaju/SE, para o controle e manutenção de saúde bucal semestral periódico agendado previamente.

Nenhum achado relevante foi relatado durante a atualização da anamnese nesta consulta de retorno periódico semestral. Entretanto, ao exame físico intraoral foram detectadas lesões papilomatosas localizadas na região de papila incisiva palatina, com cerca de 2 mm em seu maior diâmetro, e na lingual e vestibular do canino decíduo inferior esquerdo, com cerca de 4 mm em seu maior diâmetro, sendo ambas assintomáticas (Figura 1A – C). A paciente foi encaminhada para avaliação e conduta pediátrica e para o Ambulatório de Diagnóstico Oral – DOD.UFS para avaliação e conduta das lesões orais detectadas. Na ocasião, a mãe da paciente não autorizou a realização da biópsia excisional das lesões hiperplásicas da mucosa oral em sua filha, para posterior análise histopatológica e retornou ao Ambulatório de Odontologia Pediátrica – DOD.UFS. Conforme relatório do pediatra, não foram detectadas outras lesões ou alterações na menor, sendo encaminhada ao posto de saúde para tomar a vacina contra o HPV.



Figura 1. Aspecto clínico inicial das lesões papilomatosas, localizadas na região de papila incisiva (A) e na região lingual e vestibular do canino decíduo inferior esquerdo (A – C).

A hipótese diagnóstica preliminar foi papiloma escamoso oral. Por se tratar de uma patologia benigna que apresenta comportamento biológico menos agressivo e patogênese associada à infecção pelo papilomavírus humano. Foi sugerido o

emprego da terapia fotodinâmica antimicrobiana (terapia fotodinâmica antimicrobiana (Antimicrobial Photodynamic therapy – aPDT) das lesões orais da criança à responsável, como uma alternativa minimamente invasiva de tratamento. A responsável pela menor assinou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) autorizando o tratamento, a divulgação e publicação do caso clínico realizado.

As lesões foram tratadas topicamente com o fotossensibilizador azul de metileno 0,01% (Chimiolux®, DMC, São Carlos, SP, BR), sob isolamento relativo (Fig.2A – 2F) com aspiração do conteúdo salivar com cânula e bomba a vácuo, com o objetivo de evitar a diluição e remoção do agente fotossensibilizador e, após 5 min, o excesso de fotossensibilizador foi removido, sendo considerado este o tempo de pré-irradiação. A área das lesões foi irradiada utilizando um equipamento de laser de diodo (Laser Therapy EC, com espaçador; DMC®, São Carlos, SP, Brasil), com emissão contínua, em baixa intensidade com comprimento de onda de 660 nm, com área de seção transversal do feixe laser com espaçador de 0,09 cm², potência de saída de 100 mw, densidade de energia de 111,11J/cm², energia por ponto de 10J, tempo de irradiação de 100 segundos por ponto, perfazendo um total de 600 segundos por sessão, pois foram pré-determinados 3 pontos de aplicação por lingual e vestibular da lesão (ponto mesial, ponto médio e ponto distal), perfazendo um total de 6 pontos de irradiação e 600 segundos por sessão . A luz foi aplicada a uma distância mínima para não tocar na mucosa oral, de forma pontual e perpendicular ao tecido. O procedimento foi repetido duas vezes por semana, com intervalo de pelo menos 48 horas entre as sessões, até cura clínica das lesões, que ocorreu 15 dias após a 8^o sessão da terapia fotodinâmica.



Figura 2. Aspecto clínico transoperatório da primeira sessão de terapia fotodinâmica das lesões papilomatosas, localizadas na região de papila incisiva (A – C) e na região lingual e vestibular do canino decíduo inferior esquerdo (D – E), e mesa clínica para realização do procedimento (F).

Foi considerada como cura clínica da lesão a presença de sinais objetivos de regeneração tecidual (diminuição no tamanho da lesão e retorno dos padrões de normalidade da mucosa oral). O número de pontos variou de acordo com o tamanho total das lesões, numa proporção de uma aplicação do laser por cm^2 de área lesionada. A ponteira do laser foi desinfetada previamente a cada utilização com álcool a 70% e revestida com filme plástico justaposto para não interferir na entrega de energia ao tecido. O paciente, o acompanhante, o operador e auxiliar utilizaram óculos específico para proteção dos olhos e todas as normas de biossegurança foram seguidas durante a terapia.

O acompanhamento desta paciente foi realizado mensalmente por tele consulta (Figura 3A – C) devido à paralização das atividades clínicas presenciais decorrentes do decreto do Governo do Estado de Sergipe em resposta à pandemia da COVID-19. Assim que as consultas eletivas presenciais foram liberadas pelo Governo do Estado de Sergipe, foi realizada a primeira consulta presencial de preservação seis meses após 8^o sessão da terapia fotodinâmica (Figura 4A – C).



Figura 3. Aspecto clínico saudável da mucosa oral com remissão clínica das lesões papilomatosas localizadas na região de papila incisiva (A) e na região lingual e vestibular do canino decíduo inferior esquerdo (B – C), após 15 dias da oitava sessão da terapia fotodinâmica antimicrobiana (Antimicrobial Photodynamic therapy – aPDT).



Figura 4. Aspecto clínico saudável da mucosa oral com remissão clínica das lesões papilomatosas localizadas na região de papila incisiva (A) e na região lingual e vestibular do canino decíduo inferior esquerdo esfoliado (B – C), após 6 meses após a oitava sessão da terapia fotodinâmica antimicrobiana (Antimicrobial Photodynamic therapy – aPDT).

A paciente permanece em constante acompanhamento e preservação do caso, uma vez que se encontra descrita na literatura a possibilidade de recorrência desta lesão e ainda de sua associação com neoplasias benignas e malignas orais (Frigerio, Martinelli-Kläy e Lombardi, 2015; Cagussu et al., 2020).

DISCUSSÃO

O presente caso clínico discute o tratamento minimamente invasivo de papiloma humana oral, por meio de terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), na infância. Embora a etiologia dos papilomas orais na infância esteja relacionada com o HPV, sua real etiologia e modo de transmissão não estão ainda completamente elucidados (Syrjänen et al., 2021). A prevalência de infecção oral por HPV na infância varia entre 8,7% e 22,8%, sendo mais prevalente ao nascimento (Syrjänen et al., 2021). As lesões orais associadas a infecções por HPV não são comuns na infância e sua prevalência em crianças saudáveis pode variar entre 12,3% e 48,1% (Pereira, 2015).

As cepas virais do HPV relacionadas com lesões na mucosa oral podem apresentar características benignas, pré-malignas ou malignas (Chung, Bagheri e D'Souza G, 2014; Saghravanian et al., 2015). Estas características estão associadas à expressão das proteínas regulatórias virais não estruturais do tipo E1 e E2 que estão envolvidas na replicação viral (Terenzi, Saikia e Sem, 2008) e do tipo E6 e E7 que têm como alvo as proteínas supressoras de tumor p53 e pRb (Badaracco et al., 2000), interferindo nas vias que regulam o ciclo celular que induzem a proliferação de células malignas (Montaldo et al., 2010). A Região L1 da proteína estrutural dos capsídeos virais é usada frequentemente nos métodos de genotipagem para HPV (Montaldo et al., 2010; Lee et al., 2014; Pugliese et al., 2015; Tsakogiannis et al., 2015; Martinelli et al., 2016; Kim et al., 2017). O sequenciamento de nucleotídeos da região L1 de HPV é capaz de diferenciar mais de 200 genótipos que são divididos em categorias de alto e baixo risco, de acordo com seu potencial oncogênico (Munoz et al., 2003).

As lesões benignas são comumente relacionadas aos genótipos de baixo risco: HPV-2, HPV-4, HPV-6, HPV-11, HPV-13 e HPV-32 (Nagaraj, 2013; Jaju, Suvarna e Desai, 2010; Grce e Mravak-Stipetic, 2014; Said et al., 2013). Os genótipos relacionados às lesões pré-malignas e malignas na cavidade oral encontram-se relacionadas principalmente ao HPV-16 e HPV-18 (Orrù et al., 2019). Syrjänen et al. (2021), em um estudo de corte prospectivo, descreveram que genótipo mais

prevalente na população infantil foi o HPV-16, seguido pelo HPV-18, HPV-6, HPV-33 e HPV-31. Adicionalmente, neste estudo sugeriram que as crianças adquirem sua primeira infecção oral por HPV em uma idade precoce. O status do HPV da mãe tem um grande impacto no resultado da persistência do HPV oral para sua prole.

Os papilomavírus humanos têm um tropismo pelo epitélio escamoso (Raff et al., 2013). As partículas virais infectam as células basais do epitélio expostas por micro abrasões ou ferimento epitelial e seu ciclo de vida está intimamente associado ao programa de diferenciação do epitélio escamoso do hospedeiro infectado, de uma forma ainda desconhecida (Syrjänen et al., 2018). Hormia et al., (2005) sugeriu que o epitélio do sulco gengival inflamado poderia ser um local de infecção latente por HPV na mucosa oral. Isto porque o sulco gengival é o único local na mucosa oral em que as células basais epiteliais se encontram normalmente expostas ao ambiente. Sun et al. (2005) demonstraram uma tendência para uma correlação positiva entre a infecção oral por HPV-16 e o mau estado de saúde oral clínica ao descreverem a existência de associação entre presença de má higiene oral e doença periodontal com a presença de infecção por HPV-16.

As lesões desencadeadas pelo HPV são encontradas principalmente em locais expostos à micro traumas, como o vermelhão borda, palato duro, mucosa labial e comissuras labiais (Mravak-Stipetić et al., 2013), enquanto tumores associados à infecção por HPV estão localizados mais frequentemente na região orofaringe, sendo mais comumente encontrados na base da língua e nas tonsilas linguais e palatinas (Cleveland et al., 2011). Tezal et al. (2012) forneceram evidências de que a periodontite crônica poderia ser um fator de risco na história natural da infecção por HPV oral em pacientes com câncer de base da língua.

O diagnóstico das lesões orais associadas à infecção por HPV pode ser realizado por meio de exame clínico, citológico, histopatológico, microscopia eletrônica e molecular e imunohistoquímicos (Cangussu et al., 2020). Dentre os marcadores biológicos de alterações celulares comumente associados à infecção por HPV estão a coilocitose, a disqueratose, a hiperqueratose e os grânulos de querato-hialina proeminentes (PEREIRA, 2015). Embora a detecção da infecção HPV por PCR realizada em tecidos oriundos de lesões orais biopsiadas seja considerada o padrão ouro de diagnóstico, as lesões orais por HPV com certa frequência são

diagnosticadas clinicamente e através de biópsias (Warnakulasuriya S, Greenspan, 2020). Os testes sorológicos não são sensíveis para a detecção de sua infecção, sendo utilizadas comumente as técnicas moleculares para este fim (FUDULU, ALBULESCO e ANTON, 2018).

O padrão ouro para o tratamento de lesões orais decorrentes da infecção por HPV é a excisão cirúrgica (Pezzi et al., 2019). Entretanto, esta técnica enfrenta a possibilidade de múltiplas recorrências (Betz et al., 2019). Assim, o tratamento minimamente invasivo de papiloma humano oral, por meio de terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) parece ser um protocolo de tratamento promissor.

A aPDT é uma técnica que utiliza espécies reativas de oxigênio produzido por um corante não tóxico ou molécula de fotossensibilizador na presença de baixa intensidade da luz visível com comprimento de onda adequado combinado com uma banda de absorção para a destruição dos microrganismos, tendo ação contra bactérias, protozoários, vírus e fungos (Kharkwal et al., 2011; Fathy et al., 2017).

As propriedades viricidas da fenotiazina fotoativa como o azul de metileno propicia a inativação do vírus e envolve a ligação do corante ao ácido nucléico, forte absorção de luz no comprimento de onda 550-700nm, geração espécies reativas do oxigênio e oxidação de guanina no genoma viral (Marotti et al., 2009, Fathy et al., 2017).

Este relato de caso clínico apresenta como limitação a ausência da confirmação diagnóstica por meio do PCR pelo fato da não realização da biópsia devido à recusa desta terapia pelo responsável do paciente. As sessões de aPDT representam uma alternativa de tratamento minimamente invasiva em detrimento à excisão cirúrgica das lesões papilomatosas por ser capaz de reduzir sua carga viral, seu risco de transformação maligna destas lesões e seu risco de sua recorrência ao longo do tempo. Futuros estudos clínicos precisam ser realizados para o estabelecimento do protocolo mais adequado para o tratamento de lesões papilomatosas orais, uma vez que não foram identificados estudos clínicos que abordam o tratamento minimamente invasivo de papiloma humano oral na infância, por meio de terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) exclusiva.

CONCLUSÃO

Este relato de caso clínico sugere que as sessões de aPDT representam um método promissor de tratamento minimamente invasivo no paciente infantil em detrimento a excisão cirúrgica das lesões papilomatosas, por serem capazes de reduzir sua carga viral, seu risco de transformação maligna destas lesões e o risco de sua recorrência ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

1. Adam R, Akpınar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bis-muth H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann of Surgery* 1997; 225(1):39-50.
2. Agostinis, P.; Berg, K.; Cengel, K.A. Et Al. Photodynamic Therapy Of Cancer: An Update. *CA Cancer J Clin*, V.61, P.250-281, 2011.
3. Albrektson, M.; Hedström, L.; Bergh, H. Recurrent Aphthous Stomatitis And Pain Management With Low-Level Laser Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, V.117, N.5, P. 590-594, Maio 2014.
4. Bakhtiari, S.; Azari-Marhabi, S.; Mojahedi, S.M.; Namdari, M.; Rankohi, Z.E.; Jafari, S. Comparing Clinical Effects Of Photodynamic Therapy As A Novel Method With Topical Corticosteroid For Treatment Of Oral Lichen Planus. *Photodiagnosis Photodyn Ther.*, V.20, P.159-164, Dec 2017.
5. Bringel, A.C.C. Et Al. Terapia Fotodinâmica Como Coadjuvante Ao Tratamento Periodontal Não Cirúrgico. *Rev Pesq Saúde*. V.3, N.14, P.184-188, 2013.
6. Brinton LA Et Al. Case-Control Study Of In Situ And Invasive Carcinoma Of The Vagina. *Gyneco- Logic Oncology* 38: 49-54, 1990.
7. Cavalcanti, T.M.; Almeida-Barros, R.Q.; Catão, M.H.C.V.; Feitosa, A.P.A.; Lins, R.D.A.U. Conhecimento Das Propriedades Físicas E Da Interação Do Laser Com Os Tecidos Biológicos Na Odontologia. *An Bras Dermatol.*, V.86, N.5, P.955-960, 2011.

8. Cinzia Casu. Terapia Fotodinâmica Para O Tratamento Da Lesão Oral Do HPV Em Um Paciente Com Líquen Plano Oral. Um Relato De Caso. Am J Biomed Sci & Res. 2019 - 1 (5).
9. Coco, B.J.; Bagg, J.; Cross, L.J. Et Al. Mixed Candida Albicans And Candida Glabrata Populations Associated With The Pathogenesis Of Denture Stomatitis. Oral Microbiol Immunol, V.23, P.377-383, 2008.
10. Covissar, Robert A, Principles And Practice Of Laser Dentistry, 1st Edition
11. Dougherty, T.J. et al. Photodynamic therapy. J. Natl. Cancer Inst., Cary, v. 90, n. 12, p. 889- 905, June 1998.
12. Eidt Gustavo, Ricardo Jorge, Maas Schmidt, Kraether Leo Neto, Criocirurgia como tratamento de papiloma escamoso em odontopediatria: Relato de caso; RFO, Passo Fundo, v. 18, n. 2, p. 201-205, maio/ago. 2013.
13. Ilea Et Al. The Pediatric Infectious Disease Journal, Volume 35, Número 2, Fevereiro De 2015.
14. Lopes, J.C.; Pereira, L.P.; Bacelar, I.A. Laser De Baixa Potência Na Estética- Revisão De Literatura. Revista Saúde Em Foco, V. 10, P.429-437, 2018.
15. Marotti J, Sperandio FF, Fregnani ER, Correa Aranha AC, De Freitas PM, Et Al. (2010) High-Intensity Laser And Photodynamic Therapynas A Treatment For Recurrent Herpes Labialis. Photomedicine And Laser Surgery 28 (3): 439-444.
16. Ministério da Saúde. Informe técnico dobre a vacina do Papilomavíus Humano (HPV) na Atenção Básica. Brasília; 2014.

17. Mostafa, D.; Moussa, E.; Alnouaem, M. Evaluation Of Photodynamic Therapy In Treatment Of Oral Erosive Lichen Planus In Comparison With Topically Applied Corticosteroids. *Photodiagnosis Photodyn Ther.*, V.19, P.56-66, Sep 2017.
18. Oliveira, A. L., Perez, E., Souza, J. B., Vasconcelos, M. *Curso Didático De Estética 2*. 2 ed. São Caetano Do Sul, São Paulo: YENDIS, 2014.
19. Pereira-Cenci, T.; Del Bel Cury, A.A.; Crielaard, W. et al. Development of Candida associated denture stomatitis: new insights. *J Appl Oral Sci*, v.16, p.86-94, 2008.
20. Pinheiro, A. L. B.; Almeida, P.F.; Soares, L.G.P. Princípios Fundamentais Dos Lasers E Suas Aplicações, P. 815 -894. In: *Biotecnologia Aplicada À Agro&Indústria - Vol. 4*. São Paulo: Blucher, 2017.
21. Reis DI, et al, Lesões Orais Do Vírus Hpv: Revisão De Literatura, Daniele I. Reis Lyslaene A. Kormann, Ana Paula Tulio Manfron, Patricia Vida Cassi Bettega, Sérgio Herrero Moraes, Gabriela F. Moraes, *Revista Gestão & Saúde* (ISSN 1984 - 8153).
22. Renata Sanzovo Pires de Campos, Laila Batata Lopes Nunes de Souza, Maiky Carneiro da Silva Prata, Lúcia de Fatima Cahino da Costa Hime, *Gestação e papilomavírus humano (HPV): vias de transmissão e complicações*, São Paulo, maio de 2016.
23. Saleh, A. et al. (2014). Dentists' Perception of the role they play in early detection of Oral Cancer. *Asian Pacific Journal Cancer Prevision*, 15(1), pp. 229-237.
24. Silva, BSF, Yamamoto, FP, Cury MDP, Cury SEV. Infecção por Papilomavírus Humano e Câncer Oral: Revisão da literatura atual. *Cadernos UniFOA*, 2011.

25. Therezita M.P.G.Castro; Cícero E.R.Neto; Krysthiane A. Scala; Wanessa A. Scala, Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (hpv) conceitos atuais: revisão bibliográfica, Rev. Bras. Otorrinolaringol. Vol.70 no. 4, São Paulo July/Aug. 2004.

26. Victória Kelly de Souza Assis, Franscielle Lopes Cardoso, Brunno Pereira Silva, Aplicabilidade da laserterapia no cenário odontológico: Uma terapêutica em ascensão – Revisão de literatura.

ANEXO 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA

Aracaju, 11 de dezembro de 2018.

Ilmo. Coordenador do Estágio Clínica Integrada I e Coordenador de TCC
Curso de Odontologia da UFS

Comunicamos a aceitação da orientação da aluna **SABRINA PRISCILA SANTOS REIS** no trabalho intitulado **TRATAMENTO MINIMAMENTE INVASIVO DE PAPILOMA HUMANO ORAL, POR MEIO DE TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (aPDT): RELATO DE CASO** comprometendo-nos a acompanhar todas as etapas do referido trabalho, bem como, a conhecer e observar a adequação do trabalho às normas estabelecidas no Manual do Aluno para a Realização do projeto de TCC, ressaltando-se especial atenção no cumprimento dos prazos estabelecidos para a finalização das diferentes etapas do trabalho e de atribuições relativas ao mesmo, bem como aos princípios éticos vigentes.

Atenciosamente,

Profª Drª Gisele Pedrosa Moi

Sabrina Priscila Santos Reis

ANEXO 2

AMBULATÓRIO DE ODONTOLOGIA PEDIÁTRICA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Paciente: Stephany Adriane S. de Jesus Freire Prontuário Nº 783737

Por este instrumento de autorização por mim assinado dou pleno consentimento ao DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – AMBULATÓRIO DE ODONTOLOGIA PEDIÁTRICA por meio de seus professores e alunos devidamente autorizados, a fazer diagnóstico, planejamento e tratamento odontológico do(a) menor sob minha responsabilidade de acordo com os conhecimentos enquadrados no campo de Especialidade em Odontopediatria e Ortodontia.

Tenho pleno conhecimento que esta clínica e laboratórios, aos quais o(a) menor sob minha responsabilidade se submete para fins de diagnóstico e/ou tratamento, tem como principal objetivo a instrução e demonstração destinados a profissionais da área da saúde. Concordo, pois, com toda orientação seguida, quer para fins didáticos, de diagnóstico e/ou tratamento.

Estou ciente que além das técnicas psicológicas de controle de comportamento poderão ser empregadas técnicas de imobilização parcial ou completa da criança por meios físicos ou farmacológicos. Estas às vezes se fazem necessário para proteger o paciente e/ou equipe de trabalho contra injúrias enquanto do tratamento odontológico. O objetivo destas técnicas são de evitar ou reduzir a ocorrência de movimentos bruscos pela criança. Sempre que necessário será solicitado auxílio a equipe ambulatorial e/ou pais e responsáveis com ou sem auxílio de acessórios ou medicamentos. Esses métodos estão indicados para pacientes que necessitam diagnóstico e/ou tratamento e são incapazes de cooperar por falta de maturidade, problemas físicos ou mentais e quando outras técnicas de controle de comportamento falharem. A contenção física e/ou farmacológica será utilizada apenas em casos absolutamente necessários.

Além disso, estou ciente e concordo plenamente também, que todas as radiografias, fotografias, vídeos, modelos dos arcos dentários, históricos de antecedentes familiares, resultados de exames clínicos e de laboratório, e quaisquer outras informações concernentes ao diagnóstico, planejamento e/ou tratamento, constituem propriedade exclusiva desta Faculdade, a qual dou pleno direito de retenção, uso para quaisquer fins de ensino e pesquisa, além da sua divulgação em jornais e revistas de país e exterior.

EU, Adriana Silveira de Jesus, após ter sido informado(a) e esclarecido(a) a respeito dos indicações, objetivos e peculiaridades do diagnóstico e tratamento odontopediátrico, autorizo sua execução no(a) menor sob minha responsabilidade em por este ser incapaz de consentir legalmente por apresentar idade menor de 18 anos.

Aracaju, 26 de Março de 2019.

Nome legível do responsável: Adriana Silveira de Jesus RG

Adriana Silveira de Jesus

ASSINATURA (Pai, tutor ou Responsável)