

ANA MICAELI COSTA FERREIRA

**Uso do colposcópio em cavidade oral (Oroscopia) como método auxiliar
ao diagnóstico das alterações da mucosa oral em 50 pacientes
portadoras de infecção pelo HPV na cérvix uterina**

**Recife/ PE
2003**

ANA MICAELI COSTA FERREIRA

**Uso do colposcópio em cavidade oral (Oroscopia) como método auxiliar
ao diagnóstico das alterações da mucosa oral em 50 pacientes
portadoras de infecção pelo HPV na cérvix uterina**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde-UFPE como requisito para obtenção do título de Mestra em Anatomia Patológica, com área de concentração em Patobiologia.

Orientador: Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima

Co-orientador: Jair Carneiro Leão

**Recife/ PE
2003**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Geraldo José Marques Pereira

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Celso Pinto de Melo

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETORA SUPERINTENDENTE

Profa. Heloísa Mendonça de Moraes

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

CHEFE

Profa. Ana Virgínia de Azevedo Guendler

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA (MESTRADO EM ANATOMIA PATOLÓGICA)

COORDENADOR

Prof. Roberto José Vieira de Mello

VICE-COORDENADOR

Profa. Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima



Universidade Federal de Pernambuco
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MESTRADO EM ANATOMIA PATOLÓGICA

AUTOR: ANA MICAELI COSTA FERREIRA

NOME DA TESE: “Uso do colposcópio em cavidade oral (oroscopia) como método auxiliar ao diagnóstico das alterações da mucosa oral em 50 pacientes portadores de infecção pelo HPV na cervix uterina

ORIENTADOR: MARIA DO CARMO CARVALHO DE ABREU E LIMA

TESE DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM ANATOMIA PATOLÓGICA.

DATA: 16/12/2003

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Roberto José Vieira de Mello

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

Profª. Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho

DEDICATÓRIA

À você **Jair Carneiro Leão**, dedico este trabalho. Pela orientação firme, atenta e esmerada, não só na minha vida acadêmica, mas também pelo exemplo singular de profissionalismo, incentivo e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Aos **meus pais**, por me ter oferecido todas as condições pessoais, materiais, familiares, culturais, afetivas e morais para a realização de mais esta etapa de minha vida;

A **Bruno**, por todo o incentivo, apoio, confiança e dedicação, estendendo-me a mão amiga não só durante a realização deste trabalho, mas durante as inúmeras fases de minha vida;

Aos **meus irmãos, cunhadas e sobrinho**, pela feliz convivência, trabalho; compreensão e carinho;

À Professora **Maria do Carmo de Abreu e Lima**, que além de me passar grande conhecimento científico, mostrou-se dedicada e solidária em vários momentos deste curso;

Às **médicas e funcionárias do Serviço de Colposcopia do Hospital das Clínicas-UFPE**, que sempre se mostraram atenciosas diante das solicitações, de forma acolhedora e receptiva, tendo papel relevante na execução deste trabalho;

À **Catarina Neves**, pela colaboração essencial realizada de maneira tão dedicada e paciente através da análise das lâminas desta pesquisa;

Aos **colegas da disciplina de Estomatologia**, pelo apoio e irrepreensível suporte em todos os momentos;

Às “**Anas**”, amigas e companheiras durante todo o curso, que em todos os momentos foram aliadas e solidárias;

À **Coordenação do Mestrado em Anatomia Patológica e funcionários**, pela atenção e solidariedade tornando possível a finalização deste trabalho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Achados oroscópicos dos vasos sanguíneos normais em mucosa gengival (A) e labial inferior (B) e em mucosa jugal (C) (16x)	50
Figura 2. Visualização de vasos sanguíneos normais em mucosa labial inferior com auxílio de filtro verde (16x)	51
Figura 3. Visualização dos grânulos de Fordyce em mucosa labial inferior (16x)	51
Figura 4. Achados oroscópicos da mucosa jugal normal após a aplicação do ácido acético (16x)	52
Figura 5. Visualização das papilas linguais (16x)	53
Figura 6. Apresentação de células superficiais (Papanicoloau, original 400x)	54
Figura 7. Presença dos grânulos de cerato-hialina nas células superficiais (Papanicoloau, original 400x)	54
Figura 8. Apresentação de células intermediárias (Papanicoloau, original 400x)	55
Figura 9. Diferença entre as células superficiais (seta fina) e intermediárias (seta grossa) (Papanicoloau, original 400x)	55
Figura 10. Presença de ocasionais neutrófilos, em áreas focais do esfregaço (Papanicoloau, original 400x)	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição das pacientes em relação às lesões cervicais detectadas ao exame cito ou histopatológico	45
Tabela 2. Distribuição das pacientes em relação à faixa etária	46
Tabela 3. Distribuição das pacientes em relação ao número de parceiros sexuais	46
Tabela 4. Distribuição das pacientes em relação à idade do primeiro coito	47
Tabela 5. Distribuição dos casos de acordo com a prática de sexo oral e ocorrência de lesão escamosa intra-epitelial cervical	47
Tabela 6. Distribuição dos casos em relação ao hábito do tabagismo	48
Tabela 7. Distribuição da média e mediana dos casos em relação à idade, número de parceiros sexuais, idade da primeira relação sexual, de acordo com o tipo de lesão escamosa intra-epitelial cervical	48

RESUMO

Evidências clínicas e epidemiológicas têm sugerido que a infecção genital causada pelo papilomavírus humano (HPV) pode ser generalizada e frequentemente responsável por infecções clinicamente indetectáveis em outras mucosas. A colposcopia associada à citologia esfoliativa têm sido importantes métodos para detecção e diagnóstico das lesões pré-malignas e do câncer do colo uterino. Entretanto, o uso da colposcopia em cavidade oral (Oroscopia) para detecção de lesões incipientes na mucosa oral é ainda pouco estudado. O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da utilização do instrumento conhecido como colposcopia como meio auxiliar de diagnóstico das alterações epiteliais na mucosa oral em pacientes portadoras de lesões indicativas de infecção pelo HPV localizadas no colo uterino. Foram aleatoriamente selecionadas 50 pacientes portadoras de infecção por HPV em mucosa cervical provenientes do Serviço de Colposcopia do Hospital das Clínicas do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco. As pacientes foram submetidas à investigação da cavidade oral através de inspeção visual, oroscopia e citologia esfoliativa. As pacientes avaliadas tinham em média 33.5 anos de idade, variando de 19 a 50 anos. Do total, 24 tinham lesão intraepitelial escamosa de baixo grau e 26 de alto grau. As pacientes relataram em média terem tido 3,4 parceiros sexuais variando de 1 a 9 parceiros. Não foi observada nenhuma alteração na mucosa oral das pacientes avaliadas. O uso do colposcopia na cavidade oral (oroscopia) permite a visualização das mucosas labiais superior e inferior, mucosa jugal, língua, assoalho e palato duro, em seu terço médio. Houve limitações na observação da área tonsilar. Não foi encontrada associação entre lesão escamosa intra-epitelial cervical de baixo e alto grau e a idade, número de parceiros sexuais, idade da primeira relação sexual e prática de sexo oral.

The use of the colposcope in the oral cavity (oroscopy) as an auxiliary method to diagnose alterations of the oral mucosa in 50 patients with HPV infection in the uterine cervix

ABSTRACT

Epidemiological and clinical evidence have suggested that genital infection caused by human papilloma virus (HPV) can be generalized and frequently responsible for infections not clinically detectable in other mucosas. Colposcopy associated with exfoliative cytology have been important methods for detection of premalignant lesions and uterine cervical cancer. However, the use of colposcopy in the oral cavity (oroscopy) for diagnosis of incipient lesions of the oral mucosa is still to be more thoroughly studied. The goal of the present study was to evaluate the effectiveness of the colposcope as an auxiliary tool for diagnosing epithelial changes in the oral mucosa, in patients who had HPV-related lesions in the cervix. Fifty patients who had HPV infections in the cervical mucosa were randomly selected from the Colposcopy Service of Hospital das Clínicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco. The patients were submitted to visual inspection, oroscopy and exfoliative cytology of the oral cavity. They were on average 33.5 years old, ranging from 19 to 50 years old. Twenty-four patients presented with low grade squamous intraepithelial lesion (SIL) of the cervix, whereas 26 presented with high grade SIL. The patients reported having had 3.4 sexual partners on average, varying from 1 to 9 partners. No alterations in the oral mucosa were detected in any of the patients. The use of the colposcope in the oral cavity allows visualization of the inner mucosa of the lips, jugal mucosa, tongue, oral floor, and the medial third of the hard palate. There were limitations in the evaluation of the tonsillar area. There were no association between low and high grade SIL, and age, number of sexual partners, age of onset of sexual activity, and oral sex.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	
AGRADECIMENTOS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
RESUMO	
ABSTRACT	
1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO POR HPV	13
2.2. HPV e CARCINOGENESE ORAL	14
2.3. INFECÇÃO POR HPV NO TRATO ANOGENITAL	16
2.4. DETECÇÃO DE HPV	18
2.5. INFECÇÃO POR HPV NA CAVIDADE ORAL	18
2.5.1. VERRUGA VULGAR	19
2.5.2. PAILOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	19
2.5.3. CONDILOMA ACUMINADO	20
2.5.4. HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL	21
2.5.5. LEUCOPLASIA	22
2.5.6. LQUEN PLANO	22
2.5.7. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	23
2.6. INFECÇÃO POR HPV EM MUCOSA ORAL NORMAL CLINICAMENTE NORMAL	28
2.7. COLPOSCOPIA	29

2.7.1. BASE TECIDUAL PARA A COLPOSCOPIA	32
2.7.2. OUTRAS UTILIZAÇÕES DA COLPOSCOPIA	34
2.7.3. USO DO COLPOSCÓPIO NA CAVIDADE ORAL (OROSCOPIA)	35
2.8. ASPECTOS DA MUCOSA ORAL NORMAL	37
2.9. ASPECTOS DA MUCOSA ORAL INFECTADA PELO HPV	37
3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVO GERAL	39
3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
4. MATERIAIS E MÉTODOS	41
5. RESULTADOS	45
6. DISCUSSÃO	57
7. CONCLUSÕES	63
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
ANEXOS	83

1. INTRODUÇÃO

Há muito tempo que a possível associação entre viroses e neoplasias tem chamado a atenção de pesquisadores (SCULLY 1983; PARK et al. 1990), sendo inicialmente, apenas os vírus RNA considerados oncogênicos. Mais tarde, é que os vírus DNA foram também relacionados com o surgimento de determinados cânceres, como o Linfoma de Burkitt e tumores da rinofaringe (SCULLY et al. 1985).

Os vírus oncogênicos contribuem para o desenvolvimento de aproximadamente 1/5 de todos os tumores em seres humanos, apesar dos mecanismos envolvidos na carcinogênese ainda serem obscuros. O vírus do herpes simples (HSV) tem sido sugerido como possível agente etiológico no desenvolvimento de neoplasias (SHILLITOE et al. 1983; MADEN et al. 1992). Estudos em animais sugerem que o HSV pode agir também como um co-carcinogênico, com o tabaco ou outros agentes químicos, físicos e virais, inclusive com o papilomavirus humano (HPV) (SCULLY 2001).

Atualmente, o HPV também tem sido implicado na etiologia de inúmeras lesões, induzindo a formação de tumores benignos e malignos da pele (WASSBERG et al. 1999), mucosa oral (NAVARRO 1996; HA et al. 2002), trato anogenital (NEGRI et al. 1994), laringe (VELYVYTE et al. 2002) e possivelmente brônquios e esôfago (SYRJANEN 2002).

O HPV é um vírus ubíquo de DNA, epiteliotrópico e é dependente do meio de diferenciação terminal dos ceratinócitos para complemento do ciclo produtivo com replicação, síntese do capsídeo e montagem do vírus, que não podem ser cultivados em tecidos ou modelos animais (YOO et al. 2002).

Mais de 200 tipos de HPV foram identificados até o presente. Desses, 24 foram associados à ocorrência de lesões orais, HPV-1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 31, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72 e 73 (PEREZ 2001; HELEY 2003).

Genericamente, esses vírus podem ser classificados de acordo com o potencial de malignidade e transformação neoplásica em:

- **Baixo risco-** incluindo os tipos de HPV 1-5, 6, 7-10, 11, 12-15, 17, 19-30, 32, 34, 36-44, 46-51, 53-57 e 59. Possuem respostas proliferativas auto-limitadas e raramente estão associadas a neoplasia intra-epitelial de alto grau e câncer invasivo;
- **Risco intermediário** (HPV 31, 33, 35);
- **Alto risco-** incluindo os tipos de HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 e 52. Geralmente, estão associados a neoplasias intra-epiteliais de alto grau uma vez que, estes tipos aumentam o risco de progressão clonal (PEREYRA et al. 2000).

Os HPVs também podem ser classificados de acordo com o sítio anatômico de infecção e/ou análise filogenética em HPVs mucosos, cutâneos e muco-cutâneos (LIKES, ITANO 2003).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO POR HPV

Dependendo do tipo de HPV e das lesões clínicas associadas a ele, os HPVs podem ser transmitidos através do contato sexual, cutâneo ou perinatal.

A transmissão durante a relação sexual é a mais freqüente, tanto que as regiões mais comumente afetadas pela infecção são as membranas do trato anogenital, principalmente a peri e intra-anal (THOMAS et al. 2001).

A infecção pelo HPV é iniciada quando uma partícula viral penetra nas células basais e células indiferenciadas em divisão no epitélio. Ao menor trauma, como o que ocorre durante a relação sexual, a penetração do vírus pode acontecer na camada basal do epitélio. Nas células basais e parabasais, o DNA viral replica em um baixo padrão e apenas genes precoces são transcritos, também em baixo padrão. O vírus multiplica-se exclusivamente no núcleo das células infectadas (ANDROPHY 1994).

Quando o vírus infecta a célula, três possíveis processos evolutivos podem ocorrer: o organismo pode eliminar o vírus, a infecção pode permanecer de forma latente ou pode ser produzida uma infecção clínica ou subclínica ativa.

A infecção por HPV na fase perinatal pode ser observada através da demonstração de DNA de HPV em células esfoliadas e aspiradas da cavidade oral de recém-nascidos (CHATTERJEE et al. 1998). Acredita-se que esta transmissão ocorra em decorrência do parto normal, quando a criança está em contato com o canal cervical uterino e com a mucosa vaginal e vulvar infectados (PAKARIAN et al. 1994).

Porém, outras formas de transmissão perinatal do HPV devem ser consideradas uma vez que, crianças nascidas através de partos cesarianos também podem ser infectadas. A infecção por via transplacentária (TSENG et al. 1992) ou transmissão via líquido amniótico (TENTI et al. 1999) também têm sido propostas.

Após o período perinatal, outras formas de transmissão do HPV para a cavidade oral devem ser consideradas, tais como a auto-inoculação dos sítios cutâneos (COHEN et al. 1990) e a relação sexual oro-genital (YOSHPE 1995; KUI et al. 2003).

Acredita-se que cerca de 6% das crianças podem exibir seqüências de DNA de HPV na cavidade oral, principalmente os tipos HPV-16 e 18 (SUMMERSGILL et al. 2001).

2.2. HPV e CARCINOGENESE ORAL

A importância da infecção pelo HPV na carcinogênese oral é suportada pela capacidade do vírus em imortalizar ceratinócitos orais. A imortalização pode envolver a desativação de proteínas supressoras de tumores pré-formados pelas oncoproteínas virais, o bloqueio da transcrição dos genes supressores de tumores como resultado da inserção do oncogene do HPV, ou a estimulação da transcrição do oncogene celular pela inserção de seqüências ativadoras de transcrição derivadas do HPV. Desta forma, a infecção dos ceratinócitos orais com HPV de alto risco pode ser envolvida na patogênese de alguns carcinomas epidermóides orais, apesar das evidências do envolvimento do HPV na carcinogênese oral serem, até o momento, circunstanciais (AL-BAKKAL et al. 1999).

Os HPVs de baixo risco, geralmente, replicam-se nas camadas mais inferiores do epitélio estratificado. Em contraste, os HPVs de alto risco replicam-se nas camadas mais altas do epitélio, quando os ceratinócitos completam o processo de diferenciação terminal. Desta forma, os HPVs

de alto risco podem estimular as células a replicar o DNA em meios não-habituais em maiores proporções do que os HPVs de baixo risco (THOMAS et al. 1999).

O vírus HPV tem a capacidade de codificar 8 proteínas, das quais as oncoproteínas E6 e E7 merecem destaque, pois participam mais enfaticamente no desenvolvimento do processo maligno. A infecção por HPVs oncogênicos leva a altos índices de células imortalizadas.

A proteína E6 possui a capacidade de formar um complexo com o gene p53, evitando o reparo do defeito genético e a morte celular programada (apoptose). Esta oncoproteína dos HPVs tipos 16 e 18 tem mostrado não só a capacidade de formar este complexo, mas também de degradar a p53, através de um fenômeno ubiquitina-dependente (PATERSON et al. 1996; PILLAI et al. 1999; SHIN et al. 2002).

A proteína E7 do HPV-16 é capaz de ligar-se a pRb, que regula a transcrição do G1/S do ciclo celular, seqüestrando-a, como possível mecanismo pelo qual o HPV poderia contribuir para a carcinogênese (PARK et al. 1991).

Estudos recentes sugerem que o gene E5 do HPV-16 também pode induzir a transformação de células epiteliais, possivelmente aumentando a transdução de sinal intracelular mediado por fatores de crescimento.

Sendo assim, os genes E5, E6 e E7 do HPV estão fortemente envolvidos na indução da transformação celular e poderiam estar relacionados ao processo de carcinogênese. Mesmo diante de tantos estudos realizados, ainda há muito para ser elucidado; apesar da hipótese da necessidade de uma interação sinérgica entre agentes carcinogênicos químicos e físicos, virais, oncogenes e genes supressores de tumores (FARIN et al. 1995; MOORE et al. 2001).

A demonstração do gene *ras* ativado pode induzir transformação maligna em células epiteliais infectadas pelo HPV. A susceptibilidade desse gene a carcinógenos químicos é

demonstrada pelo fato da taxa de mutação *H-ras* em carcinomas orais de pacientes fumantes ser cerca de 10 vezes maior que a de pacientes não fumantes (COLETTA et al. 2002).

Além de atuar na carcinogênese por mecanismos intra-celulares, a infecção por HPV pode modificar fatores extra-celulares como a quantidade de receptores de membrana, assim como podem interferir na proliferação, angiogênese, adesividade e migração celular (SALVAT et al. 1999).

A caracterização dos genes implicados no desenvolvimento do câncer bucal poderá ajudar a estabelecer novos parâmetros para o prognóstico e ser um fator a ser levado em consideração no planejamento terapêutico desses tumores (LINE et al. 1995).

Sua presença em cerca de 33% em tecidos pré-malignos sugere que esta infecção por HPV seja responsável por alguma alteração em estágios iniciais da transformação neoplásica maligna (ELAMIN et al. 1998).

2.3. INFECÇÃO POR HPV NO TRATO ANOGENITAL

A incidência de lesões causadas por HPV no trato ano-genital vem aumentando gradativamente em todo o mundo, assim como a ocorrência de câncer nestas localizações. A infecção pelo HPV é considerada uma doença sexualmente transmissível (DST) onde o risco de contrair o vírus é estimado em cerca de 75-90% (BALDWIN et al. 2003). Em estudo recente, foi observado que a incidência de câncer na região vulvar tem aumentado e uma tendência similar também pôde ser observada nas lesões malignas do pênis (MARKOS 2003).

Estudos recentes indicam que aproximadamente 99% dos cânceres cervicais se originam da infecção por um ou mais tipos de HPVs (ZUR HAUSEN 2002; CLIFFORD et al. 2003).

Acredita-se que o HPV é uma causa necessária para o câncer cervical, o que implica que este câncer não pode ocorrer na ausência do HPV (WALBOOMERS et al. 1999, MUNOZ 2002).

Desde o reconhecimento do papel do HPV como sendo o principal fator etiológico do câncer cervical, o perfil epidemiológico tem sido modificado. O maior risco relativo de desenvolvimento da doença é a infecção por HPV e os outros fatores representam risco relativo atenuado. Apesar deste fator ser elemento importante, ele sozinho não é suficiente para induzir a transformação maligna. Outros fatores estão envolvidos neste processo, tais como, o número de células alvo sujeitas à regeneração e infecção por outros microrganismos, hormônios, fumo e imunidade (SCULLY 1982; DUGGAN et al. 1998; YLITALO et al. 1999).

A utilização de vacinas virais contra o HPV tem sido desenvolvida por companhias farmacêuticas e institucionais, tanto com finalidades profiláticas quanto terapêuticas. Acredita-se que a vacina HPV seja atualmente a melhor alternativa para a prevenção primária do câncer cervical, prevenindo a infecção inicial pelo HPV. Já, as vacinas terapêuticas visam induzir a regressão das lesões causadas pelo HPV (MUNOZ 2002).

O Sistema Bethesda (The Bethesda System- sigla TBS) para relatório citopatológico cérvico-vaginal foi uma tentativa bem sucedida do National Cancer Center, EUA, para uniformizar a nomenclatura e facilitar a comunicação entre o citopatologista e o clínico.

A nomenclatura proposta por Richart (1967) enquadrava essas lesões como neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC 1, NIC 2 e NIC 3) em substituição à terminologia tradicional de REAGEN et al. (1953): displasia leve, moderada, acentuada e carcinoma *in situ*. Esta abordagem teve o mérito de eliminar a subjetividade na distinção entre displasia acentuada/ carcinoma *in situ*, incorporando-as numa única categoria (NIC 3). Todavia, a proposta de Richart pecava em enquadrar todas as lesões como neoplasias quando se sabe que elas não são necessariamente evolutivas. O TBS teve então o bom senso de optar pelo termo lesão escamosa intra-epitelial

(LEI) para englobar as alterações não invasivas, expressando melhor a história natural dessas doenças. As lesões foram então divididas em duas categorias: as de **baixo grau**, compreendendo as alterações citopáticas produzidas pelo HPV e a displasia leve/ NIC 1; e as de **alto grau**, englobando as displasias moderada, acentuada e carcinoma *in situ*/ NIC 2, NIC 3. (ABREU E LIMA 2001).

KUFFER, LOMBARDI (2002) propuseram todas essas observações realizadas com lesões cervicais para as lesões da cavidade oral. Para a neoplasia intra-epitelial oral (NIO) não se trata apenas de uma alteração na nomenclatura (displasia epitelial), mas também um progresso em unificar o conceito das lesões precursoras do câncer oral, evitando as dificuldades de reprodutibilidade no diagnóstico diferencial entre displasia severa e carcinoma *in situ*.

2.4. DETECÇÃO DE HPV

As técnicas utilizadas na detecção do HPV em tecidos humanos podem ser classificadas em três diferentes categorias baseadas na sensibilidade e especificidade dos métodos. São consideradas técnicas de baixa sensibilidade a imunoperoxidase e a hibridização *in situ*, as hibridizações Southern blot, dot blot e reverse blot possuem uma sensibilidade moderada, enquanto que a PCR (polymerase chain reaction) é a técnica que possui a mais alta sensibilidade (MILLER, WHITE 1996; HUBBARD 2003).

2.5. INFECÇÃO POR HPV NA CAVIDADE ORAL

Para que o diagnóstico histopatológico da infecção por HPV possa ser estabelecido, faz-se necessária a presença de coilocitose, termo introduzido por KOSS, DURFEE (1965), considerado sinal patognomônico desta infecção, e que representa um efeito celular letal da reprodução viral.

A coilocitose caracteriza-se pela presença de espaços perinucleares, claros e picnose (NEVILLE et al. 1998). Estas anormalidades combinadas com acantose, disqueratose e ceratinócitos multinucleares têm sido considerada evidência microscópica da infecção por HPV.

A atipia nuclear pode estar presente em associação com elementos indicativos de infecção pelo HPV como a coilocitose (displasia coilocitótica). Assim, podemos encontrar desde alterações leves até marcante atipia, em todos os planos do epitélio malpighiano, com acentuado pelomorfismo, perda de polaridade e mitoses anormais, bizarras (FORNATORA et al. 1996; NUOVO et al. 1989).

O HPV tem sido implicado na etiologia de diversas lesões orais como a verruga vulgar, o papiloma de células escamosas, o condiloma acuminado (LONING et al. 1985; NAGHASHFAR et al. 1985), hiperplasia epitelial focal (BEAUDENON et al. 1987), leucoplasia (GOPALAKRISHNAN et al. 1997), líquen plano (MAITLAND et al. 1987) e carcinoma de células escamosas (MORK et al. 2001).

2.5.1. VERRUGA VULGAR

A verruga comum, ou verruga vulgar é uma das lesões cutâneas mais comuns, especialmente em crianças. As lesões orais são clinicamente indistinguíveis do papiloma de células escamosas, caracterizadas como lesões esbranquiçadas, sésseis, papilomatosas, de superfície grosseira e irregular (NEVILLE et al. 2001). Geralmente as lesões localizam-se nos lábios e mucosa oral ceratinizada, causadas principalmente, pelos tipos HPVs 2 e 4 (LUTZNER et al. 1982).

2.5.2 PAPILOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

O papiloma de células escamosas (PCE) é o neoplasma benigno epitelial mais comum na cavidade oral, podendo ocorrer em qualquer idade sendo a maioria dos casos observada entre a

terceira e a quinta década de vida (EVERSOLE, LAIPIS 1988). Há uma leve predileção pelo sexo masculino, afetando principalmente o palato mole, porém o PCE também pode ser observado no dorso e bordas laterais de língua e lábio inferior (ISHIKAWA, WALDRON 1989).

A grande maioria das lesões é única e caracterizada por crescimento exofítico, com base sésil ou pediculada, sua superfície pode exibir projeções digitiformes, podendo apresentar-se esbranquiçada ou rósea a depender do grau de vascularização e ceratinização (ABBEY et al. 1980).

A etiologia do PCE é alvo de discussões, uma vez que alguns autores acreditam não haver o envolvimento viral na etiopatogenia destas lesões. Cerca de 62% dos papilomas orais exibiram seqüências de DNA de HPV, onde os tipos mais freqüentemente encontrados foram os HPVs 6 e 11 (YOUNG, MIN 1991). Esta prevalência também pôde ser observada em cerca de 68% dos papilomas orais analisados por WARD et al. 1995, reforçando a possibilidade de uma etiologia viral.

2.5.3. CONDILOMA ACUMINADO

O condiloma acuminado é caracteristicamente observado na região anogenital, porém sua ocorrência também tem sido relatada na cavidade oral (SWAN et al. 1981) e costuma ser considerado uma DST, geralmente contraída através do sexo oral (CHOUKAS, TOTO 1982; SCULLY et al. 1996; KUI et al. 2003).

As lesões são usualmente assintomáticas e sua superfície pode apresentar-se mais do tipo couve-flor que nos papilomas. Sua diferenciação com o PCE é extremamente difícil, para alguns autores os condilomas podem ser lesões múltiplas enquanto que os PCE, geralmente são únicos. Porém, esta distinção também pode ser baseada em cauteloso exame clínico e histopatológico (EVERSOLE et al. 1987). De todo modo, tanto o PCE como o condiloma são produzidos pelas

cepas 6 e 11 do HPV, as mesmas responsáveis pelas lesões condilomatosas do trato genital (YOUNG, MIN 1991; ZEUSS et al. 1991).

2.5.4. HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL

A hiperplasia epitelial focal (HEF) ou também conhecida como doença de Heck pode ser caracterizada por elevações nodulares múltiplas da mucosa oral observadas em esquimós e índios da América do Norte e Sul, podendo estar relacionada a uma forte história familiar.

Uma das prevalências mais elevadas, cerca de 33,8%, foi encontrada em crianças indígenas na Venezuela (JIMENEZ et al. 2001). Estudos semelhantes comprovaram que a ocorrência da HEF na população de esquimós também é comum, variando entre 7 e 36% (AXELL et al. 1981). Em contraste, uma baixa prevalência tem sido encontrada na população caucasiana (SCHWENGER et al. 2002).

Clinicamente, a HEF é caracterizada por pápulas múltiplas (ou solitárias), indolores, amolecidas da mucosa oral, essencialmente localizadas no lábio inferior porém, algumas vezes, as lesões podem estender-se para o vermelhão dos lábios, mucosa jugal e língua.

As lesões geralmente aparecem em crianças menores de 18 anos, embora tenham sido atualmente descritas em adultos. Normalmente, são persistentes, porém totalmente benignas e não requerem tratamento, exceto por razões estéticas.

Seguindo o isolamento e caracterização de dois novos tipos de HPV, designados como 13 e 32, provenientes de lesões HEF, rapidamente tornou-se aparente que a HEF é uma manifestação da infecção pelo HPV na cavidade oral em indivíduos com uma predisposição genética.

Estes dois tipos de HPV foram detectados em outras lesões orais, mas nunca fora da cavidade oral, indicando que estes dois tipos de HPV são patognomônicos de HEF.

2.5.5 LEUCOPLASIA

Por definição, a leucoplasia oral é uma mancha ou placa branca que não pode ser caracterizada clínica ou histopatologicamente como outra doença. Deve ser utilizada apenas em um sentido clínico descritivo. Histologicamente, pode mostrar uma multiplicidade de alterações epiteliais variando desde hiperplasia simples do epitélio malpighiano ou ceratinização em superfície até vários graus de displasia (AXELL et al. 1996).

A etiologia geralmente está relacionada com o uso do tabaco em suas diferentes formas (IDRIS et al. 1996; ANDERSSON et al. 1997; BANOCZY et al. 2001; LEE et al. 2003). Embora as seqüências de HPVs 6, 11 e 16 tenham sido detectadas em alguns casos de leucoplasia, o papel do HPV na etiologia desta lesão não está claro (LONING et al. 1984; WEN et al. 1997).

É considerada uma das lesões mais freqüentes da cavidade oral, podendo atingir índices de 3 a 25%, a depender da população estudada (JORGE JUNIOR et al. 1991; PEARSON et al. 2001).

Assim como os índices de prevalência da leucoplasia são variáveis, os pontos predominantes de sua localização também o são. A língua, a mucosa jugal e o assoalho de boca são considerados os locais mais comumente afetados (HAYA FERNANDEZ et al. 2001), assim como podem ser considerados sítios específicos para uma maior transformação maligna (PETIT 1989).

2.5.6 LÍQUEN PLANO

O líquen plano é uma das doenças epiteliais mais comuns das que podem afetar a mucosa oral, neste local induzindo uma aparência clínica diferente das lesões comumente observadas na pele.

A possível etiologia viral desta lesão pode ser sugerida através da demonstração dos tipos HPV-16, 18 e 31 numa frequência aproximada de 42% de biópsias realizadas em líquen plano oral (VESPER et al. 1997), porém, esta evidência ainda não está bem estabelecida.

2.5.7 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

O câncer oral é um problema de saúde pública, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com uma taxa de prevalência que pode variar largamente de acordo com a localização geográfica da população estudada (HOWELL et al. 2003).

Mais de dez mil novos casos de câncer oral são diagnosticados a cada ano no Brasil, onde as estimativas de óbitos giram em torno de 30% dos casos. Só no Estado de Pernambuco, mais de 100 pessoas morrerão em consequência deste tipo de câncer apenas neste ano, segundo as estimativas do INCA/ RJ.

A citologia esfoliativa da mucosa oral tem se revelado um método eficaz no diagnóstico precoce dos carcinomas de células escamosas (CEC) da cavidade oral, nesse sentido vale ressaltar o pioneirismo do Dr. Luiz Kosminsky que iniciou a citologia oral em Pernambuco em 1968, estimulando o uso do método por vários profissionais (VIDAL et al. 1999).

É provável que a etiopatogenia do CEC oral seja multifatorial. Tanto o tabaco quanto o álcool são considerados importantes fatores de risco, embora não possam explicar sozinhos, o desenvolvimento dos carcinomas nesta região, uma vez que, é clara a frequência de pacientes que desenvolvem CEC oral mesmo na ausência de exposição destes fatores (SCULLY et al. 2000).

A associação do HPV como o principal fator etiológico do carcinoma de colo uterino já está bem estabelecida (KANNAN et al. 2000). Estudos recentes enfatizam o papel etiológico do HPV em carcinomas da região de cabeça e pescoço, especialmente no carcinoma tonsilar (WILCZYNSKI et al. 1998; KLUSSMANN et al. 2001).

Agentes virais podem estar relacionados com a sua etiologia, visto que a presença de DNA viral foi detectada claramente em tecidos neoplásicos orais (SCULLY 1993), reforçando a hipótese do envolvimento de determinados vírus em, pelo menos, alguns casos específicos de CEC oral (SHROYER, GREER 1991).

Sabe-se que tumores HPV-positivos parecem conter uma menor quantidade de mutações no gene p53 e são vistos mais freqüentemente em pacientes não tabagistas e não etilistas (GILLISON et al. 2000). Acredita-se, contudo, que sozinho o HPV não seja capaz de iniciar uma transformação maligna epitelial, mas juntamente com outros fatores promotores químicos e/ou físicos, como o tabaco e álcool, uma ação sinérgica possa ocorrer iniciando, o processo de carcinogênese (ROUSS, KIDD 1983; ABDELSAYED 1991; OLIVEIRA et al. 2002).

Várias semelhanças existentes entre as mucosas oral e genital podem ser relatadas, ambas são cobertas por um epitélio escamoso com algumas áreas ceratinizadas, a ocorrência de lesões benignas, pré-malignas e malignas, bem como a exposição a vários fatores externos, considerados carcinogênicos (GERSON 1990). Desta forma, acredita-se que o envolvimento de mecanismos HPV mediados na oncogênese da mucosa cervical também pode estar associado em processo similar na mucosa oral (LAKSHMI et al. 1993; CHAVES, CHERUBINI 2000).

A prevalência do HPV no câncer oral varia de **0 a 100%** nos trabalhos de literatura, principalmente pelos diferentes tamanhos das amostras, fatores epidemiológicos da população estudada e a sensibilidade e especificidade das técnicas diagnósticas empregadas (CHANG et al. 1991; SARANATH 2000).

Em um estudo realizado com 105 lesões benignas e malignas da cavidade oral utilizando técnicas de hibridização *in situ*, não foi encontrada **nenhuma** lesão maligna HPV-positiva. Em contrapartida, em todas as lesões diagnosticadas histopatologicamente como verruga vulgar e condiloma acuminado foram detectados os tipos 6 e 11 (ZEUSS et al. 1991).

No Japão, OGURA et al. 1993 realizaram uma pesquisa similar utilizando técnicas de PCR, sendo analisadas 15 amostras de CEC da região de cabeça e pescoço, onde não houve relatos da presença de HPV na amostra estudada.

Os resultados HPV negativos em 16 espécimes analisadas de lesões malignas da cavidade oral também foram relatados por YOUNG, MIN 1991, em estudo realizado através de técnicas de hibridização *in situ*.

Em um outro estudo, foram analisadas 46 lesões benignas e malignas através de técnicas de hibridização e imuno-histoquímica. Os tipos HPV-6 e 11 foram detectados em cerca de 30% dos papilomas laríngeos, enquanto que **12%** dos tumores malignos foram HPV-positivos (TSUCHIYA et al. 1991).

A prevalência dos HPVs 16 e 18 também foi detectada utilizando-se técnicas de hibridização *in situ*, em cerca de **20%** de biópsias da cavidade oral diagnosticadas como displasia epitelial severa (SOARES et al. 2002).

Já em outro estudo, amostras de citologia esfoliativa e biópsias realizadas em lesões malignas da cavidade oral foram analisadas através de captura híbrida com a finalidade de detectar seqüências de DNA de HPV de baixo e alto risco. Cerca de **22,5%** das citologias mostraram resultados HPV-positivos, enquanto que as biópsias exibiram resultados em torno de **60%** (VIDAL et al. 2001).

Através de citologia esfoliativa da cavidade oral, pacientes portadores de CEC oral juntamente com um outro grupo formado por voluntários com mucosa oral saudável também foram analisadas através de PCR com a finalidade de identificar a prevalência do HPV 16. Seqüências de DNA foram detectadas em cerca de **30,8%** das lesões cancerosas enquanto que apenas 15,4% dos indivíduos portadores de mucosa normal apresentaram resultados positivos (MAO 1995).

Em outro estudo, cerca de 32 pacientes portadores de lesões pré-malignas e malignas orais foram também analisados através de técnica de hibridização *in situ* com a finalidade de detectar seqüências de DNA de HPV. Dentre as lesões estudadas, o condiloma, a leucoplasia e o papiloma apresentaram as maiores freqüências na expressão do antígeno HPV, perfazendo um total de **46,9%** da amostra (SYRJANEN et al. 1986).

Já na pesquisa realizada por WATTS et al. 1991, foram analisados 49 casos de CEC e papilomas orais através de hibridização Southern blot com a finalidade de verificar se idade, sexo e exposição a fatores de risco possuem associação com algum tipo específico de HPV. Cerca de **60%** dos carcinomas foram HPV positivos e os tipos mais freqüentemente encontrados foram os HPV-6, HPV-11, HPV-16 e HPV-18; principalmente relacionando os pacientes tabagistas.

No trabalho de MILLER et al. 1994, foi investigada a prevalência do DNA dos HPVs 16/18 em 30 espécimes de biópsias de CEC oral, utilizando hibridização *in situ* e uma técnica conjugada de PCR e hibridização *in situ*. Cerca de **66,7%** da amostra apresentou resultados HPV positivos com o uso da técnica combinada, enquanto que nenhuma amostra demonstrou a presença de DNA de HPV com o uso apenas da hibridização *in situ*.

Amostras de CEC oral e cérvico-vaginal concomitantemente foram retiradas de 50 pacientes e submetidas à técnica de hibridização *in situ* para verificar se os mesmos tipos de HPV poderiam ser encontrados. Cerca de **70%** dos casos de CEC oral foram HPV positivas, em comparação com 56% dos casos de CEC cervical. Destes, 87,5% possuíam o mesmo tipo de HPV (HPV-16/18) nas duas localizações (PREMOLI-DE-PERCOCO et al. 1998).

Positividade para HPV também foi encontrada no estudo de KE et al. 1999, onde foi analisada a presença do mRNA E7 HPV em células de processos neoplásicos malignos da mucosa oral e cervical através de PCR, sendo encontrados cerca de **90%** e 100% dos casos respectivamente.

Já na investigação de WATTS et al. 1991, cerca de **100%** da amostra foi considerada HPV positiva, onde cerca de 14 casos de CEC oral foram analisados através de técnicas de PCR.

Este resultado também foi obtido em um outro estudo onde foram analisadas amostras de CEC da região de cabeça e pescoço, através de técnicas de hibridização *in situ* (DEKMEZIAN et al. 1987).

A detecção do DNA de um mesmo tipo de HPV pode ser comumente encontrada tanto em amostras coletadas da lesão malignas primárias da cavidade oral, quanto em sua respectiva metástase em linfonodo cervical (HOWELL, GALLANT 1992). Observação semelhante também foi feita em cerca de 76% dos linfonodos cervicais investigados em metástases de CEC orais (WOODS et al. 1993).

Outros tipos do HPV considerados de baixo risco foram descritos em lesões malignas da cavidade oral. KOJIMA et al. 2002 realizaram um estudo em 53 biópsias de CEC oral objetivando investigar a relação entre a carcinogênese e a infecção por HPV 38, através de técnicas de PCR e hibridização *in situ*. Este subtipo foi identificado em cerca de **66%** das espécimes estudadas, mas, foi observada uma forte associação entre a presença do vírus e a idade dos pacientes acometidos, onde a grande maioria (78,3%) foi relacionada aos pacientes com idade inferior a 60 anos. A predominância de casos HPV-positivos neste grupo específico de pacientes pode sugerir uma importante participação do HPV na carcinogênese oral de pacientes jovens.

Nenhuma correlação entre a infecção por HPV e achados clinicopatológicos de lesões carcinomatosas orais tem sido observada. No entanto, alguns estudos têm sugerido maior proporção de HPV-positivos em carcinomas localizados na língua. A importância biológica desta predileção ainda não está bem esclarecida (SARANATH 2000).

2.6. INFECÇÃO POR HPV NA MUCOSA ORAL CLINICAMENTE NORMAL

O DNA do HPV também pode ser encontrado em mucosa oral clinicamente normal, tanto nas crianças quanto nos adultos, sugerindo desta forma que infecções genitais por HPV são generalizadas e freqüentemente responsáveis pela infecção em diversos sítios anatômicos.

A infecção por HPV na mucosa genital pode resultar em uma resposta de anticorpos específicos na mucosa oral, uma vez que inclui parte do sistema imunológico comum das mucosas (MESTECKY, FULTZ 1999).

Em um estudo realizado por MILLER, JOHNSTONE 2001, foi investigada a presença de HPV em mucosa normal, lesões pré-malignas e malignas da cavidade oral através de uma meta análise entre os anos de 1982 a 1997. Os resultados indicaram que o HPV possui uma probabilidade 2 a 3 vezes de ser detectado em lesões pré-malignas e cerca de 4,7 vezes maior de ser detectado nos casos de CEC oral, quando comparados com os achados desta detecção em tecidos clinicamente normais.

Em uma pesquisa realizada na mucosa oral normal de 169 pacientes, as amostras foram coletadas e submetidas a técnicas de PCR e hibridização Southern blot. Demonstrou-se a existência de DNA do HPV em cerca de **9,5%** da amostra estudada. Os tipos mais prevalentes foram o HPV 6 e 16, com cerca de 4,1% e 2,4% do total da amostra, respectivamente (LAMBROPOULOS et al. 1997).

Em outro estudo, KELLOKOSKI et al. (1992) encontraram seqüências de DNA do HPV em amostras de mucosa oral clinicamente normal de 334 pacientes portadoras de infecção genital por HPV. Utilizando técnicas de hibridização Southern blot e PCR, os achados HPV positivos foram respectivamente **15,6%** e **23,1%** da amostra estudada. Nestes casos em que não há evidência clínica de lesão, o vírus parece existir sob a forma latente na maioria dos casos.

A forma subclínica ou latente do HPV também pode ocorrer de maneira similar em outros sítios anatômicos, sugerindo um aspecto particular de seu mecanismo patogênico, não estando ligado a áreas específicas do organismo. Através da utilização de PCR, BADARACCO et al. 1998, detectaram uma taxa de **37,9%** de DNA de HPV na cavidade oral de 29 mulheres com lesão genital por HPV. A média de idade da amostra foi de 34 anos, sendo a prática de sexo orogenital também investigada e relacionada como um possível meio de transmissão do vírus.

A presença de anticorpos específicos do HPV 16 também foi investigada em amostras de secreção oral de 81 pacientes portadoras de neoplasia genital, onde cerca de **54,3%** da amostra estudada foi positiva para os anticorpos (MARAIS et al. 2001).

Em pesquisa realizada no Brasil por GIRALDO et al. (1996), a cavidade oral aparentemente normal de 51 pacientes portadoras de lesões genitais causadas por HPV foram investigadas através de técnicas de imunoperoxidase. Os resultados mostraram que cerca de **65%** das pacientes apresentaram suspeita de presença de HPV na região de orofaringe. Desta forma, acredita-se que a mucosa oral contaminada pode tornar-se local de armazenamento deste vírus para contínua disseminação.

Já em outro estudo realizado com a finalidade de investigar a mucosa oral de 31 pacientes portadoras de NIC 1, 2 e 3, onde as amostras foram submetidas a técnicas de PCR. Os tipos de HPV mais freqüentemente encontrados foram HPV 11 (**78%**), seguidos pelo HPV 18 (35%) e HPV 16 (13%) (KAY et al. 2002).

2.7. COLPOSCOPIA

Ernest Navratil, em 1950, iniciou a utilização da colposcopia associada a citologia esfoliativa para o diagnóstico precoce do câncer cervical uterino (WINTER 1998). Apenas na

década de 70 é que a colposcopia foi aceita como um método de diagnóstico realizado após um exame citológico anormal, como método que poderia guiar a biópsia (PICKEL, WINTER 1999; SZCUDRAWA et al. 1999).

Criada como um método para o diagnóstico precoce do câncer do colo uterino (VIRTEJ et al. 1998), a colposcopia evolui ao longo dos anos com uma caracterização sempre maior das suas possibilidades diagnósticas e na diversificação de suas aplicações, até tornar-se um instrumento indispensável para diagnosticar os mais variados quadros de patologia cervical, também, introduziu-se o conceito de profilaxia da doença, dado que o reconhecimento e tratamento das lesões pré-malignas constituem o melhor método de ação preventiva (BASTA et. al. 1993).

A colposcopia é um procedimento clínico que pode investigar a saúde do colo e trato genital inferior detectando lesões malignas e pré-malignas em estágios iniciais (PALANK 1998; VIANA et al. 1998). É um dos métodos mais proveitosos de diagnóstico dentre os meios de diagnóstico precoce, uma vez que proporciona uma diminuição na porcentagem de resultados falso-negativos (JESIEN SOKOWSKA, MAJED 1999).

A essas pequenas vantagens soma-se a possibilidade de localizar a biópsia com exatidão, de realizar o tratamento local com maior precisão, assim como reconhecer a existência de processos inflamatórios (NATHAN, MOSS 1991; DE PALO 1996; PISANI et al. 1999). Por se tratar de um exame auxiliar no diagnóstico de lesões malignas, a colposcopia também pode ser útil para atenuar a ansiedade e o medo, muitas vezes ocorridos nestas pacientes (FERREIRA 1998).

O colposcópio é um instrumento para examinar a vagina e cérvix uterino por meio de lentes de magnificação (DORLAND'S 2000), permitindo uma visão estereoscópica do campo a ser examinado, que possibilitam aumentos em torno de 6 a 40 vezes, e de um sistema de iluminação.

O aparelho ideal deve ter uma distância focal entre 25 e 30 cm e as variações de aumento determinarão o tamanho do campo a ser examinado. Aumentos em torno de 5 vezes são geralmente, suficientes para uma visão panorâmica do campo numa observação inicial. Os aumentos entre 20 e 40 vezes são fundamentais para que um estudo mais detalhado de determinadas alterações possa ser realizado como, principalmente na observação da angioarquitetura e caracteres da superfície mucosa (BARRASSO, GUILLEMOTONIA 1999).

O exame deve ser freqüentemente conduzido com a paciente deitada na posição de litotomia modificada em mesa adequada. Antes de examinar a mucosa cervical, toda a genitália externa deve ser inspecionada (WRIGHT, CHAPMAN 1993), limpando-se a área com soro fisiológico e posteriormente aplicando-se ácido acético a 5% em spray, o que evita maceração tecidual, promovendo alterações bioquímicas no núcleo e citoplasma das células (HATCH 1993).

Após o exame externo, o espéculo deve ser inserido e o operador estará apto a examinar toda a porção interna da mucosa genital. O colo é então observado através do colposcópio onde um filtro verde permitirá uma melhor visualização da arquitetura vascular. A citologia esfoliativa deve ser realizada antes da aplicação suave do ácido acético de 3 a 5%, uma vez que a absorção deve ser realizada mais por embebição, que por atrito. O ácido acético coagula o muco que pode ser facilmente removido. O teste do ácido acético é uma técnica fácil, de baixo custo e alta sensibilidade (LONDHE et al. 1997).

O seu efeito é fugaz, podendo ser necessário repetir a aplicação por mais de uma vez, cerca de 2 minutos após a primeira. Toda a mucosa deve ser então detalhadamente observada para que se verifique a presença de alguma área significativa.

A terceira parte de exame colposcópico é o teste de Schiller, utilizando uma solução iodada, a solução de Lugol, que deve ser aplicada abundantemente. Esta solução possui uma afinidade intensa pelo glicogênio, corando em marrom escuro o epitélio escamoso normal.

Após a aplicação do teste de Schiller, mais uma aplicação do ácido acético pode ser realizada, retirando-se o excesso de iodo na mucosa, o que pode facilitar sua visualização (RIBALTA 2000).

É importante realizar o exame em pacientes que não estejam em período menstrual, sem uso prévio de cremes ou pomadas vaginais e com abstinência sexual de pelo menos 3 dias.

O uso da colposcopia tem aumentado a precisão diagnóstica imensamente (NEDIC et al. 1999). Tem sido demonstrado que uma biópsia não guiada pelo colposcópico comporta um risco de 25% de subestimar a existência de uma lesão intraepitelial (MASSAD, MEYER 1999).

É consenso que a utilização da tríade clássica: citologia + colposcopia + biópsia, se necessária, determina um excelente diagnóstico das lesões cervicais oferecendo melhor custo-benefício (MAIA, LORENZATO 2000). O maior inconveniente da colposcopia é sua baixa especificidade ocasionando conseqüentemente, uma alta taxa de falsos positivos, em torno de 13 a 36%, o que pode provocar excesso de tratamento em número substancial de casos (PETE et al. 1998; LONKY et al. 1999).

2.7.1. BASE TECIDUAL PARA A COLPOSCOPIA

A colposcopia consiste em um exame direto onde as alterações superficiais do epitélio podem ser detalhadamente observadas, dependendo basicamente da interação entre a arquitetura do epitélio e a composição dos vasos sanguíneos no estroma subjacente.

Após o teste do ácido acético os vasos também podem ser visualizados, assim como alterações na cor, principalmente o aparecimento de áreas aceto-brancas e a configuração da superfície epitelial.

O teste de Schiller permitirá um estudo mais acurado dos contornos da lesão e a detecção dos aspectos relacionados à absorção da solução de Lugol.

Os vasos sanguíneos são a primeira característica a ser observada. Vasos que diminuem uniformemente em calibre e terminam em uma fina rede capilar, abaixo do epitélio, são considerados achados normais.

Áreas anormais mostram principalmente alterações vasculares definidas como pontilhado e mosaico. A aparência essencial do pontilhado é a série de pontos vermelhos finos em um fundo esbranquiçado. Em graus mais marcantes, este pontilhado pode mostrar dilatação dos pontos e sua substituição por uma aparência espiralada ou enovelada. Os vasos então, apresentam-se com calibres aumentados e estão irregularmente espaçados.

Na estrutura do mosaico, os capilares estão em uma disposição semelhantes a favos de mel. As redes são contínuas e interconectadas de maneira que quando vistas a partir da superfície, seus arranjos vasculares são vistos como linhas mosaicas vermelhas e pontos contínuos, delineando blocos brancos ou pálidos de epitélio. Como o pontilhado, graus definidos de mosaico são caracterizados por capilares aumentados e forma irregular, e distância intercapilar variável.

Estes aspectos de pontilhado e mosaico irregulares são quase sempre específicos de lesões intraepiteliais de alto grau.

Os vasos sanguíneos atípicos são de suma importância para o examinador, uma vez que sua identificação pode selecionar o local mais apropriado para a realização de uma biópsia (BARRASSO, GUILLEMOTONIA 1999).

Um epitélio com densidade celular e nuclear aumentadas resulta em aparência colposcópica de opacidade e palidez. É a característica básica da neoplasia intra-epitlial e

invasiva. Quando o ácido acético é aplicado, o epitélio atípico aparece como uma área bem delimitada de coloração branca ou cinza.

As áreas brancas podem ser destituídas de vasos intra-epiteliais, os quais geralmente as delimitam produzindo o padrão em pontilhado ou mosaico.

A razão para a reação branca do ácido acético ainda não está bem esclarecida, mas acredita-se que o ácido induza uma coagulação reversível de determinadas proteínas epiteliais e estromais.

O teste de Schiller produz alterações na cor do epitélio, permitindo melhor identificação dos limites externos das lesões intra-epiteliais. Essa resposta tecidual após a aplicação da solução de Lugol baseia-se nas diferenças de conteúdo de glicogênio.

2.7.2. OUTRAS UTILIZAÇÕES DO COLPOSCÓPIO

Sua utilização também é importante na investigação de lesões da mucosa anal (SCHOLEFIELD et al. 1998) e peniana (AYNAUD et al. 1992), uma vez que a aparência colposcópica de lesões intraepiteliais destas regiões é similar àquela descrita na mucosa cervical, assim como infecções subclínicas causadas por HPV (SONNEX et al. 1991; JAY et al. 1997).

A peniscopia tem sido considerada um valioso exame não só no que diz respeito a identificação de lesões displásicas causadas pelo HPV, como também na redução do índice de recidivas destas lesões nas suas parceiras sexuais (HIPPELAINEN et al. 1991).

As alterações inflamatórias localizadas em pele também podem ser submetidas a um exame microscópico detalhado, podendo ser visualizadas anormalidades superficiais do epitélio e vasculares, facilitando o diagnóstico diferencial entre as várias dermatoses comumente encontradas na população (VASQUEZ-LOPEZ et al. 2003).

A colposcopia também pode ser empregada na investigação de suspeita de abuso sexual, uma vez que as injúrias e lesões causadas pelo trauma podem ser facilmente visualizadas através do colposcópio, facilitando a elaboração de um diagnóstico preciso e confecção de uma completa documentação (McCANN et al. 1989; HOBBS et al. 1995; EDGARDH et al. 1999; LAURITSEN et al. 2000).

2.7.3. USO DO COLPOSCÓPIO NA CAVIDADE ORAL (OROSCOPIA)

Os ginecologistas têm solucionado o problema do diagnóstico precoce de lesões suspeitas da mucosa genital através da utilização sucessiva de corantes como o ácido acético e a solução de lugol, examinando-se a área afetada posteriormente com o auxílio de um colposcópio.

Alguns autores tentaram adaptar meios de diagnóstico, utilizados comumente na ginecologia, para a cavidade oral, porém algumas restrições foram observadas.

Esta utilização sucessiva de corantes foi aplicada à cavidade oral com a finalidade de auxiliar o diagnóstico de lesões suspeitas, uma vez que alterações epiteliais podem reagir após a aplicação de ácido acético e solução de Lugol (EPSTEIN et al. 1992).

A aplicação de ácido acético na mucosa oral parece não ter qualquer utilidade no diagnóstico da infecção por HPV. Na cavidade oral, as lesões aceto-brancas refletem alterações causadas pela irritação não específica mais do que pela infecção pelo HPV (SYRJANEN 1999).

Estas observações também foram reforçadas por KELLOKOSKI et al. 1990, que em seu estudo investigaram a cavidade oral de 315 mulheres com infecção genital por HPV, utilizando uma aplicação de ácido acético. Cerca de 2% das pacientes exibiram uma mucosa oral acetobranca fortemente corada. Esta acetoreatividade foi observada mais freqüentemente em pacientes fumantes, porém nenhuma relação foi encontrada entre a presença de mucosa reativa e

consumo de álcool, achados cito e histopatológicos, presença de DNA de HPV e conteúdo de glicogênio. Esta utilização do ácido acético pode não ser eficaz como critério de diagnóstico para infecção por HPV.

Lesões neoplásicas foram induzidas através de agentes carcinógenos na mucosa jugal de hamsters, sendo submetidos a posterior observação com a utilização de um microcolposhisteroscópio. Uma aplicação prévia de ácido acético a 2% foi realizada sobre a lesão. Observou-se que a distância intercapilar foi maior e a superfície epitelial foi mais irregular e nodular nos casos de CEC, quando comparados com os casos de displasia (HOWELL et al. 1986).

O microcolposhisteroscópio, após realizada pequena modificação para sua utilização oral, foi também empregado por L'ESTRANGE et al. 1989, com a finalidade de observar detalhadamente os tecidos moles da cavidade oral, permitindo um exame não invasivo através de alta magnificação e boa resolução.

Posteriormente, GYNTER et al. 2000 realizaram um estudo com a finalidade de verificar a eficácia da aplicação oral da colposcopia utilizada na ginecologia, em pacientes portadores de lesões orais suspeitas, na seleção de um local mais representativo para a realização da biópsia. Os critérios colposcópicos utilizados na ginecologia foram os mesmos utilizados naquele trabalho, no que diz respeito ao padrão vascular, distância intercapilar, contorno de superfície, cor e demarcação da lesão. Os resultados demonstraram que cerca de 83% das lesões orais estudadas exibiram alterações colposcópicas, enfatizando também vantagens estatisticamente significantes nas biópsias guiadas através do colposcópio, quando comparadas àquelas selecionadas apenas por exame clínico.

2.8. ASPECTOS DA MUCOSA ORAL NORMAL

A cavidade é revestida por um epitélio pavimentoso estratificado de origem ectodérmica. A lâmina própria é formada por tecido conjuntivo frouxo. Ambas estão unidas por uma membrana basal. A lâmina própria apresenta papilas conjuntivas que se continuam com a submucosa, onde são encontradas pequenas e difusas glândulas salivares.

A mucosa não apresenta uma verdadeira camada de ceratina (camada córnea) como a pele, exceto nas áreas de atrito ou irritação crônica como a mucosa jugal, parte dorsal da língua e palato. As células mais superficiais da camada espinhosa, no processo de diferenciação vão assumindo forma mais achatada, e exibem a presença de grânulos de cerato-hialina no citoplasma, recebendo por esta razão, a denominação de camada granulosa. A porção mais externa do epitélio exhibe células bem achatadas, acidófilas nas quais pode persistir núcleo picnótico. Quando ocorre o desaparecimento do núcleo e o citoplasma apresenta-se densamente eosinófilo, caracteriza-se a existência de ceratinização (ISHIKAWA, WALDRON 1989).

2.9. ASPECTOS DA MUCOSA ORAL INFECTADA PELO HPV

Geralmente, apresenta-se com uma proliferação benigna do epitélio escamoso estratificado acantótico, com projeções papilares superficiais levemente ceratóticas. Eixos delgados de tecido conjuntivo do cório apóiam as projeções epiteliais papilares, dando uma aparência de criptas cheias de ceratinas entre proeminências.

O HPV pode causar um efeito citopático em algumas células epiteliais caracterizado pela formação de um halo circunscrito à região nuclear conhecido como coilocitose. O halo é relativamente amplo e causado pelo efeito citopático do vírus. A densidade do citoplasma

corresponde à condensação das fibrilas citoplasmáticas, tornando-o róseo ou azul, ou ambas (policromasia).

O núcleo do coilocito é considerado anormal, alargado e hipercromático (grande e escuro). A membrana nuclear e a cromatina usualmente aparecem mais escuras, nítidas e com aspecto granular. Por vezes, o núcleo pode apresentar-se displásico, picnótico, fragmentado ou com cromatina marginalizadas. O nucléolo pode ser discreto ou ausente. A polinucleação também é um achado freqüente.

A disceratose é caracterizada por células anormais ceratinizadas, com perda de polaridade nuclear podendo ocorrer em grupos ou isoladamente. As células disceratóticas leves possuem citoplasma laranja e núcleo atípico, denso e picnótico. Essas células, por vezes, lembram as da paraceratose atípica (SCULLY et al. 1996).

Os macrócitos possuem citoplasma azul ou usualmente, policromático. Vacuolização citoplasmática é um achado relativamente comum e podem conter partículas, neutrófilos ou ainda, outras células escamosas. O núcleo é geralmente alongado, múltiplos e atípicos. A razão núcleo/citoplasma, no entanto é relativamente baixa ou quase normal (DeMAY 1996).

À oroscopia, o epitélio escamoso estratificado infectado pelo HPV pode apresentar longas projeções digitiformes com alças de vasos capilares. Após o teste do ácido acético, a maioria das lesões torna-se esbranquiçada e vasos associados tornam-se menos proeminentes. Geralmente, apresenta uma coloração esbranquiçada muito brilhante, aspectos de pontilhado e mosaico podem ser vistos.

3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVO GERAL

A colposcopia é um exame complementar seguro e eficiente no diagnóstico precoce de lesões iniciais ou suspeitas de malignidade do colo uterino. O câncer bucal possui um número considerável de características análogas ao câncer uterino, desde o epitélio envolvido, o tipo histológico de câncer mais freqüente (carcinoma de células escamosas) e a associação com infecção por HPV expressa em vários relatos na literatura. A citologia esfoliativa vem sendo indicada, de maneira semelhante, na detecção de lesões precursoras da cavidade oral. Assim, a utilização da colposcopia (método complementar bem estabelecido no diagnóstico precoce do câncer cervical) poderia ser estendido à mucosa oral (oroscopia) no auxílio à detecção das lesões precursoras do câncer bucal e/ou indicativas da infecção pelo HPV.

3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Verificar uma possível associação entre as lesões cérvico-vaginais induzidas pelo HPV e alterações na mucosa da boca através da utilização da oroscopia e citologia esfoliativa da cavidade oral em pacientes portadoras de infecção pelo HPV não tratadas, confirmadas ao exame cito ou histopatológico.
- II. Verificar a eficácia do instrumento designado colposcópio como método auxiliar ao exame clínico da cavidade oral (oroscopia);
- III. Analisar a relação entre a ocorrência de alterações epiteliais na cavidade oral e os hábitos de tabagismo e sexo oral, bem como a idade da primeira relação sexual das pacientes e o número de parceiros envolvidos;

IV. Analisar a relação entre a ocorrência de lesões escamosas intraepiteliais de baixo e alto grau cervicais e os hábitos de tabagismo e sexo oral, bem como a idade da primeira relação sexual das pacientes e o número de parceiros envolvidos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi selecionada uma amostra representada por 50 pacientes portadoras de lesões causadas por HPV no colo uterino, diagnosticadas anteriormente através de citologia esfoliativa e/ou biópsia, sem história de tratamento prévio, no Serviço de Colposcopia do Hospital das Clínicas do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, no período de março a junho de 2002.

As lesões cervicais foram classificadas em lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau e alto grau, de acordo com o Sistema Bethesda (2001). Foram colhidas as informações sobre o hábito de tabagismo, sexo oral, a idade da primeira relação sexual e o número de parceiros sexuais utilizando-se uma ficha padrão elaborada para a pesquisa (ANEXO 1). As pacientes foram submetidas a exames na cavidade oral em três etapas distintas, abaixo descritas:

- exame físico minucioso através da inspeção e palpação de toda a mucosa oral da paciente para detecção de alterações na mucosa;
- coleta de material para exame citológico. Para isso, foi realizada uma higienização prévia utilizando bochecho com água. O esfregaço colhido da mucosa oral foi colocado sobre lâmina de vidro limpa e seca, com auxílio de espátula de madeira posteriormente, fixado em álcool a 90%. As áreas escolhidas para a obtenção dos esfregaços foram as visíveis à inspeção clínica desarmada como, mucosa labial superior e inferior, mucosa jugal, língua e assoalho e palato duro, no seu terço médio. As lâminas foram coradas pelo método de Papanicolaou e submetidas à análise por citopatologista. Foram utilizados os critérios clássicos para o diagnóstico citológico da infecção pelo HPV utilizando-se como base as descrições feitas por DeMAY (1996):

- o Coilocitose
 - Halos citoplasmáticos

- Displasia nuclear
- o Disceratose
 - Paraceratose atípica
 - Displasia ceratinizada
- o Macrócitos e displasia (sugestivo)

A coilocitose foi considerada o critério maior para a seleção dos casos.

- Em uma segunda consulta oito dias após, as pacientes foram submetidas à oroscopia, em posição sentada. Realizou-se higienização prévia do local utilizando bochecho com soro fisiológico. Foi realizado, inicialmente, um exame panorâmico da mucosa para identificação de alteração epitelial e colhido novo material para exame citológico, bem como, a fim de obter uma maior investigação das áreas pouco acessíveis ao exame desarmado. O aparelho utilizado para oroscopia foi o colposcópio da marca INAMI (Nippon Clinic Ltda), utilizando-se uma câmera Watec e o programa Diagnose 6. Todos os casos foram fotografados. Com o auxílio de um filtro verde, a mucosa foi novamente examinada para uma melhor visualização dos vasos sanguíneos. Logo após, foi realizado um bochecho com ácido acético a 5% e toda a cavidade oral foi posteriormente, examinada com o auxílio do mesmo equipamento. Para a descrição das lesões do epitélio malpighiano identificados à oroscopia, utilizou-se como base a classificação (abaixo descrita) definida durante o Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia em Roma (1990), para descrição colposcópica das lesões cervicais, que vem sendo utilizada atualmente na Ginecologia. Foram realizadas pequenas adaptações para o uso da cavidade oral, descritas no item “Aspectos anormais” pela exclusão do tópico “Dentro e fora da zona de transformação”, uma vez que essa é inexistente na cavidade oral.

A. Aspectos normais:

- 1- Epitélio escamoso
- 2- Epitélio cilíndrico
- 3- Zona de Transformação

B. Aspectos anormais

- 1- Dentro da zona de transformação
 - Epitélio acetobranco
 - Leucoplasia
 - Pontilhado
 - Mosaico
 - Vasos atípicos
 - Áreas iodo negativas
- 2- Fora da zona de transformação
 - Epitélio acetobranco
 - Leucoplasia
 - Pontilhado
 - Mosaico
 - Vasos atípicos
 - Áreas iodo negativas

Alterações menores (Grau I)	Alterações maiores (Grau II)
Epitélio aceto branco fino	Espesso
Leucoplasia fina	Áspera
Pontilhado fino irregular	Grosseiro irregular
Mosaico delicado regular	Grosseiro irregular
Vasos atípicos discretos	Acentuados

C. Suspeita de invasão

D. Colposcopia Insatisfatória

E. Aspectos vários

As pacientes foram informadas desde o início sobre o objetivo deste trabalho, e concordaram em participar de forma livre e esclarecida através da assinatura de termo de consentimento (ANEXO 2).

Os dados colhidos foram submetidos a testes estatísticos do qui-quadrado e de Kruskal-Wallis.

A pesquisa foi submetida e aprovada pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (ANEXO 3).

5. RESULTADOS

A amostra foi constituída por 50 pacientes aleatoriamente selecionadas e portadoras de lesões causadas por HPV em mucosa cervical uterina confirmadas cito ou histologicamente, não submetidos a tratamento, no período compreendido entre março e junho de 2002.

Como se pode observar na Tabela 1, houve predominância das lesões escamosas intra-epiteliais de alto grau (displasias moderada, acentuada e carcinoma *in situ*/ NIC 2, NIC 3) presentes em 26 pacientes (52%), enquanto que as lesões de baixo grau (alterações correspondentes a infecção por HPV e a displasia leve/ NIC 1) corresponderam a 24 pacientes (48%).

Tabela 1. Distribuição das pacientes em relação às lesões cervicais detectadas ao exame cito ou histopatológico

Lesão cervical	n	%
Baixo grau	24	48
Alto grau	26	52
Total	50	100

Em relação a idade das pacientes pesquisadas, observa-se que cerca de 50% das pacientes (n= 25) estavam compreendidas numa faixa etária entre 31 e 40 anos, enquanto 34% (n= 17) na de 21 a 30 anos (Tabela 2). A idade média das pacientes estudadas foi de 33.5 anos, tendo a idade mínima de 19 e a máxima de 50 anos.

Tabela 2. Distribuição das pacientes em relação à faixa etária

Faixa etária	n	%
10-20 anos	01	02
21-30 anos	17	34
31-40 anos	25	50
41-50 anos	07	14
Total	50	100

As pacientes avaliadas tiveram em média 3,4 parceiros sexuais, sendo o mínimo de um e o máximo de nove. Os nossos resultados revelaram também que cerca de 52% das mulheres (n= 26) apresentaram história sexual com mais de três parceiros, como pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição das pacientes em relação ao número de parceiros sexuais

Número de parceiros	N	%
< 3 parceiros	24	48
≥ 3 parceiros	26	52
Total	50	100

A média da idade da primeira relação sexual foi de 17,4 anos. A tabela 4 mostra que a grande maioria das pacientes, cerca de 80% (n= 40) iniciaram a vida sexual na faixa etária entre 10 e 20 anos.

Tabela 4. Distribuição das pacientes em relação à idade do primeiro coito

Idade da primeira relação sexual	N	%
10-20 anos	40	80
21-30 anos	10	20
31-40 anos	-	-
41-50 anos	-	-
Total	50	100

O teste qui-quadrado mostra que não houve associação estatisticamente significativa entre a prática de sexo oral e ocorrência de lesão cervical ($p = 0,289$; Tabela 5). Entretanto, a prática do sexo oral foi relatada por 52% dos casos ($n = 26$).

Tabela 5. Distribuição dos casos de acordo com a prática de sexo oral e ocorrência de lesão escamosa intra-epitelial cervical

Sexo oral		Lesão		Total
		Lesão de baixo grau	Lesão de alto grau	
Presente	N	6 (60,0%)	5 (40,0%)	11
Passado	N	5 (30,8%)	10 (69,2%)	15
Nunca	N	13 (54,5%)	11 (45,4%)	24
Total	N	24 (48,9%)	26 (51,1%)	50 (100%)

Como pode se observar na Tabela 6, a maioria dos casos, cerca de 54% das pacientes ($n = 27$), relatara possuir hábito de tabagismo, sendo destes 30% com história presente.

Tabela 6. Distribuição dos casos em relação ao hábito do tabagismo

Tabagismo	N	%
Presente	15	30
Passado	12	24
Nunca	23	46
Total	50	100

A Tabela 7 mostra a distribuição dos casos em relação a média e mediana da idade, do número de parceiros sexuais e idade da primeira relação sexual, de acordo com o tipo de lesão escamosa intra-epitelial cervical. O teste de Kruskal Wallis mostra que não houve evidência de associação estatisticamente significativa entre lesão e idade ($p = 0,309$); lesão e número de parceiros sexuais ($p = 0,759$); lesão e idade da primeira relação sexual ($p = 0,309$).

Tabela 7. Distribuição da média e mediana dos casos em relação à idade, número de parceiros sexuais, idade da primeira relação sexual, de acordo com o tipo de lesão escamosa intra-epitelial cervical

Variável	Lesão	N	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo
Idade	Lesão de baixo grau	24	32,0	33,0	7,7	19	46
	Lesão de alto grau	26	35,0	36,0	6,6	24	50
No. De Parceiros sexuais	Lesão de baixo grau	24	3,6	3,0	3,0	1	9
	Lesão de alto grau	26	3,3	2,0	2,8	1	9
Idade da primeira relação sexual	Lesão de baixo grau	24	18,2	18,0	4,4	12	29
	Lesão de alto grau	26	16,7	16,0	2,7	12	23

OROSCOPIA

A utilização da técnica permitiu através da utilização das lentes de magnificação uma melhor visualização da superfície epitelial e da vascularização. Houve pleno acesso ao exame das mucosas labiais superior e inferior, mucosa jugal, língua, assoalho e palato duro no seu terço médio.

Observamos que o exame microscópio de algumas áreas intra-orais foi dificultoso em decorrência do acesso limitado, resultando em má focalização, sobretudo das áreas mais posteriores da cavidade oral e a porção mais anterior do palato, em decorrência de sua inclinação.

À oroscopia, a mucosa oral normal apresenta-se plana, regular e de coloração rósea. A superfície topográfica e o grau de ceratinização do epitélio podem ser prontamente observados e documentados. O padrão vascular, a distância intercapilar, o padrão da superfície, cor e opacidade epitelial também podem ser detalhadamente descritos.

Os vasos sanguíneos da mucosa são ampliados e observados minuciosamente. Sua disposição é caracterizada por uma fina rede de capilares subepiteliais, dispostos paralelamente à superfície, diminuindo progressiva e uniformemente em calibre. A distância intercapilar apresenta-se espaçada com intervalos regulares (Figura 1).

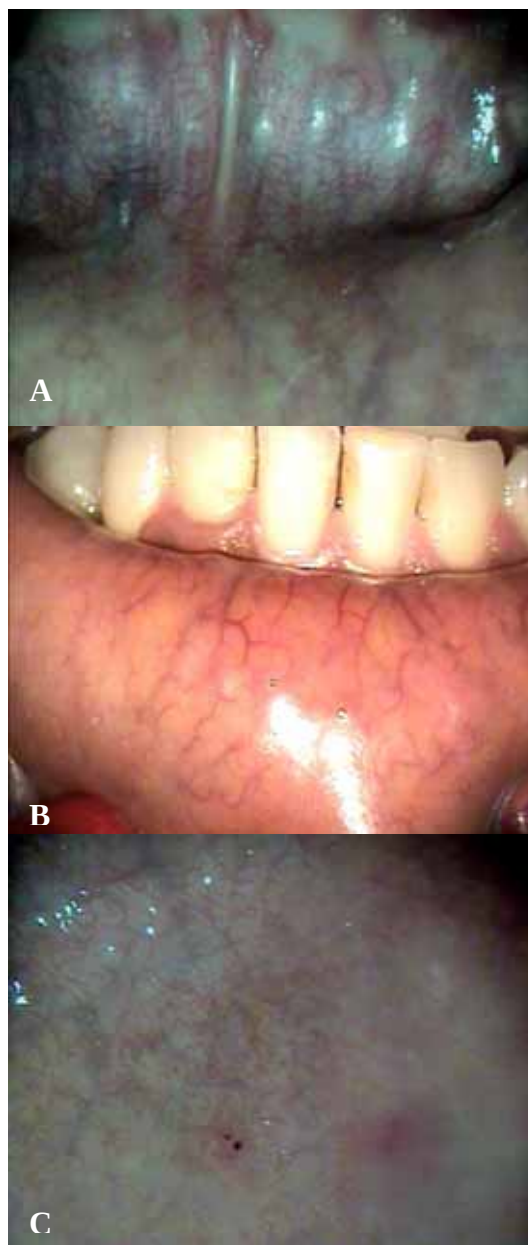


Figura 1. Achados oroscópicos dos vasos sanguíneos normais em mucosa gengival (A) e labial inferior (B) e em mucosa jugal (C) (16x).

Com o auxílio de um filtro verde, a angioarquitetura terminal pode ser melhor observada assim como o aspecto de ramificação da rede capilar (Figura 2).



Figura 2. Visualização de vasos sanguíneos normais em mucosa labial inferior com auxílio de filtro verde (16x).

Um achado comum na mucosa oral labial é o chamado grânulos de Fordyce, conceituado como glândulas sebáceas ectópicas localizadas na mucosa oral. À oroscopia, os grânulos apresentam-se como pequenas elevações papulares, cobertas por mucosa de coloração normal (Figura 3).



Figura 3. Visualização dos grânulos de Fordyce em mucosa labial inferior (16x).

Após a aplicação do ácido acético a 5%, a mucosa oral torna-se mais esbranquiçada, permitindo uma melhor análise da cor e configuração da superfície epitelial. As áreas ceratinizadas da mucosa nas regiões onde são comuns traumatismos ou irritações crônicas inespecíficas tornam-se mais brilhantes e com textura suave, à oroscopia. Outros achados oroscópicos freqüentes também podem ser identificados como a linha Alba (Figura 4, seta), localizada na linha de oclusão dentária, que pode ser nitidamente visualizada na mucosa jugal após a aplicação do ácido acético. Neste momento, os vasos sanguíneos tornam-se menos visíveis.

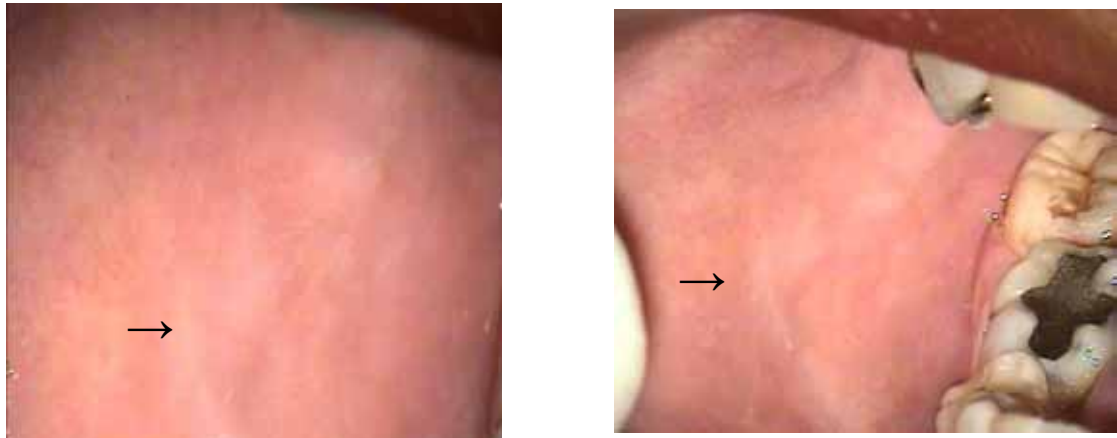


Figura 4. Achados oroscópicos da mucosa jugal normal após a aplicação do ácido acético (16x).

As papilas linguais também podem ser facilmente examinadas e documentadas através da oroscopia (Figura 5), notando-se o seu aspecto típico filiforme e fungiforme.



Figura 5. Visualização das papilas linguais (16x).

CITOLOGIA ESFOLIATIVA DA CAVIDADE ORAL

A análise da citologia esfoliativa também foi considerada em sua totalidade dentro dos limites da normalidade.

Houve predominância nos esfregaços das células superficiais (Figura 6), com formato poliédrico, citoplasma fino e amplo, eosinófilo, de coloração rósea ou laranja, através do método de Papanicolaou. O núcleo é picnótico, e freqüentemente as células apresentam-se anucleadas (escamas).

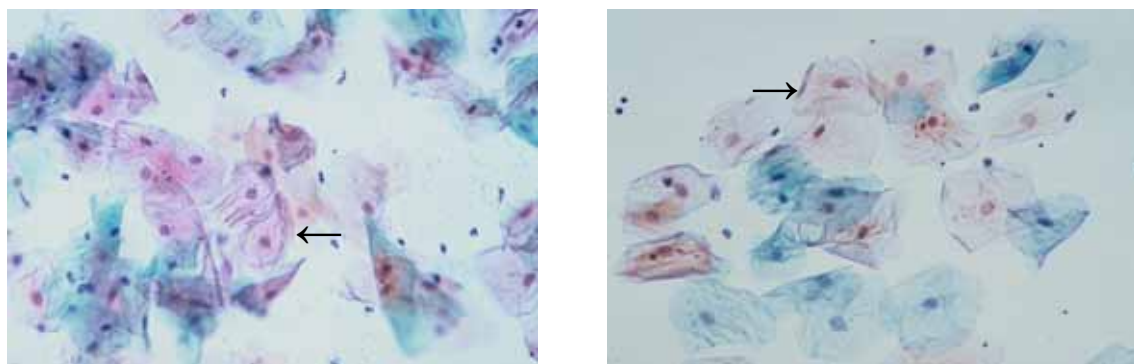


Figura 6. Apresentação de células superficiais (Papanicolaou, original 400x).

Dentro do citoplasma de algumas células superficiais, pode-se observar a presença de grânulos de cerato-hialina, caracterizando células escamosas maduras, sob a forma de inclusões pigmentares (Figura 7).

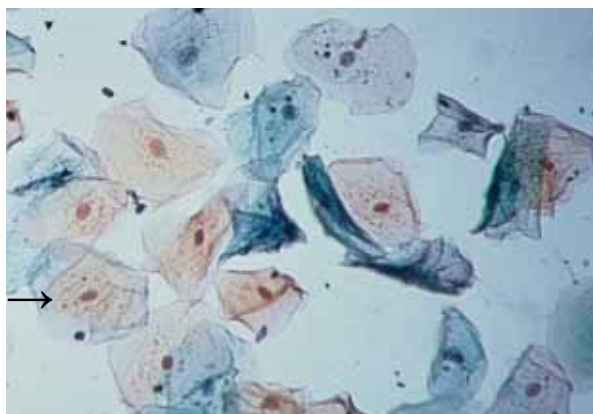


Figura 7. Presença dos grânulos de cerato-hialina nas células superficiais (Papanicolaou, original 400x).

As células intermediárias também são abundantes (Figura 8). Seu citoplasma é amplo, porém menor que o das células superficiais, possuindo tendência a ser basófilo, corando-se verde

ou azul pelo método de Papanicolaou. Geralmente, seu núcleo é maior que o das células superficiais (Figura 9).

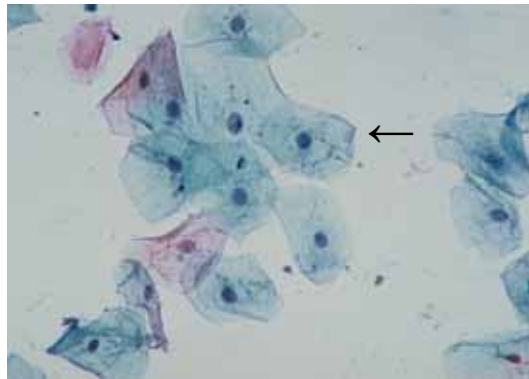


Figura 8. Apresentação de células intermediárias (Papanicolaou, original 400x).

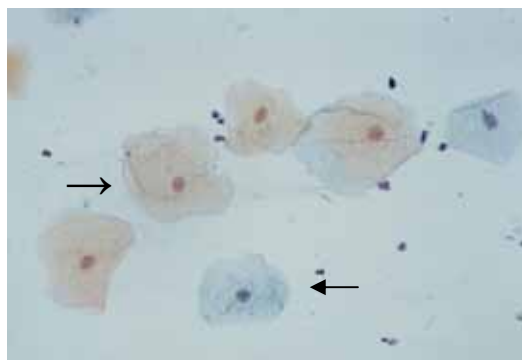


Figura 9. Diferença entre as células superficiais (seta fina) e intermediárias (seta grossa) (Papanicolaou, original 400x).

Não foi observada a presença de células parabasais, consistente com a ausência de erosões ou úlceras na mucosa oral. A quantidade de muco foi considerada escassa. Os neutrófilos polimorfonucleares estavam presentes em quantidade mínima, não indicativa de processo inflamatório ou infeccioso (Figura 10).

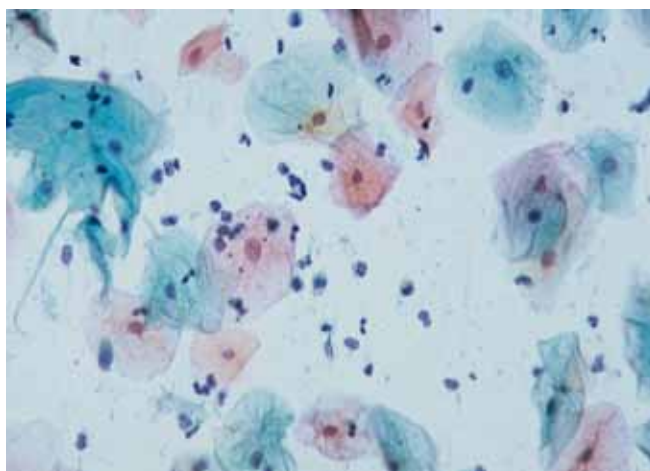


Figura 10. Presença de ocasionais neutrófilos, em áreas focais do esfregaço (Papanicolaou, original 400x).

6. DISCUSSÃO

As infecções genitais por HPV são freqüentemente generalizadas e em geral podem ser responsáveis por alterações não evidenciadas clinicamente em qualquer outra membrana mucosa do organismo (PREMOLI-DE-PERCOCO et al. 1998; MARAIS et al. 2001). Desta forma, o epitélio oral pode servir como reservatório para novas infecções assim como, desencadear contínua disseminação do vírus, uma vez que a mucosa oral inclui parte do sistema imunológico comum das mucosas (KELLOKOSKI et al. 1992; SCULLY 2002).

Segundo GIRALDO et al. 1996, a infecção viral não depende única e exclusivamente do contato sexual para se manifestar, mas também envolve outros fatores como a resistência imunológica individual e a freqüência dos coitos.

A prática do sexo oral é considerada uma possível via de transmissão da infecção por HPV. Essa prática pode estar subestimada em parte das pesquisas em decorrência de muitos pacientes sentirem-se constrangidos em confirmá-la, como consequência de fatores sócio-culturais e religiosos. Apesar disso, no nosso material, 52% das pacientes admitiram realizá-la.

Essas pacientes podem realmente não ter infecção pelo HPV na mucosa oral, concomitante à infecção cervical. Contribuindo para essa possibilidade há o fato de que como as pacientes estudadas já tinham história de infecção por HPV, poderiam estar tomando maiores cuidados quanto ao tipo de prática sexual ou mesmo nos hábitos de higiene genital.

Do mesmo modo, fatores como enzimas salivares, deglutição (exercendo uma função mecânica) e higiene oral poderiam dificultar a instalação da infecção viral na boca.

Em nossa pesquisa, não foram observadas alterações do epitélio escamoso estratificado da cavidade oral das pacientes portadoras de lesões cervicais uterinas causadas por HPV, à inspeção clínica desarmada ou complementada pela oroscopia e citologia.

A oroscopia e a citologia também não são consideradas técnicas de grande sensibilidade, uma vez que não são capazes de detectar um baixo número de cópias virais nos tecidos orais.

As infecções clínicas podem ser detectadas pela inspeção desarmada da cavidade oral ou complementada pela oroscopia. Por outro lado, as infecções subclínicas seriam detectadas apenas ao exame citológico pelo achado da coilocitose. No presente material não foram encontradas alterações do epitélio escamoso estratificado da mucosa oral quer através da oroscopia, quer ao exame citológico dos raspados. A ausência de alterações significativas, no entanto, não descartam a possibilidade de infecção latente, uma vez que essas só podem ser detectadas por métodos moleculares pelo achado de HPV-DNA. Por se tratar de tecnologia diagnóstica de alto custo e complexidade, bem como de acesso limitado, a hibridização e PCR não puderam ser utilizadas nesta pesquisa. BADARACCO et al. 1998, já sugeria que a infecção por HPV pode ser detectada numa maior taxa de prevalência quando técnicas cada vez mais sensíveis são utilizadas. SUMMERSGILL et al. 2001, em seu trabalho mostraram que com o passar do tempo a carga viral pode tornar-se indetectável no organismo, a depender de alterações nos níveis hormonais e imunológicos. Esta regressão espontânea também foi mencionada por SCULLY 2002, referindo-se às regressões das lesões de pele relacionadas ao HPV. Evidências sugerem que o epitélio oral geralmente armazena um baixo número de cópias virais quando comparado com a quantidade observada na mucosa genital (MILLER et al. 1994; LAMPROPOULOS et al. 1997; ELAMIN et al. 1998; KAY et al. 2002). Desta forma, poderia ser útil o emprego de métodos de alta sensibilidade e especificidade para a detecção da infecção por HPV nesta localização, tais como hibridização e PCR.

A prevalência extremamente variável da infecção por HPV na cavidade oral não se deve apenas à sensibilidade do método empregado. O tamanho e a representatividade da amostra, a população estudada e seus hábitos sócio-culturais podem interferir diretamente nos resultados da

pesquisa. Em nosso estudo, a amostra constituída por 50 mulheres, pode ser considerada pequena para a comprovação da presença desta infecção na cavidade oral, todavia chamamos atenção que os estudos de BADARACCO et al. 1998, utilizou-se de apenas de 29 casos e o de KAY et al. 2002, de 31 pacientes, embora tenham sido utilizadas técnicas moleculares de diagnóstico.

Em contrapartida, MILLER et al. 1994, enfatizaram que genótipos de HPV ainda não identificados podem estar armazenados no epitélio oral sendo impossível o seu reconhecimento mesmo através das sondas específicas já existentes, subestimando os resultados. Outro aspecto a se levar em consideração é que, o HPV pode tratar-se de um mero passageiro do epitélio oral, tornando ainda mais difícil a sua detecção.

A citologia esfoliativa é considerada um método bem estabelecido na detecção das lesões da cérvix uterina. Trata-se de um procedimento não invasivo, de baixo custo e que não provoca qualquer desconforto ao paciente, que já foi incorporada à medicina oral e considerada método eficiente, não só com finalidade de diagnóstico citológico, permitindo a detecção do HPV e classificação das cepas de baixo e alto risco através de métodos moleculares (VIDAL et al. 2001).

Vários pesquisadores referem o exame das células esfoliadas através da técnica convencional utilizando-se espátula metálica ou de madeira podem não incluir células da camada basal e supra-basal, as quais são células alvo da infecção por HPV. (GOPALAKRISHNAN et al. 1997; MILLER, JOHNSTONE 2001; SCULLY 2002).

Este fato foi também comprovada por AL-BAKKAL et al. 1999, que conseguiram detectar o gene E6 na camada basal do epitélio como sendo indicativo da integração viral no genoma do hospedeiro.

Dessa forma, acreditamos que a utilização dos esfregaços citológicos para detecção do DNA viral por métodos moleculares pode não ser totalmente eficaz, pois utiliza-se apenas de células da camada superficial e intermediária.

LAMPROPULOS et al. referiram em 1997, que a utilização de citologia esfoliativa com o auxílio de cytobrush para a coleta de material é considerada mais eficiente e significativa quando comparada com a utilização da técnica convencional.

De acordo com EVERSOLE et al. 1987; KE et al. 1999, a prevalência de infecção por HPV no câncer tonsilar é maior que esta infecção em outras áreas da cavidade oral, quando comparados aos índices de prevalências de HPV na língua e mucosa bucal.

Esta evidência também foi apontada por SCULLY 2002, suportando a idéia que a atividade viral pode estar confinada às células tumorais e que o HPV possui um importante papel no desenvolvimento dos canceres localizados na região de cabeça e pescoço, principalmente o carcinoma tonsilar.

Do mesmo modo, MILLER et al. 2001 comprovaram que em pacientes portadores de canceres localizados na região anogenital causados por HPV, o risco da ocorrência de câncer na região tonsilar pode aumentar em até 4 vezes.

A aplicação oral do colposcópio foi previamente descrita por GYNTHNER et al. 2000 com a finalidade de selecionar o melhor sítio para a realização da biópsia em pacientes portadores de lesões suspeitas na cavidade oral. Esses autores consideram a oroscopia um valioso instrumento na análise de alterações vasculares na mucosa oral. Esse autor utilizou a designação “Microscopia oral direta” para a técnica. O prefixo “colpo” vem do grego *Kolpos* que significa vagina (DORLAND’S 2000). No nosso estudo, optamos por designar a aplicação do colposcópio à cavidade oral como **Oroscopia**, a maneira da sua utilização na vulva (Vulvosopia) e no pênis (Peniscopopia).

Adaptamos também a Classificação utilizada para a avaliação das lesões cervicais à colposcopia pela retirada do item “Zona de transformação”, pois a cavidade oral é totalmente revestida por epitélio malpighiano. A metaplasia pode ocorrer pela transformação do epitélio

escamoso estratificado não ceratinizado para epitélio escamoso ceratinizado, responsável pelo aspecto clínico de placa branca (leucoplasia).

Como já mencionado, a infecção por HPV possui tropismo pela área tonsilar, principalmente o complexo palato duro/ palato mole/ úvula segundo EVERSOLE et al. 1987.

Desta forma, o exame colposcópico das regiões mais posteriores da cavidade oral pode ser considerado insuficiente, uma vez que não se consegue realizar um exame mais detalhado e minucioso desta área. Para o exame da cavidade oral, seria importante realizar uma adaptação do instrumento, sobretudo na angulação de seus braços. Seria também de grande validade, adaptar uma posição mais adequada para que o paciente possa ser examinado com mais conforto e facilidade.

Acreditamos que o desenvolvimento de equipamento semelhante, adaptado à cadeira odontológica, resolveria o problema, facilitando o acesso a essas áreas, bem como minimizaria a movimentação da cabeça do paciente durante a realização do exame.

A dificuldade na observação de algumas regiões anatômicas mais próximas da orofaringe também poderia ser amenizada com a utilização do microcolpohisteroscópio.

Em 1986, HOWELL et al. utilizaram este equipamento para observar alterações epiteliais na mucosa jugal de hamsters portadores de lesões neoplásicas induzidas, principalmente em se tratando de alterações vasculares.

Como o microcolpohisteroscópio possui uma lente associada a um cabo de fibra óptica, a área a ser investigada pode ser aproximada, facilitando a observação meticulosa da superfície mucosa.

Posteriormente, L'ESTRANGE et al. em 1989 mencionaram a utilização intra-oral do microcolpohisteroscópio permitindo um exame não invasivo, de magnificação intermediária e

boa resolução. No Serviço de Colposcopia do Hospital das Clínicas do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, não existe esse equipamento, de forma que não foi possível utilizá-lo na presente pesquisa.

Porém, no nosso material, a utilização do ácido acético em nada contribuiu para a identificação de lesões que não foram detectadas pela inspeção desarmada ou associada a oroscopia.

Nossos achados estão de acordo com os de SYRJANEN 1999, que considerou pouco eficaz a utilização do ácido acético na detecção da infecção por HPV subclínica na mucosa oral, uma vez que as áreas aceto-brancas podem refletir apenas alterações causadas por irritação crônica não específica da mucosa. Achados habituais como a linha alba, ou áreas de traumatismos localizadas na linha de oclusão dentária podem ser facilmente reativas à utilização do ácido acético. No nosso material esse foi um achado freqüente.

Relato semelhante havia sido anteriormente por KELLOKOSKI et al. 1990, que encontraram acetoreatividade na cavidade oral das pacientes estudadas, principalmente em fumantes, visto que o fumo é considerado um agente químico e físico irritante da cavidade oral.

As nossas pacientes não apresentaram alterações significativas da mucosa oral. Os achados foram dentro da normalidade, incluindo alterações típicas de irritação crônica como a linha alba.

Na literatura, não encontramos descrições da mucosa oral normal magnificada por lentes de aumento (oroscopia). Acreditamos ter contribuído para a descrição da mucosa oral normal pela utilização mais detalhada permitida pelo equipamento, bem como para desenvolvimento da metodologia aplicada à cavidade oral.

7. CONCLUSÕES

Utilizando-se o colposcópio, como instrumento para a oroscopia, e a citologia esfoliativa para o exame da cavidade oral em 50 pacientes portadoras de infecção genital pelo HPV podemos concluir que:

1. Não foram encontradas lesões orais significativas;
2. O uso do colposcópio na cavidade oral (oroscopia) permite a visualização das mucosas labiais superior e inferior, mucosa jugal, língua, assoalho e palato duro, em seu terço médio;
3. O uso do colposcópio no exame da cavidade oral (oroscopia) tem limitações técnicas, sobretudo pela dificuldade de visualização da área tonsilar;
4. Não encontramos associação significativa entre lesão escamosa intra-epitelial cervical de baixo e alto grau e a idade, número de parceiros sexuais, idade da primeira relação sexual e prática de sexo oral.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBEY, L.M.; PAGE, D.G.; SAWYER, D.R. The clinical and histopathological features of a series of 464 oral squamous papillomas. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 49, n. 5, p. 419-28. may. 1980.

ABREU E LIMA, M.C.C. Sistema Bethesda- versão 2001- Aspectos de interesse para o anatomopatologista. **O Patologista**, São Paulo, p. 5. set./out./nov./dez. 2001.

ABDELSAYED, R.A. Study of human papillomavirus in oral epithelial dysplasia and epidermoid carcinoma in the absence of tobacco and alcohol use. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 71, n. 6, p. 730-2. jun. 1991.

AL-BAKKAL, G.; FICARRA, G.; McNEILL, K. et al. Human papillomavirus type 16 E6 gene expression in oral exophytic epithelial lesions as detected by in situ rtPCR. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** V. 83, n. 4, p. 471-7. apr. 1999.

ANDERSSON, G.; VALA, E.K.; CURVALL, M. The influence of cigarette consumption and machine yields of tar and nicotine on the nicotine uptake and oral mucosal lesions in smokers. **J. Oral Pathol. Med.** V. 26, n. 3, p. 117-23. mar. 1997.

ANDROPHY, E.J. Molecular biology of human papillomavirus infection and oncogenesis. **J. Invest. Dermatol.** V. 103, n. 2, p. 248-56. aug. 1994.

AXELL, T.; HAMMARSTROM, L.; LARSSON, A. Focal epithelial hyperplasia in Sweden. **Acta Odontol. Scand.** V. 39, n. 4, p. 201-8. 1981.

AXELL, T.; PINDBORG, J.J.; SMITH, C.J. et al. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21, 1994. **J. Oral Pathol. Med.** V. 25, n. 2, p. 49-54. feb. 1996.

AYNAUD, O.; IONESCO, M.; BARRASSO, R. Male genital examination: the usefulness of penis endoscopy and the acetic acid test for the detection of papillomavirus lesions. **Ann. Urol.** V. 26, n. 1, p. 53-7. 1992.

BADARACCO, G; VENUTI, A.; DI LONARDO, A. et al. Concurrent HPV infection in oral and genital mucosa. **J. Oral. Pathol. Med.** V. 27, n. 3, p. 130-4. 1998.

BALDWIN, S.B.; WALLACE, D.R.; PAPENFUSS, M.R. et al. Human papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic. **J. Infect. Dis.** V. 187, n. 7, p. 1064-70. apr. 2003.

BANOCZY, J.; GINTNER, Z.; DOMBI, C. Effect of smoking on the development of oral leukoplakia. **Forgov Sz.** V. 94, n. 3, p. 91-6. jun. 2001.

BARRASSO, R; GUILLEMOTONIA, A. Cérvix e vagina: diagnóstico. In: GROSS, G.E.; BARRASSO, R. **Infecção por papilomavirus humano: Atlas clínico de HPV.** ArtMed: Porto Alegre. 1999. p. 147-274.

BASTA, A.; LOSTER, A.; PAWLINA, W. Accuracy of pretherapeutic diagnosis of early invasive cervical carcinoma. **Ginekol. Pol.** V. 64, n. 1, p. 12-5. jan. 1993.

BEAUDENON, S.; PRAETORIUS, F.; KREMSDORF, D. et al. A new type of human papillomavirus associated with oral focal epithelial hyperplasia. **J. Invest. Dermatol.** V. 88, n. 2, p. 130-5. feb. 1987.

CHANG, F.; SYRJANEN, S.; KELLOKOSKI, J. et al. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. **J. Oral Pathol. Med.** v. 20, n. 7, p. 305-17. aug. 1991.

CHATTERJEE, R.; MUKHOPADHYAY, D.; MURMU, N. et al. Correlation between human papillomavirus DNA detection in maternal cervical smears and buccal swabs of infants. **Indian J. Exp. Biol.** V. 36, n. 2, p. 199-202. feb. 1998.

CHAVES, A.C.M.; CHERUBINI, K. Biologia molecular do carcinoma espinocelular da cavidade oral. **R. Med. PUCRS**. V. 10, n. 3, p. 249-54. jul./ set. 2000.

CHOUKAS, N.C.; TOTO, P.D. Condyloma acuminatum of the oral cavity. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 54, n. 4, p. 480-5. oct. 1982.

CLIFFORD, G.M.; SMITH, J.S.; PLUMMER, M. et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. **Br. J. Cancer.** V. 88, n. 1, p. 63-73. jan. 2003.

COHEN, B.A.; HONIG, P.; ANDROPHY, E. Anogenital warts in children. Clinical and virologic evaluation for sexual abuse. **Arch. Dermatol.** V. 126, n. 12, p. 1575-80. dec. 1990.

COLLETA, R.D.; GRANER, E.; LOPES, M.A. et al. Os avanços da biologia molecular e o câncer bucal. **APCD**. v. 56, n. 1, p. 62-7. jan./fev. 2002.

DeMAY, R.M. **The Art & Science of Cytopathology.** Exfoliative cytology. 1 ed. American Society of Clinical Pathologists: Chicago. 1996. 462p.

DEKMEZIAN, R.H.; BATSAKIS, J.G.; GOEPFERT, H. In situ hybridization of papillomavirus DNA in head and neck carcinomas. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.** V. 113, n. 8, p. 819-21. aug. 1987.

DE PALO, G. **Colposcopia e Patologia do trato genital inferior.** 2 ed. Medsi: Rio de Janeiro. 1996. 491p.

DORLAND'S. **Illustrated Medicine Dictionary.** 29 ed. Philadelphia: Saunders Company. 2000. 380p.

DUGGAN, M.A.; MCGREGOR, S.E.; STUART, G.C. et al. The natural history of CIN lesions. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.** V. 19, n. 4, p. 338-44. 1998.

EDGARDH, K.; VON KROGH, G.; ORMSTAD, K. Adolescents girls investigated for sexual abuse: history, physical findings and legal outcome. **Forensic Sci. Int.** V. 104, n. 1, p. 1-15. sep. 1999.

ELAMIN, F.; STEINGRISMSDOTTIR, H.; WANAKULASURIYA, S. et al. Prevalence of human papillomavirus infection in premalignant and malignant lesions of oral cavity in U.K. subjects: a novel method of detection. **Oral Oncol.** V. 34, n. 3, p. 191-7. may.1998.

EPSTEIN, J.B.; SCULLY, C. SPINELLI, J. Toluidine blue and Lugol's iodine application in the assessment of oral malignant disease and lesions at risk of malignancy. **J. Oral Pathol. Med.** V. 21, n. 4, p.160-3. apr. 1992.

EVERSOLE, L.R.; LAIPIS, P.J. Oral squamous papillomas: detection of HPV DNA by in situ hybridization. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 65, n. 5, p. 545-50. may. 1988.

EVERSOLE, L.R.; LAIPIS, P.J.; MERREL, P. et al. Demonstration of human papillomavirus DNA in oral condyloma acuminatum. **J. Oral Pathol. Med.** V. 16, n. 5, p. 266-72. may. 1987.

FARIN, F.M.; BIGLER, L.G.; ODA, D. et al. Expression of cytochrome P450 and microsomal epoxide hydrolase in cervical and oral epithelial cells immortalized by human papillomavirus type 16 E6/E7 genes. **Carcinogenesis.** V. 16, n. 6, p. 1391-401. jun. 1995.

FERREIRA, S.E. Cervical intraepithelial neoplasia diagnosis: emotional impact and nursing implications. **Clin. Exc. Nurse Pract.** V. 2, n. 4, p. 218-24. jul. 1998.

FORNATORA, M.; JONES, A.C.; KERPEL, S. et al. Human papillomavirus-associated oral epithelial dysplasia (Koilocytic Dysplasia): an entity of unknown biologic potential. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** V. 82, n. 1, p. 47-56. jul. 1996.

GERSON, S.J. Oral Cancer. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.** V. 1, n. 3, p. 153-66. 1990.

GILLISON, M.L.; KOCH, W.M.; CAPONE, R.B. et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and subset of head and neck cancers. **J. Natl. Cancer Inst.** V. 92, n. 9, p. 709-20. 2000.

GIRALDO, P.C.; SIMÕES, J.A.; DANIEL-RIBEIRO FILHO, A. et al. Avaliação citológica da orofaringe de mulheres portadoras de HPV genital. **Rev. Bras. Ginec. Obstet.** V. 18, n. 9, p. 737-42. out. 1996.

GOPALAKRISHNAN, R.; WEGHORST, C.M.; LEHMAN, T.A. et al. Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** V. 83, n. 4, p. 471-7. apr. 1997.

GYNTER, G.W.; ROZELL, B.; HEIMDAHL, A. Direct oral microscopy and its value in diagnosis mucosal lesions: a pilot study. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** V. 90, n. 2, p. 164-70. aug. 2000.

HA, P.K.; PAI, S.I.; WESTRA, W.H. et al. Real-time quantitative PCR demonstrates low prevalence of human papillomaviruses type 16 in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. **Clin. Cancer Res.** V. 8, n. 5, p. 1203-9. may. 2002.

HATCH, K. Colposcopy of vaginal and vulvar human papillomavirus and adjacent sites. **Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.** V. 20, n. 1, p. 203-15. mar. 1993.

HAYA FERNANDEZ, M.C.; BAGAN SEBASTIAN, J.V.; BASTERRA ALEGRIA, J. et al. Prevalence of oral lichen planus and oral leukoplakia in 112 patients with oral squamous cell carcinoma. **Acta Otorrinolaringol. Esp.** V. 52, n. 3, p. 239-43. apr. 2001.

HELEY, S. Human papillomavirus: beware the infection you can't see. **Aust. Fam. Physician.** V. 32, n. 5, p. 311-5. may. 2003.

HIPPELAINEN, M.; YLISKOSKI, M.; SAARIKOSKI, S. et al. Genital human papillomavirus lesions of the male sexual partners: the diagnostic accuracy of peniscopy. **Genitourin. Med.** V. 67, n. 4, p. 291-6. aug. 1991.

HOBBS, C.J.; WYNNE, J.M.; THOMAS, A.J. Colposcopy genital findings in prepubertal girls assessed for sexual abuse. **Arch. Dis. Child.** V. 73, n. 5, p. 465-9. nov. 1995.

HOWELL, R.E.; DANFORTH, R.A.; BRAY, B.A. et al. Human cervical and hamsters oral epithelial neoplasia- colposcopic similiarities. **Gynecol. Oncol.** V. 24, n. 1, p. 17-22. 1986.

HOWELL, R.E.; GALLANT, L. Human papillomavirus type 16 in an oral squamous cell carcinoma and its metastasis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 74, n. 5, p. 620-6. nov. 1992.

HOWELL, R.E.; WRIGHT, B.A.; DEWAR, R. Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 to 1997. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** V. 95, n. 2, p. 205-12. feb. 2003.

HUBBARD, R.A. Human papillomavirus testing methods. **Arch. Pathol. Lab. Med.** V. 127, n. 8, p. 940-5. aug. 2003.

IDRIS, A.M.; WARNAKULASURIYA, K.A.; IBRAHIM, Y.E. et al. Toomabak-associated oral mucosal lesions in Sudanese show a low prevalence of epithelial dysplasia. **J. Oral Pathol. Med.** V. 25, n. 5, p. 239-44. may. 1996.

ISHIKAWA, G.; WALDRON, C.A. **Atlas Colorido de Patologia Oral.** 1 ed. Santos: São Paulo. 1989. 193p.

JAY, N.; BERRY, J.M.; HOGEBOM, C.J. et al. Colposcopy appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. **Dis. Colon Rectum.** V. 40, n. 8, p. 919-28. aug. 1997.

JESIEN SOKOWSKA, U.; MAJED, J.G. The role of colposcopy in evaluation of the cervix for unexpectedly positive pap smears. **Przegl. Lek.** V. 1, p. 17-9. 1999.

JIMENEZ, C.; CORRENTI, M. SALMA, N. et al. Detection of human papillomavirus DNA in benign oral squamous epithelial lesions in Venezuela. **J. Oral Pathol. Med.** V. 30, n. 7, p. 385-8. aug. 2001.

JORGE JUNIOR, J.; DE ALMEIDA, O.P.; BOZZO, L. et al. Oral mucosal health and disease in institutionalized elderly in Brazil. **Community Dent. Oral Epidemiol.** V. 19, n. 3, p. 173-5. jun. 1991.

KANNAN, K.; MUNIRAJAN, A.K.; BHUVARAHAMURTHY, V. et al. FHIT gene mutations and single nucleotide polymorphism in Indian oral and cervical squamous cell carcinoma. **Oral Oncol.** V. 36, n. 2, p. 189-93. mar. 2000.

KAY, P.; MEEHAN, K.; WILLIAMSON, A.L. The use of nested polymerase chain reaction and typing of mucosal human papillomaviruses in samples containing low copy numbers of viral DNA. **J. Virol. Methods.** V. 105, n. 1, p. 159-70. aug. 2002.

KE, L.D.; ADLER-STORTHZ, K.; MITCHELL, M.F. et al. Expression of human papillomavirus E7 mRNA in human oral and cervical neoplasia and cell lines. **Oral Oncol.** V. 35, n. 4, p. 415-20. jul. 1999.

KELLOKOSKI, J.; SYRJANEN, S.; KATAJA, V. et al. Acetowhite staining and its significance in diagnosis of the oral mucosal lesions in women with genital HPV infections. **J. Oral Pathol. Med.** V. 19, n. 6, p. 278-83. jul. 1990.

KELLOKOSKI, J.K.; SYRJÄNEN, S.M.; CHANG, F. et al. Southern blot hybridization and PCR in detection of oral human papillomavirus (HPV) infections in women with genital HPV infections. **J. Oral. Pathol. Med.** V.21, n. 10, p.459-64. nov. 1992.

KLUSSMANN, J.P.; WEISSENBOERN, S.J.; WIELAND, V. et al. Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. **Cancer.** V. 92, n. 11, p. 2875-84. dec. 2001.

KOJIMA, A.; MAEDA, H.; SUGITA, Y. et al. Human papillomavirus type 38 in infection in oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncol.** V. 38, n. 6, p. 591-6. sep. 2002.

KUFFER, R.; LOMBARDI, T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). **Oral Oncol.** V. 38, n. 2, p. 125-130. feb. 2002.

KUI, L.L.; XIU, H.Z.; NING, L.Y. Condyloma acuminatum and human papillomavirus infection in the oral mucosa of children. **Pediatr. Dent.** V. 25, n. 2, p. 149-53. mar./apr. 2003.

LAKSHMI, S.; NAIR, S.A.; PILLAI, M.R. Oral cancer and Human papillomaviruses: is there a link? **J. Surg. Oncol.** V. 52, n. 3, p. 193-6. mar. 1993.

LAMBROPOULOS, A.F.; DIMITRAKOPOULOS, J.; FRANGOULIDES, E. et al. Incidence of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 and 33 in normal oral mucosa of a Greek population. **Eur. J. Oral Sci.** V. 105, n. 4, p. 294-7. 1997.

LAURITSEN, A.K; MELDGAARD K.; CHARLES, A.V. Medical examination of sexually abused children: medico-legal value. **J. Forensic. Sci.** V. 45, n. 1, p. 115-7. jan. 2000.

LEE, C.H.; KO, Y.C.; HUANG, H.L. et al. The precancer risk of betel quid chewing, tobacco use and alcohol consumption in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis in southern Taiwan. **Br. J. Cancer.** V.88, n.3, p.366-72. feb. 2003.

L'ESTRANGE, P.; BEVENIUS, J.; WILLIAMS, L. Intraoral application of microcolpohysteroscopy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 67, n. 3, p. 282-5. mar. 1989.

LIKES, W.M.; ITANO, J. Human papillomavirus and cervical cancer: not just a sexually transmitted disease. **Clin. J. Oncol. Nurs.** V. 7, n. 3, p. 217-6. may./jun. 2003.

LINE, S.; LOPES, M.A.; ZAIA, A.A. et al. As alterações gênicas e o desenvolvimento do câncer bucal. **APCD**. V. 49, n. 1, p. 51-6. jan./fev. 1995.

LONDHE, M.; GEORGE, S.S.; SESHADRI, L. Detection of CIN by naked eye visualization after application of acetic acid. **Indian J. Cancer**. V. 34, n. 2, p. 88-91. jun. 1997.

LONING, T.; IKENBERG, H.; BECKER, J. et al. Analysis of oral papillomas, leukoplakias and invasive carcinomas for human papillomavirus type-related DNA. **J. Invest. Dermatol.** V. 84, n. 5, p. 417-20. may. 1985.

LONING, T.; REICHART, P.; STAQUET, M.J. et al. Occurrence of papillomavirus structural antigens in oral papillomas and leukoplakias. **Oral Pathol.** V. 13, n. 2, p. 155-65. apr. 1984.

LONKY, N.M.; SADEGHI, M.; TSADIK, G.W. et al. The clinical significance of the correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. **Am. J. Obstet. Gynecol.** V. 181, n. 3, p. 560-6. sep. 1999.

LUTZNER, M.; KUFFER, R.; BLANCHET-BARDON, C. et al. Different papillomaviruses as the cause of oral warts. **Arch. Dermatol.** V. 118, n. 6, p. 393-9. jun. 1982.

MADEN, C.; BECKMANN, A.M.; THOMAS, D.B. et al. Human papillomavirus, herpes simplex and the risk of oral cancer in men. **Am. J. Epidemiol.** V. 135, n. 10, p. 1093-1102. 1992.

MAIA, A.F.; LORENZATO, F. Métodos alternativos para a prevenção da neoplasia cervical. In: MARTINS, N.V. et al. **Conhecendo o HPV: patologia do trato-genital inferior. Colposcopia e CAF**. Frôntis Editorial: São Paulo. 2000. p. 113-20.

MAITLAND, N.J.; COX, M.F.; LYNAS, C. et al. Detection of human papillomavirus DNA in biopsies of human oral tissue. **Br. J. Cancer**. V. 56, n. 3, p. 245-50. sep. 1987.

MAO, E.J. Prevalence of human papillomavirus 16 and nucleolar organizer region counts in oral exfoliated cells from normal and malignant epithelia. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** V. 80, n. 3, p. 320-9. sep. 1995.

MARAIS, D.J.; BEST, J.M.; ROSE, R.C. Oral antibodies to Human papillomavirus type 16 in women with cervical neoplasia. **J. Med. Virol.** V. 65, n. 1, p. 149-54. sep. 2001.

MARKOS, A.R. The management of penile intraepithelial neoplasia in genitourinary medicine. **Int. J. STD AIDS.** V. 14, n. 5, p. 314-9. may. 2003.

MASSAD, L.S.; MEYER, P.M. Predicting compliance with follow-up recommendations after colposcopy among indigent urban women. **Obstet. Gynecol.** V. 94, n. 3, p. 371-6. sep. 1999.

McCANN, J.; VORIS, J.; SIMON, M. et al. Perianal findings in prepubertal children select for nonabuse: a descriptive study. **Child. Abuse Negl.** V. 13, n. 2, p. 179-93. 1989.

MESTECKY, J.; FULTZ, P.N. Mucosal immune system of the genital tract. **J. Infect. Dis.** V. 179, n. 3, p. 470-4. may. 1999.

MILLER, C.S.; JOHNSTONE, B.M. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-anlysis, 1982-1997. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** V. 91, n. 6, p. 622-35. jun. 2001.

MILLER, C.S.; WHITE, D.K. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma: a retrospective review of the literature. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** V. 82, n. 1, p. 57-68. jul. 1996.

MILLER, C.S.; ZEUSS, M.S.; WHITE, D.K. Detection of HPV DNA in oral carcinomas using polymerase chain reaction together with in situ hybridization. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 77, n. 5, p. 480-6. may. 1994.

MOORE, T.O.; MOORE, A.Y.; CARRASCO, D. et al. Human papillomavirus, smoking, and cancer. **J. Cutan. Med. Surg.** V. 5, n. 4, p. 323-8. jul./aug. 2001.

MORK, J.; LIE, K.; GLATTRE, E. et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck. **N. Engl. J. Med.** V. 344, n. 15, p. 1125-31. apr. 2001.

MUNOZ, N. A prevenção do câncer cervical: impacto do reconhecimento do HPV como a principal causa do câncer uterino. **O Patologista**, São Paulo, p. 8, jan./fev./mar. 2002.

NAGHASHFAR, Z.; SAWADA, E.; KUTCHER, M.J. et al. Identification of genital tract papillomaviruses HPV-6 and HPV-16 in warts of the oral cavity. **J. Med. Virol.** V. 17, n. 4, p. 313-24. dec. 1985.

NATHAN, P.M.; MOSS, T.R. Screening colposcopy in genitourinary medicine. **Int. J. STD AIDS.** V. 2, n. 5, p. 342-5. sep. 1991.

NAVARRO, C.M. Fatores de risco no desenvolvimento de câncer bucal. **Rev. da CROMG.** V. 2, n. 2, p. 98-102. jul./ dez. 1996.

NCI Bethesda System, 2001 Workshop. Disponível em: < **<http://www.bethesda2001.cancer.gov>** >. Acesso em: 20/07/2003.

NEDIC, B.; RAVIC, J.; LONCAR, S. et al. Counseling protocol for early cancer detection at the women's Health center in Ruma. **Med. Pregl.** V. 52, n. 3-5, p. 162-4. mar./may. 1999.

NEGRI, F.; MONTALE, F.; POLLASTRO, M. et al. New possibility of genetic characterization of human papillomavirus in pathology of male and female genitalia. **Minerva Ginecol.** V. 46, n. 7-8, p. 377-83. jul. 1994.

NEVILLE, B.W.; DAMM, D.D; ALLEN, C.M. **Patologia Oral & Maxilofacial.** Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. 1998. 705p. 1998.

NEVILLE, B.W.; DAMM, D.D; WHITE, D.H. **Atlas Colorido de Patologia Oral Clínica.** 2 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. 2001. 486p.

NUOVO, G.T.; O'CONNEL, M.; BLANCO, J.S. et al. Correlation of histology and human papillomavirus DNA detection in condyloma acuminatum and condiloma-like vulvar lesions. **Am. J. Surg. Pathol.** V. 13, n. 8, p. 700-6. aug. 1989.

OGURA, H.S.; WATANABE, K.; FUKUSHIMA, Y. et al. Human papilloma virus DNA in squamous cell carcinoma of the respiratory and upper digestive tracts. **Jpn. J. Clin. Oncol.** V. 23, n. 4, p. 221-5. aug. 1993.

OLIVEIRA, M.C.; SOARES, R.C.; COSTA, A.L.L. Ação oncogênica do papilomavirus humano. **Rev. Bras. Pat. Oral.** V. 1, n. 1, p. 29-38. out./dez. 2002.

PAKARIAN, F.; KAYE, J.; CASON, J. et al. Cancer associated human papillomaviruses: perinatal transmission and persistence. **Br. J. Obstet. Gynaecol.** V. 101, n. 6, p. 514-7. jun. 1994.

PALANK, C.L. An introduction to colposcopy. Concepts, controversies and guidelines for practice. **Adv. Nurse Pract.** V. 6, n. 10, p. 44-8. oct. 1998.

PARK, K.; CHERRICK, H.M.; MIN, B. et al. Active HSV-1 immunization prevents the carcinogenic activity of HSV-1 in the oral cavity of hamsters. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V.70, n. 2, p. 186-91. aug. 1990.

PARK, N.H.; MIN, B.M.; LI, S.L. et al. Immortalization of normal human oral keratinocytes with type 16 human papillomavirus. **Carcinogenesis.** V. 12, n. 1627-31. 1991.

PATERSON, I.C.; EVERSON, J.W.; PRIME, S.S. Molecular changes in oral cancer reflect aetiology and ethnic origin. **Eur. J. Cancer B. Oral Oncol.** V. 32B, n. 3, p. 150-3. may. 1996.

PEARSON, N.; CROUCHER, R.; MARCENES, W. et al. Prevalence of oral lesions among a sample of Bangladeshi medical users aged 40 years and over living in Tower Hamlets, UK. **Int. Dent. J.** V. 51, n. 1, p. 30-4. feb. 2001.

PEREYRA; E.A.G.; PARELLADA, C.I.; CHUERY, A.C.S. Papilomavírus Humano. *In*: MARTINS, N.V. et al. **Conhecendo o HPV: patologia do trato-genital inferior. Colposcopia e CAF.** Frôntis Editorial: São Paulo. 2000. p.1-12.

PEREZ, L.A. Genital HPV: links to cervical cancer, treatment, and prevention. **Clin. Lab. Sci.** V. 14, n. 3, p. 183-6. 2001.

PETE, I.; TOTH, V. BÖSZE, P. The value of colposcopy in screening cervical carcinoma. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.** V. 19, n. 2, p. 120-2. 1998.

PETIT, J.C. Leukoplakia of the oral cavity. **Rev. Belge Med. Dent.** V. 44, n. 4, p. 59-77. 1989.

PICKEL, H.; WINTER, R. Colposcopy diagnosis: clinical aspects and experiences. **Clin. Exp. Obstet. Gynecol.** V. 26, n. 2, p. 120-2. 1999.

PILLAI, M.R.; PHANIDHARA, A.; KESARI, A.L. et al. Cellular manifestations of human papillomavirus infection in the oral mucosa. **J. Surg. Oncol.** V. 71, n. 1, p. 10-5. may. 1999.

PISANI, S.; GALLINELLI, C.; SEGANTI, L. et al. Detection of viral and bacterial infections in women with normal and abnormal colposcopy. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.** V. 20, n. 1, p. 69-73. 1999.

PREMOLI-DE-PERCOCO, G.; RAMÍREZ, J.L.; GALINDO, I. Correlation between HPV types associated with oral squamous cell carcinoma and cervicovaginal cytology: an in situ hybridization study. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** V. 86, n. 1, p. 77-81. jul. 1998.

RIBALTA, J.C.L. Colposcopia: técnicas e classificações. *In*: MARTINS, N.V. et al. **Conhecendo o HPV: patologia do trato-genital inferior. Colposcopia e CAF.** Frôntis Editorial: São Paulo. 2000. p. 59-67.

ROUSS, P.; KIDD, J.G. The carcinogenic effect of a papillomavirus on the tarred skin of rabbits. I. A description of the phenomenon. **J. Exp. Med.** V. 67, p. 399-422. 1983.

SALVAT; J.; SCHMIDT, M.H; VINCENT-GENOD, A. et al. Biomarqueurs et cancers du col. **Contracept. Fertil. Sex.** V. 27, n. 7-8, p. 521-31. jul./aug. 1999.

SARANATH, D. Role of human papillomavirus and Epstein-Barr vírus in pathogenesis of Oral Câncer. In: _____. **Contemporary issues in Oral Cancer.** Oxford: New Delhi. 2000. p. 165-88.

SCHOLEFIELD, J.H.; JOHNSON, J.; HITCHCOCK A. Guidelines for anal cytology to make cytological diagnosis and follow up much more reliable. **Cytopathology.** V. 9, n. 1, p. 15-22. feb. 1998.

SCHWENGER, J.U.; VON BUCHWALD, C.; LINDEBERG, H. Oral focal epithelial. An risk of confusion with condylomas? **Ugeskr Laeger.** V. 164, n. 37, p. 4287-90. sep. 2002.

SCULLY, C. The immunology of cancer of the head and neck with particular reference to oral cancer. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 53, n. 2, p. 157-64. feb. 1982.

SCULLY, C. Viruses and cancer: Herpesvirus and tumors in the head and neck. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 56, n. 3, p. 285-92. sep. 1983.

SCULLY, C. Oncogenes, tumor supressrs and viruses in oral squamous carcinomas. **J. Oral Pathol. Med.** V. 22, n. 8, p. 337-47. 1993.

SCULLY, C. Oral squamous cell carcinoma: from an hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmtion. **Oral Oncol.** v. 38, n. 3, p. 227-34. apr. 2001.

SCULLY, C.; FIELD, J.K.; TANZACUA, H. Genetic aberrations in oral head and neck squamous cell carcinomas 2: chromossomal aberrations. **Oral Oncol.** V. 36, n. 4, p. 311-27. jul. 2000.

SCULLY, C.; FLINT, S.R.; PORTER, S.R. **Atlas Colorido de Doenças da Boca.** 2 ed. Revinter: Rio de Janeiro. 1996. 371p.

SCULLY, C.; PRIME, S.; MAITLAND, N. Papillomaviruses: their possible role in oral disease. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V.60, n. 2, p. 166-74. aug. 1985.

SHILLITOE, E.J.; GREENSPAN, D.; GREENSPAN, J.S. et al. Immunoglobulin class of antibody to herpes simplex virus in patients with oral cancer. **Cancer.** V. 51, n. 1, p. 65-71. 1983.

SHIN, K.H.; PARK, K.H.; HONG, H.J. et al. Prevalence of microsatellite instability, inactivation of mismatch repair genes, p53 mutation and human papillomavirus infection in Korean oral cancer patients. **Int. J. Oncol.** V. 21, n. 2, p. 297-32. aug. 2002.

SHROYER, K.R.; GREER, R.O. Detection of human papillomavirus DNA by in situ hybridization and polimerase chain reaction in premalignant and malignant oral lesions. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 71, n. 6, p. 708-13. jun. 1991.

SOARES, C.P.; MALAVAZI, I.; REIS, R.I. et al. Presença do papilomavirus humano em lesões malignas da mucosa oral. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** V. 35, n. 5, p. 439-44. set./out. 2002.

SONNEX, C.; SCHOLEFIELD, J.H.; KOCJAN, G. et al. Anal human papillomavirus infection: a comparative study of cytology, colposcopy and DNA hybridization as methods of detection. **Genitourin. Med.** V. 67, n. 1, p. 21-5. feb. 1991.

SUMMERSGILL, K.F.; SMITH, E.M.; LEVY, B.T. et al. Human papillomavirus in the oral cavity of children and adolescents. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** V. 91, n. 1, p. 62-9. jan. 2001.

SWAN, R.H.; McDANIEL, R.K.; DREIMAN, B.B. et al. Condyloma acuminatum involving the oral mucosa. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V.51, p. 503-8. 1981.

SYRJANEN, K.J. HPV infections and oesophageal cancer. **J. Clin. Pathol.** V. 55, n. 10, p. 721-8. oct. 2002.

SYRJANEN, S. Cavidade oral e trato respiratório superior: diagnóstico e tratamento. *In*: GROSS, G.E.; BARRASSO, R. **Infeção por papilomavirus humano: Atlas clínico de HPV**. ArtMed: Porto Alegre. 1999. p. 399-409.

SYRJANEN, S.M.; SYRJANEN, K.J.; LAMBERG, M.A. Detection of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions using in situ DNA-hybridization applied on paraffin sections. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V.62, n. 6, p. 660-7. dec. 1986.

SZCUDRAWA, A.K.; KOMNATA GAJDA, G.; BEREZA, K. et al. Colposcopy screening for prevention of uterine neck neoplasms. **Przegl. Lek.** V. 56, n. 1, p. 14-6. 1999.

TENTI, P.; ZAPPATORE, R.; MIGLIORA, P. et al. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. **Obstet. Gynecol.** V. 93, n. 4, p. 475-9. apr. 1999.

THOMAS, D.B.; RAY, R.M.; KUYPERS, J. et al. Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok III. The role of husbands and commercial sex workers. **Am. J. Epidemiol.** V. 153, n. 8, p. 740-8. 2001.

THOMAS, M.; PIM, D.; BANKS, L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. **Oncogene.** V.18, n. 53, p. 7690-700. dec. 1999.

TSENG, C.J.; LIN, C.Y.; WANG, R.L. et al. Possible transplacental transmission of human papillomaviruses. **Am. J. Obstet. Gynecol.** V. 166, n. 1, p. 35-40. jan. 1992.

TSUCHIYA, H.; TOMITA, Y.; SHIRASAWA, H. et al. Detection of human papillomavirus in head and neck tumors with DNA hybridization and immunohistochemical analysis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 71, n. 6, p. 721-5. jun. 1991.

VASQUEZ-LOPEZ, F.; MANJO-HACES, J.A.; MALDONADO-SERAL, C. et al. Dermoscopic features of plaque psoriais and lichen planus: new observations. **Dermatology.** V. 207, p. 151-6. 2003.

VELYVYTE, D.; LAISKONIS, A.; ULOZA, V. et al. Prevalence of papillomavirus infection among patients with laryngeal papillomatosis and the effects of some risk factors on the persistence of papillomatosis in the upper respiratory tract. **Medicina.** V. 38, n. 5, p. 499-504. 2002.

VESPER, M.; RIETHDORF, S.; CHRISTOPH, E. et al. Detection of human papillomavirus (HPV)-DNA in oral manifestation of lichen planus. **Mund. Kiefer Gesichtschir.** V. 1, n. 3, p. 146-9. may. 1997.

VIANA, L.C.; GEBER, S.; MARTINS, M. **Ginecologia.** Medsi: Rio de Janeiro. 1998. 756p.

VIDAL, A.K.L.; CALDAS JÚNIOR, A.F.; BRANDÃO, V.R.A. et al. Detecção do papilomavirus humano (HPV) pela captura híbrida (Tecnologia Digene) em lesões malignas da mucosa bucal. **Rev. Cons. Reg. Odontol. Pernambuco.** V. 4, n.2, p. 129-36. jul./ dez. 2001.

VIDAL, A.K.L.; SILVA. J.F. Correlação cito-histopatológica e aplicabilidade do corante azul de toluidina a 2% em lesões de mucosa oral. **Rev. Cons. Reg. Odontol. Pernambuco.** V. 2, n. 1, p. 59-72. abr. 1999.

VIRTEJ, P.; MATEI, M.; BADEA, M. et al. Cervical intraepithelial neoplasia and HPV infection. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.** V. 19, n. 2, p.179-81. 1998.

WALBOOMERS, J.M.; JACOBS, M.V.; MANOS, M.M. et al. Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwilde. **J. Pathol.** V. 189, n. 1, p. 12-19. sep. 1999.

WARD, K.A.; NAPIER, S.S.; WINTER, P.C. et al. Detection of human papillomavirus DNA sequences in oral squamous cell papillomas by the polymerase chain reaction. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.** V. 80, n. 1, p. 63-6. jul. 1995.

WASSBERG, M.; THORN, J.; YUEN, U. et al. Second primary cancers in patients with squamous cell carcinoma of the skin. **Int. J. Cancer.** V. 80, p. 511-5. 1999.

WATTS, S.L.; BREWER, E.E.; FRY, T.L. Human papillomavirus DNA types in squamous cell carcinomas of the head and neck. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V.71, n. 6, p. 701-7. jun. 1991.

WEN, S.; TSUJI, T.; LI, X. et al. Detection and analysis of human papillomavirus 16 and 18 homologous DNA sequences in oral lesions. **Anticancer Res.** V. 17, n. 1A, p. 307-11. jan-feb.1997.

WILCZYNSKI, S.P.; LIN, B.T.; XIE, Y. et al. Detection of human papillomavirus DNA and oncoprotein overexpression are associated with distinct morphological patterns of tonsillar squamous cell carcinoma. **Am. J. Pathol.** V. 152, n.1, p. 145-56. 1998.

WINTER, R. Past, present and future of oncology. **Gynakol. Geburtshifliche Rundsch.** V. 38, n. 4, p. 193-5. 1998.

WOODS, K.V.; SHILLITOE, E.J.; SPITZ, M.R. et al. Analysis of human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas. **J. Oral Pathol. Med.** V. 22, n. 3, p. 101-8. mar. 1993.

WRIGHT, V.C.; CHAPMAN, W.B. Colposcopy of intraepithelial neoplasia of vulvar and adjacent sites. **Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.** V. 20, n. 1, p. 231-55. mar. 1993.

YLITALO, N.; SORENSEN, P.; JOSEFSSON, A. et al. Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ. **Int. J. Cancer.** V. 81, n. 3, p. 357-65. may. 1999.

YOSHPE, N.S. Oral and laryngeal papilloma; a pediatric manifestation of sexually transmitted disease? **Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.** V. 31, n. 1, p. 77-83. jan. 1995.

YOO, G.H.; WASHINGTON, T.; OLIVER, J. et al. The effects of exogenous p53 overexpression on HPV-immortalized and carcinogen transformed oral keratinocytes. **Cancer.** V. 94, n. 1, p. 159-66. jan. 2002.

YOUNG, S.K.; MIN, K.W. In situ DNA hybridization analysis of oral papillomas, leukoplakias and carcinomas for human papillomavirus. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 71, n. 6, p. 726-9. jun. 1991.

ZEUSS, M.S.; MILLER, C.S.; WHITE, D.K. In situ hybridization analysis of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** V. 71, n. 6, p. 714-20. jun. 1991.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nature Rev. Cancer.** V. 2, n. 5, p. 342-50. may. 2002.

ANEXO 1

LESÕES ORAIS EM PACIENTES PORTADORES DE LESÕES CERVICAIS

No protocolo: _____

NOME: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

IDADE: _____

NÚMERO DE PARCEIROS: _____

IDADE DA PRIMEIRA RELAÇÃO SEXUAL: _____

HÁBITO:

TABAGISMO

Presente ☐ Passado ☐ Nunca ☐

SEXO ORAL

Presente ☐ Passado ☐ Nunca ☐

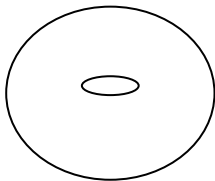
MUCOSA CERVICAL

CITOLOGIA

☐ NIC I ☐ NIC II ☐ NIC III ☐ HPV ☐ Outros _____

COLPOSCOPIA

ACHADOS ANORMAIS



☐ EAB ☐ Pontilhado ☐ Mosaico ☐ Outros _____

HISTOPATOLOGIA

☐ NIC I ☐ NIC II ☐ NIC III ☐ HPV ☐ Outros _____

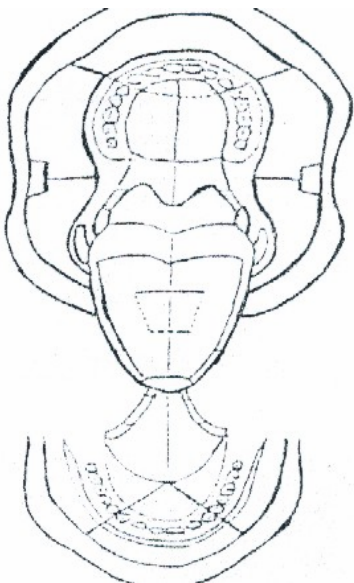
MUCOSA ORAL

COLPOSCOPIA

☐ ACHADOS NORMAIS

☐ ACHADOS ANORMAIS

☐ EAB ☐ Pontilhado ☐ Mosaico ☐ Outros _____



CITOLOGIA

☐ Normal ☐ HPV ☐ Displasia ☐ Carcinoma ☐ Outros _____

HISTOPATOLOGIA

☐ Normal ☐ HPV ☐ Displasia ☐ Carcinoma ☐ Outros _____

ANEXO 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
COMISSÃO DE ÉTICA

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Número do protocolo:

Nome da paciente:

Investigadores: Dra. Ana Micaeli Costa Ferreira/ Prof. Jair Carneiro Leão (Orientador)

Título do projeto: *A utilização da colposcopia como um meio auxiliar no diagnóstico precoce do câncer bucal*

Objetivo: Verificar a utilização da colposcopia, exame muito usado na prevenção do câncer do colo de útero, pode ser indicado como um exame capaz de detectar lesões cancerosas na boca em estágios iniciais de evolução.

Metodologia: Aproximadamente cinquenta pacientes portadoras de lesões genitais detectadas anteriormente pelo Setor de Prevenção do Hospital das Clínicas serão submetidas a uma colposcopia na boca, é um procedimento rápido e simples onde será feito um exame mais detalhado de toda a mucosa bucal, com a finalidade de detectar alguma anormalidade. Caso seja encontrada alguma lesão na boca, a paciente será submetida a uma citologia esfoliativa, exame sem dor, onde se passa uma espátula de madeira na boca para que as células possam ser raspadas.

Riscos: Este é um estudo seguro, que não apresenta riscos para as pacientes que estejam dispostas a colaborar. O exame de colposcopia não oferece nenhum risco, porém como se faz necessário a utilização de uma substância específica, o seu gosto amargo pode causar certo desconforto temporário. A citologia esfoliativa também não apresenta riscos, uma vez que a raspagem da boca é feita de maneira suave.

Benefícios: Lembre-se de que você está contribuindo para a obtenção de informações importantíssimas que poderão, futuramente, ajudar pessoas que estejam com os mesmos problemas de saúde que o seu. É através de estudos e pesquisas, como esta que está sendo realizada, que os pesquisadores podem colaborar com a diminuição do sofrimento e com alta taxa de mortalidade que sempre está relacionada com o câncer.

Alternativas: A sua participação neste estudo é espontânea. Você poderá decidir não colaborar neste protocolo de pesquisa, e assim como qualquer momento poderá interromper a sua participação sem qualquer prejuízo para seu tratamento no Serviço. Da mesma forma, o responsável também pode decidir pela interrupção no estudo baseado em critérios técnicos. Os dados serão mantidos em sigilo e os resultados poderão ser utilizados para apresentação, sob código, sem que seu nome ou identificação sejam divulgados.

Desta forma, eu _____

RG no. _____ Expedido por _____

Abaixo assinado, atesto que li e entendi o conteúdo deste consentimento informado e aceito de livre e espontânea vontade participar deste estudo, e que esclareci todas as dúvidas com Dra. Ana Micaeli Costa Ferreira/ ou Prof. Jair Carneiro Leão.

Paciente: _____

Testemunha: _____

Testemunha: _____

Investigador: _____

Autorizo ainda, que a Dra. Ana Micaeli Costa Ferreira e/ou Prof. Jair Carneiro Leão faça fotografias com finalidade científica, desde que não apareça meu rosto, ou qualquer forma de identificação.

Paciente: _____

Investigador: _____

Recife, ____ de _____ de ____.

ANEXO 3



Serviço Público Federal
Universidade Federal De Pernambuco

Centro de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa

Ofício nº 400/2000 – CEP/CCS

Recife, 06 de dezembro de 2000.

Prezada Senhora,

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde analisou o Protocolo de Pesquisa nº 237/2000-CEP/CCS, intitulado "*Utilização da Colposcopia como meio auxiliar no diagnostico precoce do Câncer Bucal*", aprovando-o sem pendência, em 06 de dezembro de 2000, bem como o Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, podendo ser iniciado.

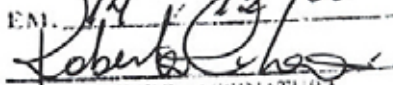
Atenciosamente,


 Profª Maria Clara Albuquerque
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa CCS/UFPE

À

Sra. Ana Micaeli C. Ferrari

Programa de Pós-graduação em Odontologia

RECERBI O ORIGINAL
EM 14/12/00

CARIMBO - ASSINATURA

