

SERGIO TAKASHI KUSSABA

**HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL (DOENÇA DE HECK)
ACOMETENDO ETNIAS INDÍGENAS:
REVISÃO DE LITERATURA**

Piracicaba

2020

SERGIO TAKASHI KUSSABA

**HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL (DOENÇA DE HECK)
ACOMETENDO ETNIAS INDÍGENAS:
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Especialista em Patologia Oral e Maxilofacial.

Orientador: Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas

Este exemplar corresponde à versão final da monografia apresentada pelo aluno Sérgio Takashi Kussaba e orientado pelo Prof. Dr. **Pablo Agustin Vargas**

Assinatura do Orientador

Piracicaba

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

K968h Kussaba, Sergio Takashi, 1972-
Hiperplasia epitelial focal (Doença de Heck) acometendo etnias indígenas :
revisão de literatura / Sergio Takashi Kussaba. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Pablo Agustin Vargas.
Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Hiperplasia epitelial focal. I. Vargas, Pablo Agustin, 1973-. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações adicionais, complementares

Título em outro idioma: Epithelial hyperplasia focal (Heck Disiase) affecting ethnics
indigenous: review of literature

Palavras-chave em inglês: Focal epithelial hyperplasia

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilo Oral

Titulação: Especialista

Data de entrega do trabalho definitivo: 22-01-2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho...

- Primeiramente à memória de meu pai, Sotaro Kussaba. Verdadeiro herói dos princípios éticos, familiares e do extremo exemplo de retidão de caráter. Eternas saudades!
- Com todo amor e gratidão a minha mãezinha Dona Lina, que por 47 anos só me proporcionou alegrias. Mulher maravilhosa!
- À minha esposa Luciana, pelo amor, apoio incondicional e constante incentivo, bem como aos meus filhos João Vitor, Juliana e Vinícius frutos desta linda união. Todos vocês que desfrutam comigo a alegria do dia-a-dia e que são parte de mim e que dão sentido a minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Escola de Extensão da Unicamp pela organização e disponibilidade dos cursos.

A todos os alunos de pós-graduação e demais servidores do departamento de diagnóstico oral, em especial da Clínica de Estomatologia e Laboratório de Patologia Oral, por todo fundamental apoio que me deram, pelo atendimento sempre cordial e desejando contribuir para que possamos alcançar o sucesso.

Aos meus professores, Márcio Ajudarte Lopes, Alan Roger dos Santos Silva Pablo Agustin Vargas, Oslei Paes de Almeida e a meu orientador, o Professor Doutor **Pablo Agustin Vargas** que demonstrou e demonstra grande interesse pela ciência e busca constante de conhecimento. Agradeço pelos ensinamentos acadêmicos e pessoais, por acreditar que tenho potencial de continuar a trilhar um caminho acadêmico desenvolvendo outras atividades acadêmicas. Obrigado!

Quero agradecer a todos aqueles que participaram, direta ou indiretamente, na minha caminhada da minha especialização e que colaboraram de alguma forma para que eu possa finalizar essa etapa importante da minha vida profissional e pessoal.

EPÍGRAFE

" Quando não há desafio, não se rompem limites e tendemos a permanecer na mesma condição."

Daisaku Ikeda

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi descrever, através de uma revisão de literatura, a prevalência da Hiperplasia Epitelial Focal em grupos étnicos específicos, em especial, os indígenas, caracterizando sua aparência, seu diagnóstico, seu tratamento e prognóstico. A HEF enquadra-se em uma patologia benigna, pouco comum na epidemiologia geral, tendo maior frequência entre crianças e jovens, mas podendo perdurar na fase adulta. Está associada diretamente com a infecção pelos Papiloma Vírus Humano 13 e 32. A predisposição Genética, fatores nutricionais, pobreza e baixo grau de escolaridade são relatados como fatores susceptíveis à manifestação clínica. Histologicamente mostram epitélio hiperplásico com células mitosóides, células grandes, arredondadas e claras mostrando vários corpos cromatínicos intranucleares lembrando uma célula mitótica, mudanças celulares como alguns ceratinócitos que mostram coilocitose, que indicam infecção viral, ainda, são observadas projeções epiteliais mais largas, geralmente confluentes para o tecido conjuntivo, diferenciando de outras lesões papilomatosas por infecção viral, que exibem projeções epiteliais para a superfície externa do epitélio. O tratamento segue um curso conservador, pois as lesões tendem a regressão espontaneamente da manifestação clínica ao longo dos anos, sendo indicado excisão cirúrgica, cauterização, crioterapia, ablação a laser de dióxido de carbono (CO₂) e diatermia quando as lesões se encontrarem em áreas estéticas ou por necessidade de biópsia para elucidação diagnóstica.

Palavras-chaves: Hiperplasia epitelial focal. Doença de Heck. Papiloma vírus Humano (HPV).
Indígenas

ABSTRACT

The aim of this study was to describe, through a literature review, the prevalence of Focal Epithelial Hyperplasia (FEH) in specific ethnic groups, especially the indigenous, characterizing its appearance, diagnosis, treatment and prognosis. FEH is part of a benign pathology, uncommon in general epidemiology, being more frequent among children and young people, but may last into adulthood. It is directly associated with infection by Human Papillomavirus 13 and 32. Genetic predisposition, nutritional factors, poverty and low educational level are reported as susceptible factors to clinical manifestation. Histologically, they show hyperplastic epithelium with mitosoid cells, large, rounded and clear cells showing several intranuclear chromatin bodies reminiscent of a mitotic cell, cellular changes like some keratinocytes that show koilocytosis, which indicate viral infection, yet epithelial projections are observed. larger, usually confluent to the connective tissue, differentiating from other papillomatous lesions by viral infection, which exhibit epithelial projections to the outer surface of the epithelium. Treatment follows a conservative course, as lesions tend to spontaneously regress from clinical manifestation over the years, and surgical excision, cauterization, cryotherapy, carbon dioxide (CO₂) laser ablation, and diathermy are indicated when lesions are in esthetic areas or need for biopsy to elucidate definitive diagnosis.

Key words: Focal epithelial hyperplasia. Heck's disease. Human Papilloma Virus (HPV).
Indigenous

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Ilustração do genótipos do HPV entre espécies do gênero Alphapapillomavirus. As espécies que contêm genótipos de HPV de alto e baixo risco são marcadas nas cores vermelho e azul, respectivamente. Adaptado de Syrjänen S., 2018.	13
Figura 2- HEF A- Presença de numerosas pápulas com superfície lisa acometendo o lábio inferior, mucosa jugal e língua de paciente indígena. B- Aspecto empedrado da lesão. Fonte: arquivo pessoal	18
Figura 3- HEF Observe fragmento de mucosa oral apresentando área com discreta hiperparaqueratose, acantose e coilocitose. O tecido conjuntivo fibroso apresenta vasos sanguíneos congestos. (Coloração de H/E, aumento original de 200x). Fonte: arquivo pessoal	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Relatos de casos de Hiperplasia Epitelial Focal (HEF) organizadas pela autoria, idade, sexo, sinais sintomas, características clínicas e país/origem do paciente	22
Tabela 2 - Lesões orais benignas mais comuns associadas ao HPV	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HEF	-	Hiperplasia Epitelial Focal
DST	-	Doenças Sexualmente Transmissíveis
PCR	-	Reação de Polimerização em Cadeia
IHQ	-	Imunoistoquímica
ISH	-	Hibridação <i>in situ</i>
HPV	-	Vírus do Papiloma Humano

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 PROPOSIÇÃO	16
3 REVISÃO DE LITERATURA	17
4 DISCUSSÃO	25
5 CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Há mais de 330 milhões de anos o Papilomavírus Humano (HPV) são conhecidos e em sua evolução milenar se ampliaram como sequestradores de sistemas celulares e imunológicos humanos nos quais se replicam e permanecem silenciosos (Syrjänen S., 2018). Os estudos com HPV ganharam notoriedade no decorrer da década de 1980 após estudos reconhecerem as associações deste vírus com o câncer de colo uterino, havendo uma intensificação de estudos principalmente na população feminina. Atualmente, mais de 200 tipos de HPV já foram classificados em cinco gêneros, α , β , γ , μ e ν (McLaughlin-Drubin, 2015) e cerca de 100 tipos foram completamente caracterizados acometendo os seres humanos (Graunke A, Graunke P, Sabadin, 2015). Dentre os gêneros que requer maior atenção são os α (Alphas), figura 1, pois esse gênero contém a maioria dos HPVs com manifestação clínica em mucosa, incluindo os chamados HPVs de baixo e alto risco (Syrjänen S., 2018). As infecções por HPV podem evoluírem de várias formas desde a assintomática à manifestações de lesões papulares, verrucosas, benignas ou potencialmente malignas (Graunke A, Graunke P, Sabadin, 2015; Syrjänen S., 2018).

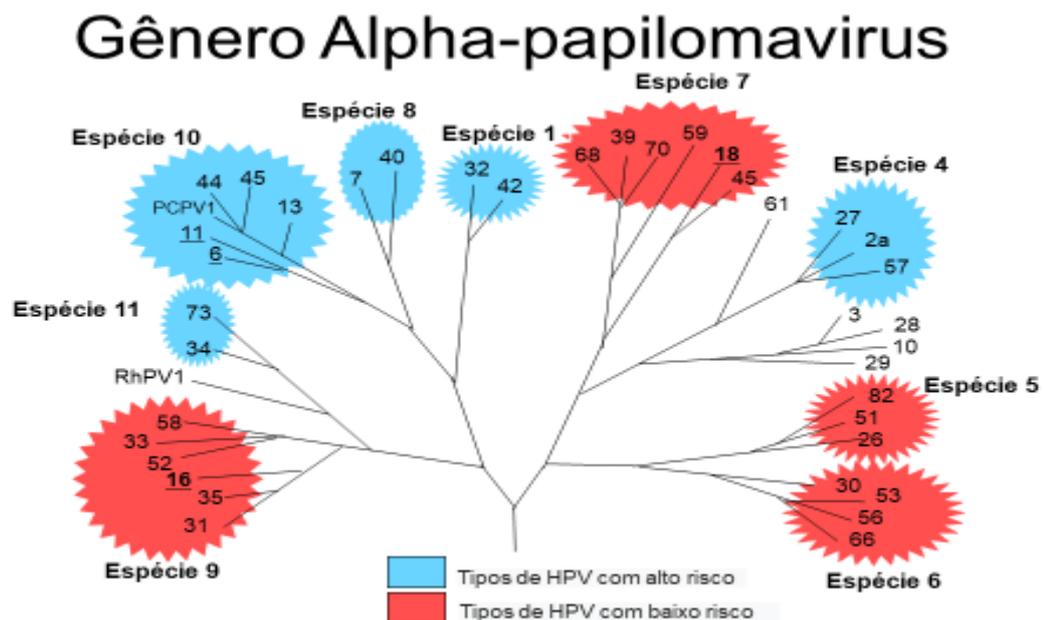


Figura 1- Ilustração do genótipos do HPV entre espécies do gênero Alphapapillomavirus. As espécies que contém genótipos de HPV de alto e baixo risco são marcadas nas cores vermelho e azul, respectivamente. Adaptado de Syrjänen S., 2018.

A grande maioria dos estudos com o HPV estão relacionados com as doenças dermatológicas e sexualmente transmissíveis. O HPV está associado aos cânceres cervical, anal, vaginal, vulvar, peniano e em orofaringe. A vacinação e prevenção por meio da orientação de profissionais e da população está presente nas estratégias para inibir a proliferação do HPV em todo o mundo (Brianti et al., 2017).

O HPV apresenta a maior prevalência dentre as doenças sexualmente transmissíveis (DST) de etiologia viral. Um estudo de 2017 denominado 'POP – Brasil' realizado pelo Hospital Moinhos de Vento, de Porto Alegre, em parceria com o Ministério da Saúde, revelou a prevalência nacional do HPV de 53,6% entre a população que participou do estudo. Os dados ainda demonstraram a ocorrência por cada região, tendo prevalência maior na Região Nordeste, com 58,09%, seguida da região Centro-Oeste com 56,46%. Na Região Norte o índice é de 53,54%, no Sudeste 49,92%, e na região Sul 49,68% (Hohenberger et al., 2017).

A cavidade oral apresenta lesões benignas associadas ao HPV como o papiloma e condiloma acuminado, ligados principalmente aos tipos 6 e 11, verruga vulgar, associada principalmente aos tipos 2 e 57, e Hiperplasia Epitelial Focal (HEF), associada principalmente aos tipos 13 e 32. Para as lesões malignas podem ser citados o carcinoma de células escamosas convencional que é a forma mais frequente e o carcinoma verrucoso (Graunke et al., 2015).

Os HPVs 13 e 32 causam uma entidade clínica específica na mucosa oral também conhecida como doença de Heck que não é vista no trato genital (Syrjänen, 2018). A HEF geralmente não apresenta aspecto clínico verrucoso, portanto torna-se indispensável a realização de análise histopatológica para sua confirmação diagnóstica (Ferraro et al., 2011). A literatura ressalta a importância do estudo dessas lesões, uma vez que estudos demonstram que mesmo quando os achados clínicos e histológicos são compatíveis com a presença de vírus, somente técnicas de biologia molecular podem comprovar a presença HPV, tais como imunohistoquímica (IHQ), hibridação in situ (ISH) (Tancredi, 2007) ou reação em cadeia da polimerase (PCR) (Tancredi, 2007; Nallanchakrava et al., 2018).

A HEF apresenta destaque em populações nativas americanas devido à alta incidência (Borborema-Santos et al., 2006; Santos et al., 2007; Peixoto et al., 2013; Ledesma-Montes, Mendez-Mendoza, 2017). As HEFs mais comuns na população indígena estão relacionadas aos HPVs 13 e 32 (Salazar et al., 2008). A literatura apresenta poucas publicações com seletiva política editorial sobre HEF em populações indígenas, principalmente naquelas etnias com pouco grau de contato com grupos não indígenas. Desta forma, para o sucesso de qualquer estudo nessas regiões, o conhecimento deste território e suas populações adstritas são essenciais (Terezhalmay et al., 2001; Brasil. Fundação Nacional de Saúde, 2002). Mesmo que um

tratamento conservador da HEF seja recomendado devido a regressão espontânea da lesão no decorrer dos anos, um estudo criterioso se faz necessário para determinar o diagnóstico das lesões orais presentes nestas populações, uma vez que o diagnóstico diferencial de HEF pode envolver outras patologias importantes dentro do escopo odontológico (Tancredi, 2007; Barreto et al., 2014).

2 PROPOSIÇÃO

O presente trabalho teve o intuito de revisar a literatura sobre a Hiperplasia Epitelial Focal em grupos étnicos específicos, em especial, os indígenas, abordando a prevalência, caracterizando sua aparência clínica, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Os primeiros relatos da HEF ocorreram em 1894 em pesquisa realizada em esquimós na Groelândia. O termo Doença de Heck, foi em homenagem ao Dr. John Heck, por ter identificado esse quadro clínico em paciente no Novo México-EUA em 1961. Posteriormente em 1965, foi relatado casos em latino-americanos e americanos nativos. Hoje, a literatura mostra que a doença está presente em muitas populações e em diferentes grupos étnicos, como indígenas, asiáticos, norte americanos, esquimós, africanos e até povos do continente europeu (Rosa et al., 2003; Saint-Gerons et al., 2005; Santos et al., 2007).

A predisposição genética para a HEF foi observada em estudo com o sequenciamento de DNA em uma família venezuelana demonstrando que o HEF é uma doença induzida por agregação familiar (Premoli-De-Percoco et al., 1993). Há uma associação genética das populações ameríndias com o alelo HLA-DRB1*0404 sugerindo um alto risco do desenvolvimento da HEF nesses grupos étnicos, o trabalho investigou 22 pacientes mexicanos acometidos pela HEF comparando as análises genéticas com indivíduos saudáveis etnicamente compatíveis (Garcia-Corona et al., 2004). Um estudo de caso brasileiro de uma mulher de 27 anos com HEF de origem indígena confirmou a presença de lesões semelhantes em parentes (filho e irmão) relacionando o caráter infeccioso da HEF (Peixoto et al., 2013). Um relato de três casos do Irã constatou que dois destes eram de irmãos (Tehranchinia et al., 2014).

O conhecimento sobre o HPV avança e novas perspectivas surgem para entender e tratar adequadamente as lesões induzidas por este vírus. Entre os mais de 100 tipos de HPV já relatados, cerca de 24 tipos foram associados com lesões bucais, sendo o HPV 16 o mais prevalente tanto em lesões orais como genitais, sendo este enquadrado no grupo de alto risco para desenvolvimento de lesões malignas. Estabelecer o diagnóstico da HFE é extremamente importante não apenas na identificação do vírus HPV como à correlação de um diagnóstico diferencial com outras condições (Barreto et al., 2014).

As características clínicas da HEF descrevem uma lesão incomum benigna, únicas ou múltiplas, como pápulas ou pólipos, de formato arredondado, plano ou oval, de base séssil ou pediculada, com aspecto predominantemente liso. Geralmente são normocrômicas, mas podem ocasionalmente aparecer com áreas superficiais esbranquiçadas. Quando essas pápulas surgem em grande quantidade podem coalescer gerando aparência empedrada sobre a superfície onde se encontram formando placas ou nódulos, figura 2 (Montañez et al., 2008; Ferraro et al., 2011),.

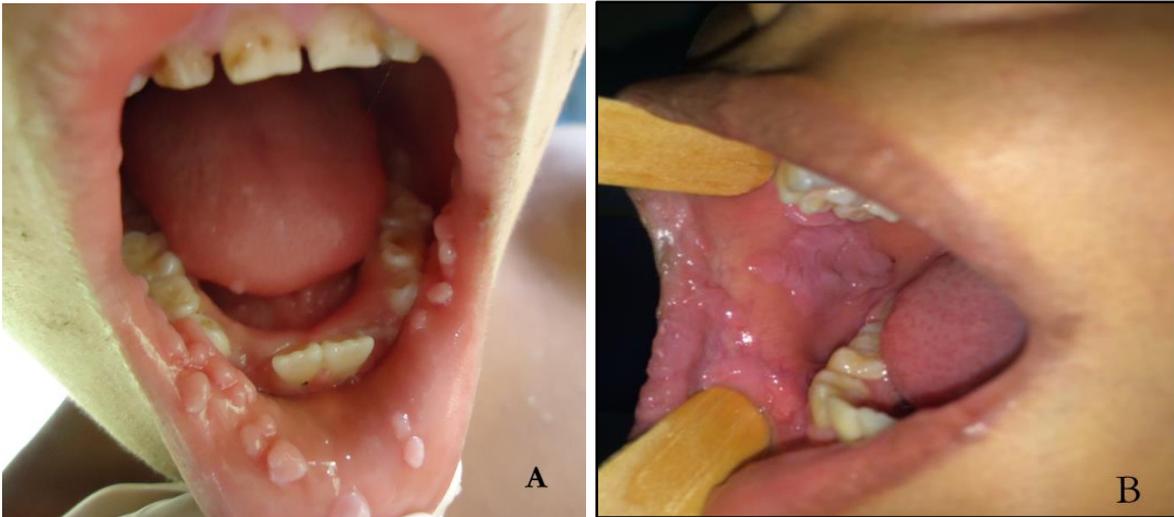


Figura 2- HEF |A- Presença de numerosas pápulas com superfície lisa acometendo o lábio inferior, mucosa jugal e língua de paciente indígena. B- Aspecto empedrado da lesão. Fonte: arquivo pessoal .

Os tamanhos das lesões podem variar de 0,1 a 1cm de diâmetro, geralmente indolor, superfície lisa, acometendo qualquer área da mucosa oral. Acometem preferencialmente o lábio inferior, mas também pode surgir na região de lábio superior, língua, mucosa jugal e com menor incidência em palato mole e orofaringe (Rosa et al., 2003; Santos et al., 2007; Salazar et al., 2008; Ferraro et al., 2011). A análise de 343 crianças na população Nahuatl, no México, registrou uma maior presença da HEF na mucosa bucal, seguido pela língua e lábios (Ledezma-Montes, Mendez-Mendoza, 2017). O crescimento é lento, com tendência a regressão espontânea após meses ou anos (Ricardo et al., 2011).

A literatura mostra que HEF ocorre com maior frequência em crianças, jovens e adolescentes, com uma regressão espontânea com o passar do tempo, sem a necessidade de qualquer intervenção, mas também podem permanecer clinicamente por vários anos (Navarro et al., 2005). O diagnóstico em crianças de origem indígena hereditária é comum (Castro et al., 2016), porém, prima-se considerar esses achados mesmo em adultos, pois em estudo de 12 casos de lesões papilomatosas, os dois diagnósticos de doença de Heck pertenciam a um paciente do sexo masculino de 59 anos e o outro era de uma mulher de 23 anos de origem hispânica (Schwartz et al., 2019). Outro estudo destacou a presença do HPV32 por exame genético em pacientes adultos brancos de 72 e 38 anos do sexo feminino e dois homens com idades de 57 e 82 anos (Khanal et al., 2015). Quanto ao gênero, não há um consenso na literatura (Navarro et al., 2005).

O surgimento da HFE está ligado à fatores nutricionais, pobreza e escolaridade (Guevara et al., 2003). A avaliação de crianças da população Nahuatl no México demonstrou

que há uma prevalência em meninas de baixa condição econômica (Ledesma-Montes, Mendez-Mendoza, 2017). O estudo de crianças de 6 a 14 anos em Yucatan, também no México, em uma comunidade com predominância de população Maia, analisou 426 amostras divididas em grupos escolares de alta, média e baixa renda. Os resultados definiram uma relação inversamente proporcional entre a quantidade de indivíduos acometidos de HEF e a respectiva condição socioeconômica, sendo maior a prevalência nos escolares de baixa renda, sem predileção para gênero (Zavala-Garcia et al., 2017).

A prevalência da HEF em tribos indígenas no estado de Roraima demonstrou em 240 indígenas examinados que 5,8% possuíam as características hiperplásica (Coelho, 1999). Um estudo realizado em uma comunidade indígena denominada Cristiana (Antioquia-Colômbia) sobre a prevalência de HEF em 200 crianças, entre 4 e 14 anos demonstrou uma prevalência da doença de Heck de 7,5%, sendo que desses, 33% tinham algum histórico familiar de HEF (Montañez et al., 2008). As alterações da mucosa bucal entre os indígenas Waimiri-Atroari, Roraima-Brasil verificou clinicamente uma prevalência de 20,95% de HEF sem associação a sexo ou idade entre a população examinada de 587 de um total de 922 indivíduos (Santos, 2002).

Em populações não indígenas estão presentes casos de HEF em afrodescendentes (Morrow et al., 1993; Galanakis et al., 2014; Wheat et al., 2016; Kreuter, Silling, 2018), em turcas, uma de 7 e outra de 35 anos (Ozden et al., 2011; Özle et al., 2017), outra na Lituânia em uma garota de 15 anos (Puriene et al., 2011), em iranianos de 4, 14 e 19 anos (Tehranchinia et al., 2014; Mansouri et al., 2015; Shamloo et al., 2016) e um menino indiano de 5 anos (Sabeena et al., 2016). Ainda, na Itália, o primeiro caso relatado foi publicado em 1989 (Ficarra et al., 1991). Os três primeiros casos relatados no continente Africano foram na Nigéria e no Oeste da África (Sawyer et al., 1983). Há relatos de uma menina que apresentou a doença no Sudão (Ghandour, 1989) e três meninas na população do Quênia (Chindia et al., 1993). Relatos de casos observados entre os anos de 2011 a 2019 de Hiperplasia Epitelial Focal (HEF) estão organizados pela autoria, idade, sexo, sinais | sintomas, características clínicas e país/origem do paciente (tabela 1).

O diagnóstico diferencial da HEF pode ser: hiperplasia fibrosa inflamatória, hiperplasia inflamatória papilar, xantoma verruciforme, carcinoma verrucoso, condiloma acuminado (Bassioukas et al., 2000; Galanakis et al., 2014), doença de Cowden (Bassioukas et al., 2000), síndrome da hipoplasia dérmica focal (síndrome Goltz-Gorlin) (Bassioukas et al., 2000; Nallanchakrava et al., 2018), papiloma de células escamosas e mucocele (Nallanchakrava et al., 2018).

O diagnóstico clínico de HEF geralmente se dá pelas manobras semiotécnicas de inspeção e palpação das lesões associadas às características clínicas papulares, acrescido do exame complementar de biópsia para visualização das características citológicas e histopatológicas das mesmas. O diagnóstico é elaborado a partir da biópsia da lesão e a confirmação da presença do vírus por meio de análise histopatológica. O tipo de HPV é determinado através de técnicas de biologia molecular por ISH ou PCR (Leto et al., 2011). Há uma relação direta da infecção pelo HPV 13 e 32 com a HEF, demonstrada por estudos imunohistoquímicos e de hibridação *in situ* (Marvan, Firth, 1998).

O HPV13 mostrou uma predileção por superfície queratinizada, enquanto o HPV32 por mucosa não queratinizada (Morrow et al., 1993). Estudos sugerem que o subtipo 32 do HPV tem propensão de causar HEF nos grupos etários mais velhos, enquanto que o subtipo 13 do HPV parece não haver predileção por faixa etária, acometendo tanto pacientes jovens como idosos (Nelson et al., 2002).

Histologicamente, a HEF, consiste na presença de epitélio hiperplásico com células mitosoides, células grandes, arredondadas e claras mostrando vários corpos cromatínicos intranucleares lembrando uma célula mitótica; e projeções epiteliais (Rodríguez Toro, 1989; Martins et al., 2006; Khanal et al., 2015). Suas cristas epiteliais se mostram aumentadas e anastomosadas, horizontalmente e outras mudanças celulares como alguns ceratinócitos com coilocitose que sugerem infecção viral pelo HPV (Rosa et al., 2003; Saint-Gerons et al., 2005).

As cristas epiteliais se apresentam mais largas, geralmente confluentes e podem ter a forma de “taco de golfe” (Figura 3). Pode-se diferenciá-la de outras lesões papilomatosas, e do papiloma, devido à hiperplasia epitelial focal ou multifocal não exibir projeções epiteliais para a superfície externa do epitélio, assim como a existência das células mitosoides (Rodríguez Toro, 1989; Santos et al., 2007; Nallanchakrava et al., 2018).

Considerações histológicas chamam a atenção no diagnóstico diferencial entre o condiloma oral, o nevo branco esponjoso e a doença de Heck. As três alterações apresentam acentuada acantose / papilomatose, assim como para e hiperqueratose. No entanto, proeminentes halos perinucleares são observados nos condilomas orais e na doença de Heck enquanto o nevo branco esponjoso apresentam degeneração de queratinócitos (Schwartz et al., 2019).

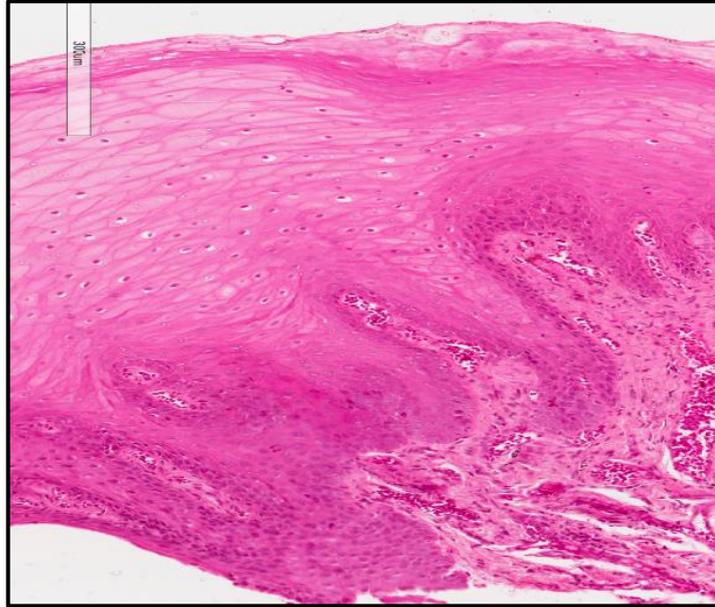


Figura 3- HEF | Observe fragmento de mucosa oral apresentando área com discreta hiperparaqueratose, acantose e coilocitose. O tecido conjuntivo fibroso apresenta vasos sanguíneos congestionados. (Coloração de H/E, aumento original de 200x). Fonte: arquivo pessoal

O diagnóstico histológico do HPV é complementado com o estudo da hibridização *in situ*, análises imunoistoquímica (Piña et al., 2019; Schwartz et al., 2019) e da reação de cadeia polimerase (polymerase chain reaction | PCR) (Ozden et al., 2011; Khanal et al., 2015; Brehm et al., 2016; Castro et al., 2016; Sabeena et al., 2016; Zavala-Garcia et al., 2017; Kreuter, Silling, 2018; Nallanchakrava et al., 2018).

Tabela 1 - Relatos de casos de Hiperplasia Epitelial Focal (HEF) organizadas pela autoria, idade, sexo, sinais | sintomas, características clínicas e país/origem do paciente

Autor	Idade	Sexo	Sinais Sintomas	Características clínicas	HPV tipo	País/origem do paciente
Ozden et al., 2011	7	F	Múltiplas lesões em mucosa oral	pápulas e nódulos sésseis, múltiplos ou únicos, moles, envolvendo a mucosa labial superior e a mucosa bucal esquerda	32	Turquia
Puriene et al., 2011	15	F	Assintomático, mole e de aparecimento espontâneo	numerosas lesões papunodulares levemente elevadas na mucosa labial e bochecha	-	Lituânia
Tenore et al., 2013	40	M	Assintomático	Mucosa labial e bucal estavam mais afetadas pelas lesões	-	-
Peixoto et al., 2013	27	F	Assintomático	Indolor à palpação diversos nódulos lisos, principalmente séssil, arredondado isolado e às vezes mesclada, normocrômico, localizado na mucosa labial esquerda.	-	Brasil
Tehranchinia et al., 2014	19	F	Assintomático por 10 anos (caso 1)	várias pápulas de superfície lisa em suas superfícies mucosas dos lábios superior e inferior e mucosa bucal bilateral. Lesões firmes e normocrômicas.	13	Irã
Tehranchinia et al., 2014	14	M	Assintomático (caso 2 irmão caso 1)	aspecto semelhante ao caso 1 localizadas na borda lateral da língua e aspecto interno do lábio inferior.	13	Irã
Tehranchinia et al., 2014	04	F	Assintomático - 1 ano de evolução	múltiplas lesões papulonodulares discretas, moles, cor de mucosa e localizado na mucosa bucal esquerda e na superfície interna do lábio inferior	-	Irã
Galanakis et al., 2014	37	M	Assintomático sangramentos ocasionais por trauma durante a mastigação	17 lesões sésseis, moles e normocrômicas na cavidade oral, localizadas no lábio inferior e na mucosa bucal, em ambos os lados	-	África
Cabellero et al., 2015	06	m	Assintomática lesão em mucosa oral (caso 1)	Pápulas da cor da mucosa oral, de formas poligonais, superfície lisa, bordas regulares, formação de placas de aparência pavimentada, de consistência elástica sólida no lábio inferior, com envolvimento da língua; lesões mais isoladas e exofíticas no lábio superior	-	Paraguai
Cabellero et al., 2015	08	M	Assintomática lesão em mucosa oral (caso 2)	pápulas da mesma cor da mucosa oral, de formas poligonais, bordas regulares, superfície plana e lisa, de consistência sólida elástica, em lábio superior e inferior, tendência a se unir formando placas nos cantos dos lábios e na ponta da língua.	25	Paraguai
Mansouri et al., 2015	35	M	Assintomático por 25 anos	pápulas e nódulos múltiplos, moles, sésseis e de superfície lisa, envolvendo mucosa labial superior e inferior e mucosa bucal direita e esquerda.	6	Irã

Castro et al., 2016	57	M	Assintomático diversos caroços no lábio superior e na língua presentes desde a infância	lesões labiais múltiplas apresentando-se como pápulas e nódulos normocrômicos, sésseis e dispersos, com tendência a coalescer em placas, produzindo aparência labial dupla	-	Brasil
Shamloo et al., 2016	92	M	Assintomático	pápulas circunscritas, moles e achatadas de diferentes tamanhos na retrocomissura do lábio inferior.	-	Irã
Brehm et al., 2016	11	F	Assintomático	Múltiplas pápulas verrucosas, úmidas, cor-de-rosa, de tamanhos variados, observadas difusamente na mucosa vestibular, labial, lingual e bilateral superior e inferior; gengiva; e assoalho da boca	13	EUA Hispanico
Wheat et al., 2016	17	M	Assintomático múltiplos nódulos mucosos presentes desde a infância	várias pápulas normocrômicas localizadas na mucosa labial e bucal e na língua lateral	-	África do Sul
Sabenna et al., 2016	04	M	Crescimento gradual	Lesão em lábio inferior	32	Índia
Ozle et al., 2017	35	F	Assintomático múltiplos nódulos nos lábios e mucosa bucal	múltiplas pápulas moles, rosadas, inflamatórias, exofíticas na mucosa bucal esquerda	-	Turquia
Ledesma-Montes, Mendez-Mendoza, 2017	05 a 15	M = 48 F = 62	Assintomático	nódulos papulares sésseis macios, de redondos a ovais, de superfície lisa e de cor semelhante à mucosa periférica	-	México
Agnew et al., 2017	05	F	Assintomático	Múltiplas lesões em mucosa bucal e língua	-	Austrália
Nallanchakrava et al., 2018	05	M	múltiplas e pequenas turgências na boca desde 3 meses que apareceram durante um episódio de febre alta	pápulas moles e sésseis com dimensões de 2 a 10 cm, duas à direita e esquerda do lado da região do lábio inferior e uma na face ventral esquerda da língua	32	Índia
Kreuter, Silling, 2018	07	M	Assintomático	numerosas pápulas e placas planas, brancas e coalescentes na mucosa labial inferior	-	Angola
Schwartz et al., 2019	59	M	Língua aumentada e limites arredondados (caso 1)	-	13	EUA
Schwartz et al., 2019	23	F	Lesão em lábio (caso 2)	-	13	EUA

O exame de PCR revela a presença do HPV 13 (Brehm et al., 2016; Sabeena et al., 2016; Zavala-Garcia et al., 2017; Kreuter, Silling, 2018) ou o subtipo 32 como etiologia (Ozden et al., 2011; Nallanchakrava et al., 2018). Os primers Gp5 + / Gp6 + permitem a detecção de um amplo espectro de genótipos mucosotrópicos de HPV (6, 11, 13, 16, 18, 30-35, 39, 40, 42, 45, 51-53, 56, 58, 61, 66) (Castro et al., 2016). Os testes utilizados na determinação do tipo de HPV no grupo de lesões benignas geralmente exclui os HPVs 13 e 32 no sequenciamento do DNA ou nos primers. Desta forma, havendo a suspeita em relação ao HEF, testes específicos devem ser solicitados (Khanal et al., 2015; Brehm et al., 2016).

As análises para o diagnóstico são a hibridação in situ do DNA do HPV e/ou a detecção da proteína da cápside L1 por imunistoquímica para diferenciar infecções por HPV de baixo risco de seus simulacros e a detecção pelos biomarcadores p16, Ki67, importina- β , exportina-5 e/ou McI1 por imunistoquímica na diferenciação de infecções de alto risco por HPV de seus miméticos ou de infecções de baixo risco (Nuovo et al., 2019). As análises de hibridação in situ, incluindo HPVs 6, 11 e 13, bem como imunistoquímica para citoqueratinas 4 e 13, podem diferenciar a HEF do condiloma e do nevo esponjoso branco, patologias que podem mimetizarem as características clínica e histológica da HEF (Schwartz et al., 2019).

O Ministério da Saúde do Brasil trabalha na prevenção do HPV e introduziu no calendário nacional de vacinação a vacina para HPV (Quadrivalente - tipos virais 6, 11, 16 e 18), sendo provavelmente um avanço na prevenção do câncer do colo de útero, vulva, vagina, região anal, pênis e orofaringe associadas a estes HPVs. Entretanto, esta vacina não é eficaz para combater a HEF (tipo viral 13 e 32). Assim, até o presente momento a única maneira de prevenir a HEF é evitar o contato com essas lesões e utilizar estratégias de educação em saúde (Barreto et al., 2014).

O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico, cujo objetivo é a remoção da lesão visível, por não haver tratamento eficaz para a erradicação definitiva do HPV. Como tratamento auxiliar clínico são usados agentes cáusticos, que produzem destruição tecidual; o mais usado é o ácido tricloroacético (50 a 90%) sobre a lesão uma vez por semana, por 4 semanas. Um outro é a podofilina a 25%, em solução alcoólica ou a 0.5 % em gel aplicada na lesão 2 a 3 vezes por semana. Existem também os antitumorais, como o 5-fluoracil em creme que tem eficácia comparável aos outros agentes, porém o alto custo, indisponibilidade na rede pública e intolerância por irritação local extrema restringem o seu uso. A intervenção cirúrgica está indicada somente quando há solicitação diagnóstica ou ainda em áreas onde as lesões possam sofrer traumas constantes ou quando a estética está envolvida (Rosa et al., 2003; Ricardo et al., 2011). Neste tipo de intervenção pode-se utilizar a crioterapia, excisão cirúrgica

com bisturi a frio, cauterização elétrica (eletrocautério) ou a laser de dióxido de carbono (CO₂) por ablação (Syrjänen, 2018). A laserterapia também pode ser empregada com excelentes resultados no controle do sangramento, sem suturas pós-operatórias e ótima cicatrização da ferida (Tenore et al., 2013; Galanakis et al., 2014).

Pode ocorrer recidiva das lesões em locais previamente tratados e em outros, com incidência entre 20 a 30% dos casos uma vez que o vírus não é erradicado, mesmo assim, o prognóstico da HEF é bom, uma vez que as manifestações clínicas tendem a regressão espontânea ao passar dos anos, apesar que o paciente tenha que conviver com esta condição passando pela sua fase de adolescência à vida adulta, prejudicando seu lado psicológico por sofrer rejeição por parte das pessoas em seu convívio social (Santos et al., 2007; Ricardo et al., 2011).

4 DISCUSSÃO

A doença de Heck tem associação com o HPV e é uma infecção viral benigna da mucosa oral (Nallanchakrava et al., 2018). A HEF está presente em várias populações e em diferentes grupos étnicos, principalmente em indígenas, mas acometendo também asiáticos, norte americanos, esquimós, africanos e até povos do continente europeu (Rosa et al., 2003; Saint-Gerons et al., 2005; Santos et al., 2007).

A HEF pode perdurar por vários anos, sendo encontradas em adultos e idosos, visto que as manifestações clínicas ocorrem predominantemente na infância, pois geralmente costuma regredir espontaneamente após meses ou anos. Assim, o indivíduo pode chegar a sua vida adulta sem apresentar as características clínicas da doença. Ou seja, em alguns casos quando a doença surge na criança, o pai, a mãe ou antecedentes também podem ter apresentado a manifestação clínica da doença na sua juventude (Navarro et al., 2005).

Os casos presentes na literatura sobre a HEF em indígenas brasileiros envolvem um relato de 5 indígenas na Amazônia Central procuraram tratamento na Fundação de Medicina Tropical do Estado do Amazonas, Manaus (Borborema-Santos et al., 2006). Um trabalho encontrou 36 casos (7,4%) de HEF em 488 indígenas brasileiros examinados (Garrafa, 1983) e nas tribos indígenas do estado de Roraima, dos 240 indígenas examinados, 5,8% possuíam as características de HEF (Coelho, 1999). Um estudo realizado com a população indígena Waimiri-Atroari verificou clinicamente 20,95% de HEF dos 587 de um total de 922 indivíduos examinados (Benevides Dos Santos et al., 2004). Pode-se assim dizer que para uma condição considerada pela literatura como pouco comum, a sua incidência nos grupos indígenas é

bastante significativa (variando de 5,8% a 20,95%). Assim, torna-se importante destacar esse fato, em função dos vários fatores supramencionados que podem contribuir para futuras pesquisas.

Quanto ao gênero não há um consenso na literatura estudada, há estudos que apontam sua predileção pelo gênero feminino (Santos et al., 2007; Salazar et al., 2008; Ricardo et al., 2011), porém a literatura relata que 64,3% dos indivíduos apresentando HEF em homens e 35,7% mulheres (Coelho, 1999). Em um relato de 9 casos de HEF em indígenas Yanomami, etnia Sanumã, oito pacientes eram do gênero masculino e um paciente do gênero feminino com idades entre 3 a 14 anos (Soares et al., 2014).

Etiologicamente os autores divergem em seus trabalhos não identificando as causas específicas da HEF, contudo, apontam a presença de um agente infeccioso e contagioso no caso o HPV e sinalizam a possibilidade de uma base genética para a manifestação clínica da doença. A transmissão vertical foi relatada em trabalhos prévios onde a genitora tem o papel de transmissão da doença para a prole (Syrjänen, 2018). Estudos sugerem uma maior aparição das lesões de HEF em grupos sociais de baixo poder aquisitivo (Guevara et al., 2003; Ricardo et al., 2011; Ledesma-Montes, Mendez-Mendoza, 2017; Zavala-Garcia et al., 2017). Os fatores associados relatados em literaturas são: a presença de gene recessivo, trauma, hábito de mastigar tabaco compartilhado, imunossupressão, falta de vitamina K, falta de vitamina A, má higiene bucal e condição social precária, mas não encontramos evidências científicas que confirmem estes fatores adicionais. Os relatos da existência de fator co-genéticos são os mais aceitos na atualidade como causa etiológica com manifestação clínica nos casos de grupos específicos (Garcia-Corona et al., 2004; Syrjänen, 2018).

Comparando clinicamente os diagnósticos diferenciais para a HEF exclusivamente de doença induzidas pelo vírus HPV e com manifestações orais temos com maior frequência, o papiloma escamoso, verruga vulgar e condiloma acuminado que assemelham à HEF, pois evidenciam as proliferações benignas do epitélio escamoso estratificado. Todas têm em comum, além da infecção viral pelo HPV, mostrado na tabela 1, a origem epitelial, o crescimento acima da superfície, são assintomáticas, podem regredir espontaneamente e/ou apresentar recidiva. Um fato interessante foi relatado por Caballero et al. (Caballero et al., 2015) onde correlacionou a HEF com manifestação oral à infecção pelos tipos de vírus 6 e 25, contrariando a maioria dos trabalhos nesta revisão, os quais associam a HEF aos vírus 13 e 32. Dentre todas as lesões acima mencionada, a HEF é a que mais se distancia do padrão verrucoso encontrado com maior frequência nas demais lesões (Castro et al., 2004; Santos et al., 2007). Outras lesões com manifestações orais caracteristicamente semelhantes à HEF, mas que não induzidas por vírus,

são: Xantoma verruciforme, Hiperplasia Fibrosa Inflamatória; Hiperplasia Papilar Inflamatória e síndromes de Cowden entre outras que apresentam aspectos clínicos mucocutâneos (González et al., 2016). Estas lesões apresentam etiologia e aspectos clínicos e microscópicos que acabam diferenciando-as da HEF.

Tabela 2 - Lesões orais benignas mais comuns associadas ao HPV

Lesões BENÍGNAS mais comuns	Tipo
Manifestação oral	Viral (HPV)
Papiloma bucal	6 e 11
Verruga vulgar	2 e 4
Condiloma acuminado	6 e 11
Hiperplasia Epitelial Focal	13 e 32

No campo histológico verifica a acantose como principal semelhança entre a HEF e demais doenças causadas pelo HPV com manifestações orais, seguida ou não da hiperplasia da camada basal, aquisição de camada granulosa (epidermização) e ceratinização, ressaltando uma menor ocorrência destas características na HEF (Souza, Gonçalves, 2009).

Os eventos citopáticos das infecções pelo HPV atualmente conhecidos como uma alteração atípica coilocítica, foi descrito por Koss e Durfee em 1956 (Koss, Durfee, 1956), caracterizada por presença de células com citoplasma amplo, claros, de aspecto nuclear, como estivesse suspenso em um espaço vazio, mas foi Lavery et al. (Lavery et al., 1978) que associou a coilocitose a presença de infecção viral por HPV. A coilocitose ocorre com maior frequência na HEF, geralmente presentes na camada espinhosa superior, quando comparada numa escala decrescente com as demais lesões causadas pelo HPV com manifestações orais como: condiloma acuminado, papiloma bucal e verrugas vulgares (Odell, Morgan, 1998). No tratamento para HEF, a literatura não é controversa, se o diagnóstico for confirmado, o acompanhamento clínico do paciente é sempre preferível a qualquer outro procedimento invasivo, pois a remissão espontânea é relatada pela maioria dos autores estudados.

O prognóstico para HEF é excelente, uma vez que além de apresentar remissão espontânea com o passar dos anos, seu potencial de malignidade não foi identificado na literatura.

5 CONCLUSÃO

Baseado em nossa revisão de literatura, pode-se constatar que a prevalência da HEF ocorre em vários grupos étnicos, sendo mais frequentemente relatados em indígenas da América do Sul. A HEF vem sendo associada aos genótipos dos HPV 13 e 32, e pode também estar relacionado a predisposição genética, fatores nutricionais, pobreza e imunossupressão.

O conhecimento dessa doença é de suma importância para o profissional de Odontologia, principalmente aqueles que atendem estas populações indígenas e estudos mais criteriosos serão extremamente úteis, visto que o Brasil abriga muitas etnias indígenas. Vale ressaltar que o Norte é uma região com grande expressividade populacional desses povos contando ainda com uma miscigenação dessa população, podendo aumentar a ocorrência da HEF na clínica odontológica.

REFERÊNCIAS

- Barreto RDC, Diniz MDFFM, Pereira GAS, Celani HRB. Relação Papilomavírus (HPV) e Tumor Maligno da Cavidade Bucal. *Rev Bras Ciências Da Saúde* 2014;18:261–70. doi:10.4034/rbcs.2014.18.03.11.
- Bassioukas K, Danielides V, Georgiou I, Photos E, Zagorianakou P, Skevas A. Oral focal epithelial hyperplasia. *Eur J Dermatology* 2000;10:395–7.
- Benevides Dos Santos PJ, Navarro Bessa CF, Ferreira De Aguiar MC, Vieira Do Carmo MA. Cross-sectional study of oral mucosal conditions among a central Amazonian Indian community, Brazil. *J Oral Pathol Med* 2004;33:7–12. doi:10.1111/j.1600-0714.2004.00003.x.
- Borborema-Santos CM, De Castro MM, Dos Santos PJB, Talhari S, Astolfi-Filho S. Oral focal epithelial hyperplasia: Report of five cases. *Braz Dent J* 2006;17:79–82. doi:10.1590/S0103-64402006000100018.
- Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas. 2ª. Bras: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde; 2002.
- Brehm MA, Gordon K, Firan M, Rady P, Agim N. Case Report of Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease) with Polymerase Chain Reaction Detection of Human Papillomavirus 13. *Pediatr Dermatol* 2016;33:e224–5. doi:10.1111/pde.12862.
- Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol* 2017;40:80–5.
- Caballero AA, Sens RA, Rivelli V, Guglielmone C, Mendoza G, Berumen J, et al. Hiperplasia epitelial multifocal relacionada a HPV 6 y 25. A propósito de dos casos en Paraguay. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2015;43:44–8.
- Castro LA de, Castro JGL de, Cruz ADL da, Barbosa BH de S, Spindula-Filho JV de, Costa MB. Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease) in a 57-Year-Old Brazilian Patient: A Case Report and Literature Review. *J Clin Med Res* 2016;8:346–50. doi:10.14740/jocmr2466w.
- Castro TMPG, Neto CER, Scala KA, Scala WA. Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70:546–50.
- Chindia M, Awange D, Guthua S, Mwaniki D. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) in three Kenyan girls: case reports. *East Afr Med J* 1993;70:595–6.
- Coelho E. Hiperplasia focal do epitélio em indígenas do Estado de Roraima. *Ação Coletiva* 1999;II:27–32.
- Ferraro CTL, Canedo NHS, Oliveira SP de, Carvalho M da G da C, Dias EP. Infecção oral pelo

- HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. *J Bras Patol E Med Lab* 2011;47:451–9. doi:10.1590/s1676-24442011000400010.
- Ficarra G, Adler-Storthz K, Galeotti F, Shillitoe E. Focal epithelial hyperplasia: the first reported case from Italy. *Tumori* 1991;77:83–5.
- Galanakis A, Palaia G, Tenore G, Vecchio A Del, Alexandros UR. Focal epithelial hyperplasia in a human immuno-deficiency virus patient treated with laser surgery. *World J Clin Cases* 2014;2:293–6. doi:10.12998/wjcc.v2.i7.293.
- Garcia-Corona C, Vega-Memije E, Mosqueda-Taylor A, Yamamoto-Furusho JK, Rodríguez-Carreón AA, Ruiz-Morales JA, et al. Association of HLA-DR4 (DRB1*0404) with Human papillomavirus infection in patients with focal epithelial hyperplasia. *Arch Dermatol* 2004;140:1227–31. doi:10.1001/archderm.140.10.1227.
- Garrafa V. Alterações múltiplas e benígnas da mucosa bucal em indígenas brasileiros. *Alterações Múltiplas E Benígnas Da Mucosa Bucal Em Indígenas Bras Cad CEPAM* 1983;1:139–57.
- Ghandour I. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) in a Sudanese girl: case report. *East Afr Med J* 1989;66:834–6.
- González JLV, Cartas US, Balbín MM, Valdés EM. Hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck . Presentación de un caso Epithelial Focal Hyperplasia or Heck Disease . Case presentation. *MedSur* 2016;14:767–71.
- Graunke A, Graunke P, Sabadin CS. Manifestações orais associadas ao papilomavírus humano oral. Passo Fundo: Editora IMED; 2015.
- Guevara A, Blondet J, Llerena V. Prevalencia y distribución de la hiperplasia epitelial focal en la población escolar de Mórrope - Lambayeque - Perú. *Folia Dermatol* 2003;14:15–20.
- Hohenberger GF, Caierão J, Kops NL. Estudo epidemiológico sobre a prevalência nacional de infecção pelo hpv. 1ª. Porto Alegre: AHMV, Associação Hospitalar Moinhos de Vento; 2017.
- Khanal S, Cole ET, Joh J, Ghim SJ, Jenson AB, Rai SN, et al. Human papillomavirus detection in histologic samples of multifocal epithelial hyperplasia: A novel demographic presentation This study was presented as a poster abstract at the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology Meeting, San Diego, CA; *A. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120:733–43. doi:10.1016/j.oooo.2015.07.035.
- Koss L, Durfee G. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytic atypia. *Ann NY Acad Sci* 1956;63:1245–1261.
- Kreuter A, Silling S. Multifocal epithelial hyperplasia (Heck disease) in a 7-year-old boy. *CMAJ* 2018;190:E1481. doi:10.1503/cmaj.180882.

- Lavery C, Russell P, Hills E, Booth N. The significance of noncondylomatous wart virus infection of the cervical transformation zone. A review with discussion of two illustrative cases. *Acta Cytol* 1978;22:195–201.
- Ledesma-Montes C, Mendez-Mendoza A. Unusually high incidence of multifocal epithelial hyperplasia in children of the Nahuatl population of Mexico. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017;83:663–6. doi:10.4103/ijdv.IJDVL_442_16.
- Leto M das GP, Santos Júnior GF Dos, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol* 2011;86:306–17. doi:10.1590/s0365-05962011000200014.
- Mansouri Z, Bakhtiari S, Noormohamadi R. Extensive focal epithelial hyperplasia: A case report. *Iran J Pathol* 2015;10:300–5. doi:10.1016/j.oooo.2015.02.356.
- Martins WD, De Lima AAS, Vieira S. Focal epithelial hyperplasia (Heck ' s disease): report of a case in a girl of Brazilian Indian descent. *Int J Paediatr Dent* 2006;16:65–8.
- Marvan E, Firth N. Focal epithelial hyperplasia in an HIV positive man. An illustrated case and review of the literature. *Aust Dent J* 1998;43:305–10. doi:10.1111/j.1834-7819.1998.tb00178.x.
- McLaughlin-Drubin ME. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Semin Oncol* 2015;42:284–90. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.12.032.
- Montañez C del CG, Urzaiz JLV, Losa M del RG, González EML. Hiperplasia epitelial focal (multifocal)/Enfermedad de Heck. *Rev Mex Odontol Clínica* 2008;2:18–9.
- Morrow DJ, Sandhu HS, Daley TD. Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease) With Generalized Lesions of the Gingiva. A Case Report. *J Periodontol* 1993;64:63–5. doi:10.1902/jop.1993.64.1.63.
- Nallanchakrava S, Sreebala N, LNU B, Sindgi F. Laser Excision of Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease): A Rare Case Report. *Int J Clin Pediatr Dent* 2018;11:526–8. doi:10.5005/jp-journals-10005-1569.
- Navarro L, Ordaz K, Lacruz B, Moret Y. Prevalencia de la hiperplasia epitelial focal en pacientes de las étnias Sanema y Yekuana. Estado Bolívar. Venezuela. *Acta Odontol Venez* 2005;44.
- Nelson BL, Schafer DR, Bosy TZ. The typing of the human papillomavirus within an older patient population. *J Dent Res* 2002;Abstract 0.
- Nuovo G, Schwartz Z, Magro C. A comparison of the detection of biomarkers in infections due to low risk versus high-risk human papillomavirus types. *Ann Diagn Pathol* 2019;41:57–61. doi:10.1016/j.anndiagpath.2019.05.010.

Odell EW, Morgan PR. Biopsy pathology of the oral tissues. 1st ed. London: Chapman & Hall Medical; 1998.

Ozden B, Gunduz K, Gunhan O, Ozden FO. A Case Report of Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's disease) with PCR Detection of Human Papillomavirus. *J Maxillofac Oral Surg* 2011;10:357–60. doi:10.1007/s12663-011-0184-2.

Özle M, Küçükkurt S, Dimililer G, Senguven B, Çetiner S. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) treated with using a diode laser. *Aydin Dent J* 2017;3:11–6.

Peixoto RF, De Araújo GM, De Araújo RM, Silvestre VD, De Medeiros AMC. Focal epithelial hyperplasia in a Brazilian family. *Rev Da Fac Odontol - UPF* 2013;18:197–200. doi:10.5335/rfo.v18i2.3395.

Piña AR, Fonseca FP, Pontes FSC, Pontes HAR, Pires FR, Mosqueda-Taylor A, et al. Benign epithelial oral lesions – association with human papillomavirus. *Med Oral Patol Oral Y Cir Bucal* 2019;24:e290–5. doi:10.4317/medoral.22817.

Premoli-De-Percoco G, Cisternas JP, Ramírez JL, Galindo I. Focal epithelial hyperplasia: human-papillomavirus-induced disease with a genetic predisposition in a Venezuelan family. *Hum Genet* 1993;91:386–8. doi:10.1007/BF00217363.

Puriene A, Rimkevicius A, Gaigalas M. Focal epithelial hyperplasia: Case report. *Stomatol Balt Dent Maxillofac J* 2011;13:102–4. doi:10.26440/ihrj/01_06/108.

Ricardo JH, Sanjuán KV, Mesa NF. Hiperplasia epitelial focal. Tratamiento conservador con ácido tricloroacético. *Rev CES Odontol* 2011;24:67–70.

Rodríguez Toro G. Hiperplasia epitelial focal de la boca en Colombia (Enfermedad de Heck). *Biomédica* 1989;9:120. doi:10.7705/biomedica.v9i3-4.1984.

Rosa LM, Gedoz L, Hildebrand LC, Carvalho A, Chevarría MG. Hyperplasia Epitelial Focal: ¿por qué Enfermedad de Heck. *Av Odontoestomatol* 2003;19:239–47. doi:10.4321/s0213-12852003000500005.

Sabeena S, Pallade SR, Kamath N, Mathew M, Arunkumar G. Papilloma of lip associated with human papilloma viruses-32 infection in a child. *Indian J Med Microbiol* 2016;34:97–9.

Saint-Gerons RS, Rojas MT, Salobreña AC, Soria JLA, Vaamonde HF. Hiperplasia epitelial focal. Una rara enfermedad en nuestro medio. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:128–31.

Salazar SS, Fernández H, Orta J. Hiperplasia epitelial focal. *Dermatologia Venez* 2008;46:36–7.

Santos PJB dos. Estudo da prevalência de alterações da mucosa bucal entre os indígenas Waimiri-Atroari. Universidade Federal de Minas Gerais, 2002.

Santos PPDA, Vasconcelos MG, Pereira KMA, De Souza LB, Freitas RDA, Costa ADLL, et

- al. Hiperplasia epitelial focal (doença de Heck) em descendente de índios brasileiros: Relato de caso. *J Bras Patol E Med Lab* 2007;43:431–4. doi:10.1590/S1676-24442007000600007.
- Sawyer DR, Arole G, Mosadomi A. Focal epithelial hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;56:185–9.
- Schwartz Z, Magro C, Nuovo G. The molecular-based differentiation of Heck's disease from its mimics including oral condyloma and white sponge nevus. *Ann Diagn Pathol* 2019;43:151402. doi:10.1016/j.anndiagpath.2019.151402.
- Shamloo N, Mortazavi H, Taghavi N, Baharvand M. Multifocal epithelial hyperplasia: a forgotten condition in the elderly. *Gen Dent* 2016;64:72–4.
- Soares G, Miyasaki M, Mazini R, Miyahara G, Furuse C, Delbem A. Hiperplasia Epitelial Focal em indígenas Yanomamis: relato de 9 casos clínicos. *Rev Odontol Da UNESP* 2014;43:342.
- Souza TRB de, Gonçalves AJ. Papilomavírus humano e a detecção do DNA viral no carcinoma espinocelular da cavidade oral. vol. 38. Sociedade brasileira de cirurgia da cabeça e pescoço; 2009.
- Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci* 2018;126:49–66. doi:10.1111/eos.12538.
- Tancredi ARC. Estudo clínico, epidemiológico, histológico de papilomas de mucosa oral e sua relação com Papilomavírus humano (HPV) através das técnicas de hibridização in situ. Universidade de São Paulo, 2007.
- Tehranchinia Z, Mozafari N, Barikbin B, Nadji SA. Multifocal epithelial hyperplasia: Report of 3 cases. *Dermatol Online J* 2014;20.
- Tenore G, Palaia G, Vecchio A Del, Galanakis A, Romeo U. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease). *Annali Di Stomatol* 2013;43.
- Terezhalmay G, Riley C, Moore W. Clinical images: focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) – histopathologic examination and DNA hybridization tests are essential for diagnosis. *Quintessence Int* 2001;32:664–5.
- Wheat C, Bickley R, Cohen B. Pediatric Dermatology Photoquiz: Multiple Papules on the Mucosal Surfaces of a 17-Year-Old Boy. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease). *Pediatr Dermatol* 2016;33:91–2.
- Zavala-Garcia A, Briceño-Mena R, Romero-Beltran L, Kelly GAF, Ceron-Espinosa J, Gonzalez- Losa MR. Focal Epithelial Hyperplasia Prevalence in an Endemic Population, Molecular Association of HPV-13 to Asymptomatic Patients and Comparison Between Three Elementary Schools of Different Income Levels. *J Immunobiol* 2017;2:1–5. doi:10.4172/2476-1966.1000133.

HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL (DOENÇA DE HECK) ACOMETENDO ETNIAS INDÍGENAS: REVISÃO DE LITERATURA

RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE

12%	11%	7%	1%
ÍNDICE DE SEMELHANÇA	FONTES DA INTERNET	PUBLICAÇÕES	DOCUMENTOS DOS ALUNOS

FONTES PRIMÁRIAS

1	www.scielo.br Fonte da Internet	4%
2	www.ies.ufpb.br Fonte da Internet	1%
3	www.cpqrr.fiocruz.br Fonte da Internet	1%
4	soac.imes.edu.br Fonte da Internet	1%
5	docplayer.com.br Fonte da Internet	1%
6	www.redalyc.org Fonte da Internet	1%
7	www.revistargo.com.br Fonte da Internet	1%
8	www.teses.usp.br Fonte da Internet	1%

9	lume.ufrgs.br Fonte da Internet	<1 %
10	www.maestrosaude.com.br Fonte da Internet	<1 %
11	www.caririemacao.com Fonte da Internet	<1 %
12	www.sbp.com.br Fonte da Internet	<1 %
13	<p>Corrãa, Christine Miranda, Nara Chartuni Pereira Teixeira, Angela Cristina Labanca de Araãjo, Nara de Oliveira Carvalho, Dora Mendez Del Castillo, Rachel Rezende Campos, Isaura Vargas Oliveira, Antonio Rafael Alves, Ana Flãjvia de Moura Franãsa, and Vict. "Prevalence and multiplicity of HPV in HIV women in Minas Gerais, Brazil", Revista da Associaão Mãdica Brasileira, 2011.</p> Publicaçã	<1 %
14	www.odermatol.com Fonte da Internet	<1 %
15	repositorio.unb.br Fonte da Internet	<1 %
16	<p>Vitor Baltazar Nogueira, Miguel Viana Pereira Filho, Mauro Cesar Mattos e Dinato, Márcio De Faria Freitas et al. "Treatment of hallux rigidus</p>	<1 %

with percutaneous arthrodesis", Scientific
Journal of the Foot & Ankle, 2018

Publicação

17 Submitted to Universidade de Sao Paulo $<1\%$
Documento do Aluno

18 Lamers, Fernando(Melo, Nilce Santos de).
"Correlação entre o índice de dependência de
nicotina e lesões de mucosa oral nos índios
Guarani Kaiowá/Nandeva", RIUnB, 2010.
Publicação

19 Cíntia Tereza Lima Ferraro, Nathalie Henriques
Silva Canedo, Silvia Paula de Oliveira, Maria da
Glória da Costa Carvalho et al. "Infecção oral
pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas
associadas", Jornal Brasileiro de Patologia e
Medicina Laboratorial, 2011
Publicação

Excluir citações

Desligado

Excluir correspondências

Desligado

Excluir bibliografia

Desligado