

Frequência de Aparecimento de Papilomavírus Humano (HPV) na Mucosa Oral de Homens com HPV Anogenital Confirmado por Biologia Molecular

Frequency of Appearance of Human Papillomavirus (HPV) in Oral Mucosa of Men with Anogenital HPV by a Molecular Technique

*Sandra Doria Xavier**, *Ivo Bussoloti Filho***, *Júlio Máximo de Carvalho****,
*Valéria Maria de Souza Framil*****, *Therezita Maria Peixoto Patury Galvão Castro******.

* Pós graduanda em Otorrinolaringologia (Mestranda do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo).

** Doutor em Medicina pela UNIFESP (Professor Adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo).

*** Doutor em Medicina pela Santa Casa de São Paulo (Professor Assistente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo).

**** Doutora em Medicina pela Santa Casa de São Paulo (Médica Segundo Assistente da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo).

***** Mestre em Medicina pela Santa Casa de São Paulo (Doutoranda em Otorrinolaringologia na Santa Casa de São Paulo).

Instituição: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer- filial São Paulo.

Endereço para correspondência: Sandra Doria Xavier – Rua Nazaré Paulista, 163, ap 94B – Vila Madalena São Paulo / SP – CEP 05448000 – Telefone: (11) 3666-6808 – Fax: (11) 5082-2255 / 5082-2263 – E-mail: ssandoria@yahoo.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da R@IO em 20/10/2006 e aprovado em 21/2/2007 11:04:05

RESUMO

Introdução:

No trato anogenital, o papilomavírus humano (HPV) é o agente etiológico dos condilomas acuminados, que são os tumores genitais benignos mais comuns em ambos os sexos. Atualmente, não há dúvida que essas lesões são transmitidas pelo contato sexual e, reconhecidamente, é a doença sexualmente transmissível mais freqüente atualmente. Na cavidade oral, o HPV é agente etiológico de lesões benignas como o papiloma de células escamosas, hiperplasia epitelial focal, condiloma acuminado e a verruga vulgaris. Em levantamento da literatura, a prevalência de HPV oral na mucosa de pacientes com HPV anogenital é muito próxima da observada em pacientes sem esta infecção anogenital, podendo sugerir que a presença deste vírus na região anogenital não predispõe à infecção de outros sítios em um mesmo indivíduo.

Objetivo:

O objetivo do trabalho é determinar a freqüência de aparecimento de HPV na cavidade oral de homens com HPV anogenital. Este é um estudo piloto, onde foram selecionados 10 pacientes com HPV anogenital confirmado por biologia molecular, nos quais foi realizado exame da cavidade oral por raspado (na ausência de lesão oral) ou por biópsia (com lesão oral).

Resultados:

Nenhum paciente apresentou lesão na cavidade oral e também nenhuma amostra de cavidade oral foi positiva para HPV.

Conclusão:

Deste modo, acreditamos que a existência de infecção anogenital por HPV não parece ser fator predisponente para infecção oral por HPV. Esta constatação é de fundamental importância para os pacientes com HPV anogenital, que têm extrema preocupação em relação à transmissibilidade do vírus para outros locais de seu corpo.

Palavras-chave:

Papilomavirus humano, cavidade oral, genitália masculina.

SUMMARY

Introduction:

Human papillomavirus (HPV) is the aetiological factor of condyloma acuminatum which are the most common benign genital tumors in both sex. Currently, there is no doubt about the sexual transmission of this virus and it is recognized as the most frequent sexual transmitted disease nowadays. At the oral cavity, HPV can lead to benign lesions such as squamous cell papilloma, focal epithelial hyperplasia, condyloma acuminatum and verruca vulgaris. Based on the literature, the HPV prevalence at normal oral mucosa in patients with anogenital HPV infection is similar to the ones who have not anogenital HPV infection, what can suggest that this virus in the anogenital tract may not predispose others sites to be infected too.

Objective:

The aim of this research is to determine oral HPV prevalence in male patients with anogenital HPV. This is a preliminary study, in which we studied 10 patients with anogenital HPV, confirmed by molecular biology. In all patients we performed an oral clinical investigation by scraping - in patients without oral lesions and biopsy - in patients with oral lesions.

Results:

No patients had oral lesions nor HPV on their oral samples.

Conclusion:

So, from this pilot project, the virus at the anogenital tract seems not to predispose the oral cavity to be infected too. This conclusion is extremely important to patients with anogenital HPV infections since they are scared about the virus transmission to other sites of their bodies.

Key words:

Papillomavirus human, oral cavity, genitalia male.

INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) pertence ao gênero *Papillomavirus* da família Papovaviridae (1), formado por DNA circular, de fita dupla, não-envelopado, com aproximadamente 7200 a 8000 pares de bases. Pode levar a uma variedade de lesões benignas, pré-malignas e malignas em mucosas e superfícies cutâneas (2).

Os HPVs são classificados de acordo com seus ácidos nucléicos, ou seja, seu genótipo, em diferentes tipos (3). Há aproximadamente 100 tipos de HPV já identificados (4) e, quanto ao potencial de malignidade, classificam-se em tipos de baixo (tipos 6, 11, 13, 32, 34, 40, 42, 44, 53, 54, 55 e 63) e alto risco de malignidade (tipos 16, 18, 31, 33 e 35) (5). Em alguns casos, tipos específicos de HPV são associados a determinadas entidades clínicas, a saber: os tipos 6 e 11 são os principais tipos envolvidos nos papilomas laríngeos e na maioria dos condilomas do trato genital (6) enquanto os tipos 16, 18, 31 e 35 são detectados na maioria dos carcinomas de colo (7).

A infecção persistente pelo HPV é considerada como a mais importante causa de câncer de colo de útero, e o HPV chega a ser encontrado em mais de 98% deste tipo de câncer (8), sendo que também tem sido implicada sua participação no desenvolvimento de outras neoplasias genitais como de vagina, vulva, pênis, ânus e cavidade oral (9). Acredita-se que o HPV esteja envolvido em 10 a 15% das neoplasias do corpo humano (4).

O contato sexual é o principal modo de transmissão do HPV (10), mas há outras vias como a materno-fetal (11), auto-inoculação a partir de lesões cutâneas (12) ou genitais (13) e abuso sexual orogenital (14).

Nem sempre as infecções pelo HPV são visíveis macroscopicamente. Assim, a infecção pelo HPV pode ser classificada em: (a) latente, a qual só pode ser diagnosticada por métodos de biologia molecular; (b) subclínica, na qual não há sintomas clínicos, mas há alterações sutis que podem ser detectadas por métodos diagnósticos como peniscopia, colpocitologia, colposcopia e/ou biópsia (c) clínica, na qual há lesões evidentes ao exame clínico. Não se sabe, do ponto de vista molecular, como uma infecção por HPV permanece latente e outra, por outro lado, desenvolve lesão macroscópica decorrente de intensa replicação viral (4).

A maioria das infecções pelo HPV são assintomáticas - latentes e subclínicas, sendo muito pequena a proporção de infecções - 1 a 2% - que levam a lesões aparentes. Assim como algumas outras infecções virais, as infecções latentes podem ser decorrentes de: (a) exposição ao vírus sem

resultar em infecção; (b) exposição ao vírus com penetração do vírus na célula hospedeira mas sem replicação viral ou sem a maturação completa do vírus (4).

No trato anogenital, o HPV é o agente etiológico das verrugas genitais ou também denominadas condilomas acuminados, que são os tumores genitais benignos mais comuns em ambos os sexos (15). Atualmente, não há dúvida que essas lesões são transmitidas pelo contato sexual, e reconhecidamente é a doença sexualmente transmissível mais frequente (16).

Dos quase 100 tipos de HPV já identificados, 24 deles já foram encontrados nas lesões orais (tipos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 58, 59, 69, 72 e 73) (17). Na cavidade oral, o HPV é agente etiológico de lesões benignas como o papiloma de células escamosas, hiperplasia epitelial focal, CA e a verruga *vulgaris* (7).

A prevalência de HPV oral em mucosa macroscopicamente normal é muito variável na literatura: varia de 0 (18) a 81,1% (17), com média de 10% (19).

Tendo em vista a importância do HPV como doença sexualmente transmissível, sua alta prevalência na população (16) e seu forte envolvimento como agente do câncer de colo de útero (8,19), torna-se fundamental pesquisar outras regiões mucosas, além da região anogenital, que possam alojar o HPV, como a cavidade oral.

O crescente número de infecção anogenital por HPV e seu alto potencial oncogênico nos fazem refletir que outros possíveis sítios de infecção, pouco investigados de maneira rotineira e preventiva, como a cavidade oral, possam ser focos de recontaminação ou até mesmo locais de desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas.

Nas últimas décadas, vários autores (13,20-28) focaram sua atenção na infecção por HPV em outros sítios anatômicos em paralelo com a infecção anogenital, com intuito de esclarecer se a infecção anogenital por este vírus poderia ser fator predisponente para infecção de outros locais, como a cavidade oral.

KELLOKOSKI et al (20), em 1990, realizaram estudo prospectivo com 334 mulheres com infecção genital por HPV com objetivo de verificar a frequência de aparecimento de HPV oral nessas pacientes. A cavidade oral foi examinada à vista desarmada e foi realizado raspado de mucosa de vestibulo da boca bilateralmente em 317 pacientes e, em 255 delas, foram também realizadas biópsias para estudo citológico e histológico. Foram encontradas lesões orais em 127 das 334 pacientes (38%), sendo que verruga vulgar só foi vista em três pacientes (0,9%) e nos demais foram

encontradas outras lesões como hiperplasia fibrosa e papilar, infecção por cândida, língua fissurada e leucoplasia. Coilocitose foi encontrada em 0,9% das amostras coletadas por raspado e em 9,4% das amostras coletadas por biópsia.

KELLOKOSKI et al (21), em 1992, realizaram estudo em 262 mulheres com HPV genital no qual pesquisaram HPV por raspado, à vista desarmada, na mucosa do vestíbulo da boca utilizando DB. Foi encontrado DNA de HPV em 3,8% das amostras. Houve concordância dos tipos de HPV genital e oral em 30% dos casos e o tipo de HPV mais freqüentemente encontrado na cavidade oral e genital foi o tipo 6.

KELLOKOSKI et al (22), no mesmo ano, realizaram biópsia oral à vista desarmada em 272 mulheres com HPV genital, sendo todas elas submetidas a estudo por SB e 85 delas por PCR. Foi encontrado DNA de HPV em 15,4% e 29,4% das biópsias por SB e PCR respectivamente. Houve concordância dos tipos de HPV genital e oral em apenas 8% dos casos e os tipos de HPV mais freqüentemente encontrados na cavidade oral foram tipos 6 e 11 enquanto na região genital foi o tipo 16.

VAN DOORNUM et al (23), em 1992, realizaram estudo com 65 homens e 111 mulheres nos quais foi realizada pesquisa de HPV nas regiões anogenital e oral. A pesquisa do HPV na cavidade oral foi feita por raspado à vista desarmada e o material analisado pela técnica de PCR. Em 24 homens e em 32 mulheres foram encontrados HPV na região anogenital, porém em nenhum deles foi encontrado HPV oral. Não há relato da freqüência de aparecimento de lesões na cavidade oral.

PANICI et al (24), em 1992, pesquisaram HPV na cavidade oral em 66 mulheres e 35 homens com HPV genital. O exame da cavidade oral foi realizado com auxílio do colposcópico e foi utilizado ácido acético como marcador de possíveis lesões orais por HPV, seguido de biópsia das mesmas. Por critérios histológicos, foi diagnosticado condiloma acuminado em 49 dos 101 casos (48%) e em 20 pacientes foi também realizada HIS das amostras da cavidade oral e o DNA do HPV foi encontrado em 45% dos casos. Em somente oito pacientes havia lesão oral à vista desarmada, sendo que em todos eles foi confirmado condiloma acuminado por critérios histológicos. Com o uso do colposcópico foram observadas lesões suspeitas em 83 pacientes e, por critérios histológicos, foi confirmado condiloma em 46% dos casos.

GIRALDO et al (25), em 1996, pesquisaram HPV por estudo citológico na mucosa oral de 51 mulheres com HPV genital por raspado da cavidade oral à vista desarmada. Foi considerada evidência citológica conclusiva da infecção pelo HPV a coilocitose, a qual esteve presente em 6% das

amostras da cavidade oral analisadas. Não há relato da freqüência de aparecimento de lesões na cavidade oral.

SARRUF e DIAS (26), em 1997, realizaram estudo prospectivo no qual foram examinados 54 pacientes, 13 mulheres e 41 homens com infecção genital por HPV. Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico à vista desarmada seguida de enxágüe bucal com ácido acético a 2% na tentativa de identificar a presença de áreas acetobranças. A coleta de material para estudo citológico e histológico da cavidade oral foi realizada nas áreas acetobranças ou, na ausência dessas, na região da mucosa do vestíbulo da boca bilateralmente. Somente pacientes com lesão oral foram submetidos à sua exérese e o material submetido à técnica de HIS para identificação do DNA do HPV. O exame da cavidade oral foi normal em 45 pacientes e áreas acetobranças foram encontradas em nove pacientes. A avaliação citológica e histológica identificou coilocitose em sete pacientes, correspondendo a 13% dos casos. Lesões orais só foram encontradas em dois pacientes e o estudo por HIS identificou DNA do HPV em um caso somente.

BADARACCO et al (27), em 1998, encontraram HPV oral em cinco de dez mulheres com diagnóstico de HPV genital por PCR e em três delas havia lesão oral. Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico da cavidade oral à vista desarmada e com colposcópico, sendo que o material foi coletado com raspado da face dorsal e ventral da língua ou de lesão previamente identificada. Houve concordância entre os tipos de HPV em três pacientes e, tanto na região genital como oral, o tipo de HPV mais encontrado foi o tipo 16.

CAÑADAS et al (28), em 2004, pesquisaram HPV nas regiões anogenital e oral de 166 mulheres por raspado e PCR. Foi encontrada concomitância da infecção anogenital e oral pelo HPV em 12,7% dos casos, sendo que o HPV 16 e 6 foram os tipos mais freqüentes na região anogenital e oral respectivamente. Não há relato da freqüência de aparecimento de lesões na cavidade oral.

SMITH et al (13), em 2004, realizaram estudo com 165 mulheres gestantes com diagnóstico de HPV genital com o objetivo de pesquisar HPV na cavidade oral por PCR. A cavidade oral foi examinada à vista desarmada e o material coletado com bochecho com solução salina por 30 segundos. Em 14 pacientes (8,5%) foi encontrado HPV na cavidade oral, sendo o HPV 16 o tipo mais freqüente tanto na cavidade oral como na região genital. Em nenhum paciente o tipo de HPV foi concordante nos dois sítios estudados e não há relato da freqüência de aparecimento de lesões na cavidade oral.

Tendo em vista a extrema variabilidade de resultados

nos trabalhos encontrados na literatura sobre a prevalência de HPV oral em pacientes com HPV anogenital, torna-se necessário maior investigação científica sobre este assunto.

O objetivo do presente trabalho é determinar a frequência de aparecimento de HPV na cavidade oral de homens com HPV anogenital confirmado por biologia molecular.

MATERIAL E MÉTODO

O projeto de pesquisa, incluindo o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1), foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (Número do protocolo de aprovação: 079/05).

Foram considerados critérios de inclusão:

- A) Sexo masculino;
- B) Idade entre 15 e 60 anos;
- C) Presença de uma ou mais lesões na região anogenital - corpo ou glândula do pênis, escroto, região inguinal, intrauretral ou perianal/ anal - clínica(s) ou subclínica(s).

Foram considerados critérios de exclusão:

- A) Pacientes com glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL;
- B) Pacientes com doença no sistema linfoproliferativo como leucemia e linfoma, identificada pela história clínica e/ou hemograma completo;
- C) Pacientes com sorologia positiva para HIV;
- D) Pacientes em uso de droga imunossupressora como corticóides, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus entre outros;

Anexo I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Eu, Sandra Doria Xavier, portadora do CIC ..., RG ..., residente na cidade de São Paulo - SP, cujo telefone de contato é (11) ..., vou desenvolver uma pesquisa cujo título é "Frequência de aparecimento de papilomavírus humano (HPV) na mucosa oral de homens com HPV anogenital confirmado por biologia molecular".

O objetivo deste estudo é saber quantas pessoas que já têm lesão pelo vírus do HPV na região anogenital - pênis, escroto, região inguinal e ânus - possuem este mesmo vírus na cavidade oral, com ou sem lesão visível a olho nu, para que possamos entender se, uma pessoa com uma região infectada no corpo, outras regiões como a boca podem estar albergando o vírus e, assim, sendo fonte de persistência da doença ou reinfecção.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária e constará de um exame com luz comum da sua boca, no qual procurarei por alguma lesão nesta região. Caso seja encontrada alguma lesão, a mesma será fotografada e removida sob anestesia local - lidocaína 2% - e, se necessário, são dados pontos com fio que não é necessário sua remoção posterior. É um procedimento simples, de poucos minutos, sem necessidade de internação. Caso não seja encontrada nenhuma lesão, será colhido um raspado com espátula de madeira da sua boca, sem necessitar de anestesia porque é totalmente indolor, para coleta de material para a mesma análise. Este procedimento não ocasionará nenhuma influência no seu tratamento do HPV genital.

Sua participação não trará qualquer benefício direto, mas proporcionará um melhor conhecimento a respeito da infecção pelo HPV nas diferentes regiões de mucosa do nosso corpo. Não existe outra forma de obter dados com relação ao procedimento em questão e que possa ser mais vantajoso.

Informo que o Sr(a) tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - SP.

Também é garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo.

Garanto que as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum dos participantes.

O Sr(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas e caso seja solicitado, darei todas as informações que solicitar.

Não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Eu me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão veiculados através de artigos científicos, em revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos, sem nunca tornar possível sua identificação.

Abaixo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

Acredito ter sido suficiente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o trabalho "Frequência de aparecimento de papilomavírus humano (HPV) na mucosa oral de homens com HPV anogenital confirmado por biologia molecular". Eu discuti com a médica Dra. Sandra Doria Xavier sobre minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Data:

Assinatura do paciente ou responsável legal

Assinatura do pesquisador

E) Pacientes que, apesar do exame histológico compatível com condiloma acuminado, o resultado por biologia molecular da lesão anogenital foi negativo para HPV.

Para que o trabalho pudesse ser realizado, cada paciente foi previamente informado, verbalmente, sobre os exames clínicos e laboratoriais a serem realizados. Complementando, o termo de consentimento livre e esclarecido era então entregue e assinado, em caso de acordo, pelo paciente e pelo autor.

Foram recrutados, inicialmente, 10 pacientes do Ambulatório de Dermatologia - Doenças Sexualmente Transmissíveis da Santa Casa de São Paulo.

As lesões clínicas e subclínicas pelo HPV na região anogenital foram submetidas a biópsia excisional sob anestesia local com lidocaína 2%. As verrugas foram consideradas as lesões clínicas pelo HPV na região anogenital.

Quando não existiam lesões macroscópicas, ou seja, lesão clínica anogenital, foi utilizado o colposcópico para a realização da genitoscopia, a qual compreendia a peniscopia e a uretoscopia. A genitoscopia foi empregada com o intuito de procurar lesões acetobranças na região anogenital, correspondendo a lesões subclínicas pelo HPV.

O material coletado das lesões anogenitais foi dividido em dois fragmentos. Um deles foi colocado em tubo de Ependorf seco, o qual ficou armazenado em freezer -20°C até o encaminhamento ao Instituto Ludwig, para estudo por biologia molecular. A outra parte do material foi colocado em tubo contendo formol 10% e encaminhado para o Departamento de Patologia da Santa Casa de São Paulo, para estudo histológico.

No mesmo dia em que os pacientes foram submetidos à biópsia excisional de sua lesão anogenital, sua cavidade oral foi examinada à vista desarmada, com o auxílio de luz artificial proveniente de fotóforo. Não foi utilizado colposcópico ou aplicação de ácido acético durante o exame da cavidade oral.

Uma vez identificada uma lesão oral, foi realizada biópsia excisional da mesma sob anestesia local com lidocaína 2%. O material obtido foi dividido em dois fragmentos. Um deles foi colocado em tubo de Ependorf seco, o qual ficou armazenado em freezer -20°C até o encaminhamento ao Instituto Ludwig, para estudo por biologia molecular. A outra parte do material foi colocado em tubo contendo formol 10% e encaminhado para o Departamento de Patologia da Santa Casa de São Paulo, para estudo histológico.

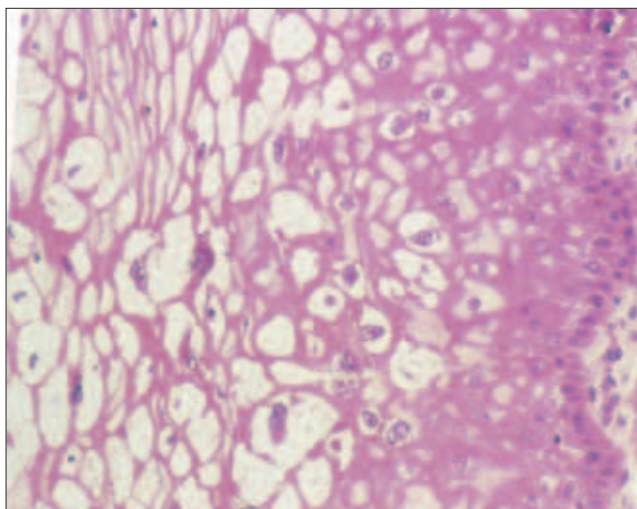


Figura 1 - Histologia do condiloma - O efeito citopático viral do HPV, a coilocitose, pode ser observada neste corte histológico de lesão condilomatosa nas camadas mais superficiais do epitélio. São células circundadas por halo claro, núcleos picnóticos e muitas vezes de volume aumentado e na periferia da célula lesada.

Quando não encontrada nenhuma lesão na cavidade oral, a coleta de material foi feita por raspado com escova estéril (Kit para coleta de colpocitologia oncótica da *Libbs*[®]) da mucosa do vestíbulo da boca bilateralmente, superfície dorsal e ventral de língua, palato duro e palato mole. A escova era então mergulhada em um tubo de Ependorf com PBS (solução salina tamponada com fosfato) e o material foi congelado em freezer -20°C até o encaminhamento para o Instituto Ludwig, para estudo por biologia molecular.

O material coletado por biópsia foi colocado em tubos com formol 10%, processado com inclusão em parafina, submetido a secções em micrótomo rotativo, obtendo-se cortes com quatro micrômetros de espessura. Os cortes foram corados com hematoxilina e eosina e submetidos a exame histológico (Figura 1).

Uma vez encaminhadas as amostras para o Instituto Ludwig, a análise dos materiais por biologia molecular foi realizada, a qual compreendia o PCR e a HR.

Para amplificação do DNA do HPV, foi utilizado o PCR com o *primer* consenso MY09/11 e para a tipagem dos diferentes tipos de HPV foi utilizada a HR "*Line Blot*" (LB) - Kit da Roche[®] - *Roche Linear Array*.

Para todos os pacientes foi aplicado um questionário, como pode ser no Anexo 2.

Foi calculado intervalo de confiança (IC) de 95% para todas as estimativas produzidas no estudo.

Anexo 2. Questionário.

NOME: _____	Registro: _____	
Data: _____	Sexo: _____	
Idade: _____	Raça: _____	
Vícios: Cigarro: _____	Bebida alcoólica: _____	Uso de drogas: _____
Medicação em uso: _____		
Queixa oral atual: _____		
Lesão anogenital pregressa ou atual por HPV: _____		
Lesão oral pregressa por HPV: _____		
Frequência das atividades sexuais: _____		
Sexo oral: _____	Sexo anal: _____	Número de parceira(o) atualmente: _____
Parceira(o) atual com lesão anogenital ou oral por HPV: _____		
Parceira(o) anterior com lesão anogenital ou oral por HPV: _____		
Uso de preservativo: _____		

Foram realizados testes de sensibilidade e especificidade para verificar a validade do achado de coilocitose no diagnóstico de HPV, utilizando como padrão ouro o exame por biologia molecular.

RESULTADOS

Os resultados de todos os pacientes entrevistados pode ser visto nas Tabelas 1 e 2.

Todos os pacientes apresentavam verruga genital no exame físico, sendo que em 7 pacientes a lesão situava-se no corpo do pênis, em 2 na região anal e em 1 na glândula do pênis.

O estudo histológico das amostras anogenitais evidenciou achados sugestivos de condiloma acuminado em todos os 10 pacientes, confirmado por biologia molecular.

O HPV 6 foi tipo mais frequentemente encontrado na região anogenital, aparecendo em 5 pacientes. O segundo mais freqüente foi o HPV 11, encontrado em 4 pacientes. Outros tipos de HPV encontrados foram: HPV 73, 16, 18, 42 e 52.

Em relação à cavidade oral, todos os pacientes apresentaram exame macroscópico normal da cavidade oral. O raspado da cavidade oral para estudo por biologia molecular para HPV foi negativo para todos estes pacientes.

A média de idade foi de 31,4 anos, variando de 21 a 50 anos, com desvio-padrão de 10,1.

Em relação à raça, 4 eram mulatos, 5 eram brancos e 1 era negro.

Quanto a vícios, 2 eram tabagistas, 1 era etilista e nenhum era drogadito.

Em relação aos parceiros sexuais, 8 relataram ser heterossexuais monogâmicos, 1 heterossexual poligâmico e 1 homossexual monogâmico.

Quanto à freqüência de atividade sexual, a média foi de 3,7 vezes na semana, com desvio padrão de 2,6.

Quando questionados a respeito de seu(s) parceiro(s) atual(is), todos negaram lesão oral atual ou pregressa, 8 negaram HPV genital no momento e todos negaram HPV pregresso. Quando questionados a respeito de seu(s) parceiro(s) pregresso(s), 5 negaram lesão genital e/ou oral, 3 não sabiam a respeito e 2 relataram lesões genitais em parceiros anteriores, 1 deles sabidamente HPV.

Sete pacientes relataram que praticam sexo oral e 4 relataram prática de sexo anal.

Quanto ao uso de preservativo, 4 responderam “às vezes”, 4 responderam “nunca” e 2 responderam “sempre”.

Quanto a antecedente pessoal de lesão genital por alguma doença sexualmente transmissível, 3 afirmaram já terem tido HPV genital.

Nenhum paciente, nem mesmo aqueles com lesão oral vista macroscopicamente, referiram nenhuma queixa oral atual ou pregressa.

DISCUSSÃO

Os tipos de HPV mais encontrados na região

Tabela 1. Resultado individualizado dos 10 pacientes estudados.

Nº do Paciente	Queixa oral atual/ progressa	Diabetes	Hipertensão	Tabagismo	Etilismo	Drogas	Aspecto macroscópico lesão genital	Local lesão genital	AP lesão genital	PCR lesão genital	Exame cavidade oral	AP lesão oral	PCR cavidade oral
1	N	N	N	N	N	N	V	CP	CA	42,52	N	-	N
2	N	N	N	N	N	N	V	A	CA	6	N	-	N
3	N	N	N	N	N	N	V	GP	CA	6,16,18	N	-	N
4	N	N	S	S	N	N	V	A	CA	6	N	-	N
5	N	N	N	N	N	N	V	CP	CA	6	N	-	N
6	N	N	N	N	N	N	V	CP	CA	11,73	N	-	N
7	N	N	N	N	N	N	V	CP	CA	11	N	-	N
8	N	N	N	N	N	N	V	CP	CA	11	N	-	N
9	N	N	N	S	S	N	V	CP	CA	6	N	-	N
10	N	N	N	N	N	N	V	CP	CA	11	N	-	N

Tabela 2. Resultado individualizado dos 10 pacientes estudados.

Nº do Paciente	Idade	Raça	Frequência Atividade Sexual	Número de Parceiros	Lesão oral atual/ progressa (parceiro atual)	Lesão genital progressa (parceiro atual)	Lesão genital atual (parceiro atual)	Lesão genital /oral (parceiros anteriores)	Sexo oral	Sexo anal	Uso de preservativo	DST genital progressa
1	22	B	4	MONO/HETERO	N	N	N	?	S	N	AV	N
2	23	M	3	MONO/HETERO	N	N	N	?	S	S	N	N
3	21	B	7	MONO/HETERO	N	N	N	N	N	N	AV	N
4	38	N	0	MONO/HETERO	N	N	N	N	N	N	N	N
5	36	M	2	MONO/HETERO	N	N	N	N	S	N	AV	N
6	50	B	4	MONO/HETERO	N	N	N	S(G)	S	S	SP	HPV
7	43	M	2	MONO/HETERO	N	N	N	?	N	N	SP	HPV
8	22	M	7	POLI/HETERO	N	N	S (HPV)	N	S	S	AV	HPV
9	32	B	1	MONO/HETERO	N	N	N	S(G)HPV	S	N	N	N
10	27	B	7	MONO/HOMO	N	N	S (HPV)	N	S	S	N	N

Legenda: A= anal; AV= às vezes; B= branco; CA= condiloma acuminado; CP= corpo do pênis; G= genital; GP= glândula do pênis; HETERO= heterossexual; HOMO= homossexual; N= negativo/ não; MONO= monogâmicos; M= mulato; N= negro; POLI= poligâmicos; S= sim; SP= sempre; V= verruga.

anogenital dos pacientes com lesão clínica foram os tipos 6 (66,7%) e 11 (23,3%), que são os de baixo-risco ou “benignos” (10). Estes achados são condizentes com a literatura, que relata que são esses dois tipos os mais freqüentes em condilomas anogenitais (4). Syrjänen e Syrjänen (2000) (4) acreditam que o melhor método de detecção do HPV seja a associação do PCR com algum outro método de hibridização para diminuir resultados falsos-positivos, como foi feito no presente estudo (PCR seguido de Hibridização reversa).

Segundo alguns autores (12,13), a auto-inoculação pode ser um meio de transmissão do HPV, ou seja, a partir de infecções na pele ou na região anogenital pode ocorrer infecção na cavidade oral. No entanto, há discussão na literatura à respeito da importância destes modos de propagação da infecção pelo HPV para a cavidade oral (13).

Na última década, vários autores focaram sua atenção na infecção por HPV em outros sítios anatômicos em paralelo com a infecção anogenital, com intuito de esclarecer se a infecção genital por este vírus poderia ser fator predisponente para infecção de outros locais, como a cavidade oral. De 1985 a 2004, foram encontrados poucos trabalhos na literatura a respeito da relação HPV anogenital e sua concomitância na cavidade oral (13,20-28). Dentre estes trabalhos, não há homogeneidade na técnica utilizada para detecção do HPV - citologia (20,24-26), dot blot (22) e PCR (13,21,23,27,28) e também no tipo de coleta do material genital e oral - raspado (22,23,25-28), bochecho (13) e biópsia (20,21,24), o que dificulta a comparação dos resultados obtidos. No presente estudo, utilizamos o estudo por biologia molecular com PCR e hibridização reversa e não encontramos nenhum paciente com HPV oral. Estudos que também utilizaram PCR como método de detecção do HPV, com (22) ou sem (13,23,27,28) outro método de

hibridização associado, apresentaram frequência de aparecimento de HPV oral variando de 0 a 50%. Assim, o valor encontrado neste estudo (0%) não se distancia de alguns dos valores já observados na literatura, porém como estes últimos mostram uma grande variação, torna-se muito complexa a análise comparativa com os resultados deste estudo.

Deste modo, acredita-se que a existência de infecção anogenital por HPV não parece ser fator predisponente para infecção oral por HPV, o que é condizente com o presente estudo, no qual não houve nenhuma amostra de cavidade oral positiva para HPV.

Do ponto de vista prático, esta constatação é de fundamental importância para os pacientes com HPV genital, que têm extrema preocupação em relação à transmissibilidade do vírus para seu(s) parceiro(s) e também para outros locais de seu corpo.

Como se trata de um estudo piloto, é necessário maior embasamento clínico e científico para o estabelecimento da relação HPV genital e oral e suas implicações na clínica diária do profissional urologista, ginecologista, proctologista e otorrinolaringologista. Há necessidade de aumentar o número de pacientes pesquisados, para confirmar os resultados obtidos neste estudo.

CONCLUSÃO

A frequência de aparecimento de HPV oral em pacientes com HPV anogenital foi 0% neste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matthews REF. Classification and nomenclature of viruses. *Intervirology* 1982, 17:1-199.
2. Scully C, Prime SS, Maitland NJ. Papillomaviruses: their possible role in oral disease. *Oral Surg* 1985, 60:166.
3. Coggin JR, Zur Hausen H. Workshop on papillomavirus and cancer. *Cancer Res* 1979, 39:545-6.
4. Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Papillomavirus infections in human pathology. England: John Wiley & Sons Ltd; 2000.
5. De Villers EM. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol* 1989, 63:4898-903.
6. Reid R, Greenberg M, Jenson AB, Husain M, Willett J, Daoud Y et al. Sexually transmitted papillomavirus

infections: the anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 156:212-22.

7. Garlick JA, Taichman IB. Human papillomavirus infection of the oral mucosa. *Am. J. Dermatopathol* 1991, 13: 386-95.
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999, 189:12-9.
9. Ringstrom E, Peters E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kelsey KT. Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2002, 8:3187-92.
10. Zur Hausen, De Villiers EM. Human papillomaviruses. (Review). *Ann Rev Microbiol* 1994, 48:427-47.
11. Sedlacek TV, Lindheim S, Eder C, Hasty L, Woodland M, Ludomirsky A et al. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161:55-9.
12. Cohen BA, Honig P, Androphy E. Anogenital warts in children. Clinical and virologic evaluation for sexual abuse (see comments). *Arch Dermatol* 1990, 126:1575-80.
13. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Wang D, Turek LP, Haugen TH. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12:45-56.
14. Yoshpe NS. Oral and laryngeal papilloma: A pediatric manifestation of sexually transmitted disease? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995, 31:77-83.
15. Gissmann L, Zur Hausen H. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (condiloma acuminata). *Int J Cancer* 1980, 25:605-9.
16. Carvalho JJM. Papilomavírus humano. In: Carvalho JJM. Manual prático do HPV: papilomavírus humano. São Paulo: Instituto Garnet; 2004. p.13-4.
17. Terai M, Takagi M, Matsukura T, Sata T. Oral wart associated with human papillomavirus type 2. *J Oral Pathol Med* 1999, 28(3):137-40.
18. Löning T, Meichsner M, Milde-Langosch K, Hinze H, Ortl I, Hörmann K et al. HPV DNA detection in tumours of the head and neck: a comparative light microscopy and DNA hybridization study. *ORL* 1987, 49:259-69.

19. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001, 91:622-35.
20. Kellokoski JK, Syrjänen SM, Syrjänen KJ, Yliskoski M. Oral mucosal changes in women with genital HPV infection. *J Oral Pathol Med* 1990, 19:142-8.
21. Kellokoski JK, Syrjänen S, Chang F, Yliskoski M, Syrjänen K. Southern blot and PCR in detection of oral human papillomavirus (HPV) infections in women with genital HPV infections. *J Oral Pathol Med* 1992a, 21:459-64.
22. Kellokoski JK, Syrjänen SM, Yliskoski M, Syrjänen KJ. Dot blot hybridization in detection of human papillomavirus (HPV) infections in the oral cavity of women with genital HPV infections. *Oral Microbiol Immunol* 1992b, 7:19-23.
23. Van Doornum GJJ, Hooykaas C, Juffermans LHJ, Van Der Lans SMGA, Van Der Linden MMD, Coutinho RA et al. Prevalence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners. *J Med Virol* 1992, 37:13-21.
24. Panici PB, Scambia G, Perrone L, Battaglia F, Cattani P, Rabitti C et al. Oral condyloma lesions in patients with extensive genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167(2):451-8.
25. Giraldo PC, Simões JA, Ribeiro Filho DA, Tambascia JK, Dias ALV, Pacello PCC. Avaliação citológica da orofaringe de mulheres portadoras do HPV genital. *Rev Bras Ginec Obstet* 1996, 18(3):737-42.
26. Sarruf MBJM, Dias EP. Avaliação citopatológica da cavidade bucal em pacientes portadores de infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV). *J Bras Doenças Sex Trans* 1997, 9(2):4-18.
27. Badaracco G, Venuti A, Lonardo AD, Scambia G, Mozetti S, Panici PB et al. Concurrent HPV infection in oral and genital mucosa. *J Oral Pathol Med* 1998, 27(3):130-4.
28. Cañadas MP, Bosch FX, Junquera ML, Ejarque M, Font R, Ordoñez E et al. Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in Anogenital and oral infections in a high-risk population. *J Clin Microbiol* 2004, 42(3):1330-2.