

Trabalho de Conclusão de Curso

**Presença de Lesões Bucais relacionadas com o HPV e a
avaliação da condição de saúde bucal de pacientes diagnosticadas
com Neoplasia Intraepitelial Escamosa Cervical grau I, II, III e
Carcinoma in situ: Estudo Piloto**

Gabriela Pasqualin Ghidini



**Universidade Federal de Santa Catarina
Curso de Graduação em Odontologia**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

Gabriela Pasqualin Ghidini

**PRESENÇA DE LESÕES BUCAIS RELACIONADAS COM O HPV E
AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL DE PACIENTES
DIAGNOSTICADAS COM NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ESCAMOSA CERVICAL
GRAU I, II, III E CARINOMA IN SITU: ESTUDO PILOTO**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Odontologia.

Orientadora: Alessandra Rodrigues de Camargo

Co-orientadora: Etiene de Andrade Munhoz

Florianópolis

2015

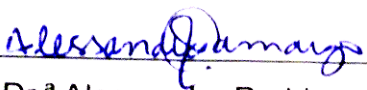
Gabriela Pasqualin Ghidini

**PRESENÇA DE LESÕES BUCAIS RELACIONADAS COM O HPV E
AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL DE PACIENTES
DIAGNOSTICADAS COM NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ESCAMOSA CERVICAL
GRAU I, II, III E CARCINOMA IN SITU: ESTUDO PILOTO**

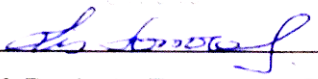
Este trabalho foi julgado adequado para a obtenção do título de cirurgiã-dentista e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 26 de Maio de 2015

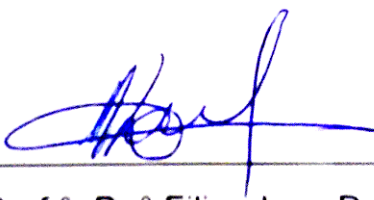
Banca Examinadora:



Prof.^a, Dr.^a Alessandra Rodrigues de Camargo
Presidente
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.^o, Dr.^o Dr. Luiz Fernando Sommacal
Membro
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.^o, Dr.^o Filipe Ivan Daniel
Membro

Aos meus pais, que me ofereceram toda a sustentação, força e amor.

AGRADECIMENTOS

Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe. Este trabalho com certeza é um exemplo de cooperação, uma vez que necessitou da colaboração de um grupo de pessoas para que fosse possível.

Agradeço primeiramente a **Deus**, por colocar a odontologia no meu caminho, pois é a profissão que mais me fará feliz.

À minha orientadora **Alessandra Rodrigues de Camargo** por todo o tempo e dedicação a nossa pesquisa, sempre dinâmica, paciente, compreensiva e extremamente companheira.

À minha co-orientadora **Etiene de Andrade Munhoz** pela prontidão em sanar dúvidas, sempre com boas explicações na ponta da língua.

Ao **Dr. Sommacal** e toda equipe do Ambulatório de Ginecologia do HU, por me receberem muito bem durante a minha pesquisa, e por me permitirem utilizar o seu espaço.

Ao meu Pai, **Valmor Ghidini**, por me apoiar em exatamente todos os aspectos da minha vida. É por causa do esforço do meu pai que me graduei e sei que para ele sou motivo de orgulho. Obrigada por ser perfeito.

À minha mãe, **Maria Salete Pasqualin**, por me deixar, aos 17 anos, morar sozinha em uma cidade grande, mesmo ficando extremamente preocupada a 400 quilômetros de distância. Te amo muito, espero um dia conseguir retribuir todo o seu amor e dedicação.

Ao meu namorado, **Andrei Gabriel de Melo**, pela paciência que teve comigo durante esse tempo e por me ajudar muito no desenvolvimento do meu trabalho.

À minha dupla de clínica, **Karina Maria Pires**, pela cumplicidade, sempre dividindo os momentos de alegria, preocupação, os materiais, as dúvidas, sempre me fazendo aprender cada dia mais.

Às minhas queridas amigas **Eveline, Bruna, Stefani, Caroline, Adrian, Thuani** que estão sempre do meu lado, deixando meus dias muito melhores.

*“Que todas as pessoas, em todos os lugares, em todos os tempos, sejam
livres e felizes.”*

(Autor Desconhecido)

RESUMO

Introdução: A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) representa uma condição frequente quando se refere à transmissão pela via sexual, sendo o principal fator etiológico do câncer de colo de útero, e o segundo tipo de câncer mais prevalente entre mulheres brasileiras. A transmissão do vírus para a mucosa bucal, através do contato sexual, como no sexo oral, pode estar associada com o desenvolvimento de lesões bucais HPV positivas. **Objetivos:** Realizar um estudo piloto no qual mulheres que tiveram diagnóstico histopatológico de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC I) e de lesão intraepitelial de alto grau (NIC II, NIC III, e carcinoma in situ) foram submetidas a um exame clínico odontológico para verificar a associação com o achado de lesões HPV induzidas na mucosa oral, bem como verificar se estas lesões genitais estão associadas a anormalidades na cavidade bucal. **Material e Métodos:** A coleta de amostras iniciou-se no mês de Janeiro de 2015 e estendeu-se até Março do mesmo ano. 27 mulheres com diagnóstico de NIC I, II, III ou carcinoma in situ confirmado por exame histopatológico, atendidas no Ambulatório de Ginecologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), foram convidadas a participar da pesquisa. Após assinarem do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), as pacientes foram submetidas a uma entrevista, a um exame clínico odontológico, e a aplicação de um questionário adaptado. Dados relevantes sobre história médica também foram buscados no prontuário médico de cada paciente. **Resultados:** A lesão de NIC II foi a mais frequente entre as pacientes avaliadas no estudo (14 casos - 51,8%), seguida de NIC III (10 casos - 37%) e NIC I (3 casos - 11,1%). 77,7% das mulheres (n=21) praticavam sexo oral regularmente, enquanto 18,5% (n=5) afirmaram praticar sexo anal. 70,37% (n=19) das mulheres avaliadas tem um parceiro fixo atual, 55,55% com um histórico de 1 a 5 parceiros totais (n=15), a maioria com uma frequência de relações sexuais de 1-2 vezes por semana 40,74% (n=11). 74,07% das mulheres (n=20) relatou que o parceiro atual não apresentava nenhuma lesão genital por HPV; 37,03% (n=10) das mulheres já apresentaram alguma doença sexualmente transmissível, e apenas 25,92% (n=7) relataram uso regular de preservativos para prática sexual, no entanto o uso do preservativo durante a prática do sexo oral não foi avaliado. 25,92% (n=7) das pacientes apresentaram lesões em boca, contudo, nenhuma das lesões apresentou

relação com a infecção pelo HPV. O índice CPOD médio verificado na amostra foi de 1,38 dentes. **Conclusão:** Por se tratar de um estudo piloto, os resultados preliminares permitem somente uma análise descritiva. Os dados analisados até o momento sugerem a ausência de diagnóstico de lesões bucais relacionadas ao HPV em pacientes com diagnóstico de NIC I, II, III ou carcinoma in situ, acompanhadas no Ambulatório de Patologia Cervical do HU/UFSC. Não houve correlação significativa entre os comportamentos sexuais e lesões orais. O exame biomolecular para detecção da infecção assintomática por HPV e uma maior amostra são necessários para estabelecer uma possível associação entre esses fatores.

Palavras-chave: Papilomavírus humano, câncer da cavidade bucal, neoplasia intraepitelial cervical, saúde bucal.

ABSTRACT

Introduction: Human papiloma virus (HPV) infection is one of the most common sexually transmitted diseases around the world and it is known to be the main etiologic factor related to cervical cancer. This type of malignancy occurs to be the second most prevalent among Brazilian females. Virus transmission leading to the onset of HPV lesions through the oral mucosa has been related to the practice of oral sex by several studies. **Objectives:** To conduct a pilot study based on the oral examination of women diagnosed with CIN I , II, III and carcinoma in situ and then verify the onset of concurrent oral lesions related or unrelated to HPV infection, as well as the performance of the oral health assessment. Patients underwent a survey regarding sexual habits as a complement to the analysis. **Methods:** A total of 27 women diagnosed with CIN I, II, III or carcinoma in situ confirmed by histopathology were attended at the Gynecological Clinic of the Federal University of Santa Catarina's Hospital and then invited to be part of this study. After these patients signed the Informed Consent (IC) they were submitted to an interview and also an odontological examination. In addition, an adapted questionnaire was performed. We sought for relevant data in the medical records of each patient. **Results:** CIN II was the most frequent lesion among patients evaluated in the study (14 cases - 51.8%), followed by CIN III lesions (10 cases - 37%) and CIN I (3 cases - 11.1%). 77.7% of women (n = 21) stated to practice oral sex regularly. Furthermore, 18.5% (n = 5) reported practicing anal sex. 70.37% (n = 19) of these women studied had a steady partner, 55.55% reported that had 1 to 5 partners (n = 15), most of them practicing sex 1 to twice times per week 40.74% (n = 11). 74.07% of women (n = 20) reported that the current partner did not appear to have any genital HPV lesions. 37.03% (n = 10) already had a sexually transmitted disease and only 25.92% (n = 7) reported a regularly use of condom for sexual practice. 25.92% (n = 7) of patients had lesions in the mouth, however, none of the injuries were related to HPV infection. The CPOD index found in our sample was 1.38 teeth. **Conclusion:** Our preliminary results in this pilot study prevented any statistical analysis due to the study architecture. However, the results collected so far suggest a low diagnosis rate of HPV-related oral lesions in patients with CIN I, II, III or carcinoma in situ evaluated by the Cervical Pathology Clinic of the Federal University of Santa Catarina's Hospital. There was no significant correlation between sexual behaviors and the onset of oral lesions. A biomolecular

evaluation and a larger sample are needed to establish any link between these factors.

Keywords: Humanpapilloma virus, cancer of the oral cavity, cervical intraepithelial neoplasia, oral health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1 – Exemplificação dos critérios de inclusão e exclusão do estudo39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Lesões bucais causadas pelos subtipos do papilomavírus humano.	30
Tabela 2 – Comparação da relação do HPV genital e oral, a utilização do exame biomolecular e a relação com os hábitos sexuais entre as 10 pesquisas mais relevantes utilizadas nessa revisão de literatura.	35
Tabela 3 – História Médica das pacientes.....	45
Tabela 4 - Quantidade de mulheres em relação ao diagnóstico da lesão cervical confirmado por exame histopatológico.....	46
Tabela 5 – Hábitos em relação ao fumo.....	47
Tabela 6 – Hábitos em relação à ingestão de bebida alcóolica.....	48
Tabela 7 – Respostas do questionário sobre comportamento sexual.....	49
Tabela 8 – Idade da menarca das mulheres avaliadas.....	51
Tabela 9 – Número de gestações, quantidade de nascimentos e abortos.....	51
Tabela 10 – Quantidade de parceiros totais, quantidade atual e frequência de atividade sexual das mulheres.....	52
Tabela 11 – Conhecimento das mulheres sobre o vírus HPV.....	53
Tabela 12 – Conhecimento das mulheres em relação à transmissão do HPV.....	55
Tabela 13 – Conhecimento das mulheres em relação ao objetivo da vacina contra o vírus do HPV.....	56
Tabela 14 – Descrições das lesões bucais encontradas nas pacientes e seus respectivos diagnósticos.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

CCU - Câncer de Colo de Útero

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DST - Doença Sexualmente Transmissível

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HPV - Papiloma vírus humano

HU - Hospital Universitário

INCA - Instituto Nacional de Câncer

NIC - Neoplasia intraepitelial cervical

PCR - Reação em cadeia pela polimerase

UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1	Câncer Cervical x HPV.....	21
2.2	Conhecendo o HPV.....	22
2.3	Classificação da doença cervical	24
2.4	O HPV e lesões bucais	25
2.4.1	Papiloma Escamoso Oral	25
2.4.2	Verruga Vulgar.....	26
2.4.3	Condiloma Acuminado (Verruga Venérea)	28
2.4.4	Hiperplasia Epitelial Focal (Doença de Heck; Papiloma Multifocal; Hiperplasia Epitelial de Vírus)	29
2.5	Diagnóstico da infecção bucal pelo HPV.....	30
2.6	Transmissão do HPV para a cavidade bucal	32
2.7	Lesões bucais malignas e o HPV.....	32
2.8	Câncer cervical e a infecção pelo HPV em mucosa bucal	33
2.8.1	Estudos que demonstram uma correlação negativa entre o câncer cervical e infecção pelo HPV em mucosa bucal.....	33
2.8.2	Estudos que demonstram uma correlação positiva entre o câncer cervical e infecção pelo HPV em mucosa bucal.....	34
2.9	Avaliação da condição de saúde bucal	36
3	JUSTIFICATIVA.....	37
4	OBJETIVOS.....	38
4.1	Objetivo Geral	38
4.2	Objetivos Específicos	38
5	MATERIAIS E MÉTODOS	39
5.1	Desenho do estudo e casuística	39
5.2	Aspectos éticos	40
5.3	Análise crítica de riscos e benefícios	40
5.4	Critérios de inclusão.....	40
5.5	Critérios exclusão.....	41
5.6	Avaliação Clínica dos Pacientes	41
5.6.1	Anamnese.....	41

5.6.2	Questionário	41
5.6.3	Exame Físico	42
5.7	Hipótese	43
5.8	Análise dos resultados	43
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
6.1	História Médica	44
6.2	Hábitos e Vícios	47
6.3	Comportamento Sexual.....	49
6.4	Conhecimento sobre o HPV	53
6.5	Condição Bucal	57
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
	REFERÊNCIAS.....	61
	APÊNDICE A – Parecer final do Comitê de Ética	67
	APÊNDICE B – Ficha Clínica	68
	ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	70
	ANEXO B – Questionário sobre Comportamento Sexual.....	72

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero (CCU) é o segundo tipo de câncer mais prevalente entre mulheres brasileiras, trata-se de uma neoplasia maligna que se desenvolve nas células do epitélio escamoso estratificado ou glandular do colo uterino, sendo a infecção persistente pelo Papilomavírus humano (HPV) de alto risco oncogênico, o principal fator etiológico (INCA, 2014; GUERRA *et al.*, 2005).

Já foram identificados diversos subtipos do Papilomavírus humano (HPV), com diferentes características patogênicas, que podem ser classificados em HPV de alto risco - 16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59 e 66 - associados às lesões precursoras e ao câncer do trato genital inferior; e os de baixo risco - 2, 4, 6, 7, 11, 13, 32, 42, 43 e 44 - que se manifestam como lesões benignas autolimitantes, tais como verrugas em colo de útero, vulva, vagina, região anal e perianal, como também na mucosa oral (ESQUENAZI *et al.*, 2010; FERRARO *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2014).

Embora a etiopatogenia da infecção pelo HPV na região genital e cervical esteja bem consolidada na literatura, seu papel no desenvolvimento de lesões bucais ainda é um tema controverso (CASTRO *et al.*, 2004; ESQUENAZI *et al.*, 2010; VARGAS *et al.*, 2010).

Alguns autores acreditam que a transmissão viral possa ocorrer durante a prática de sexo oral. Contudo, outras formas de transmissão, sem contato sexual, também são aventadas como o compartilhamento de objetos, durante o parto, a auto-inoculação, e o contato com a pele (ESQUENAZI *et al.*, 2010). A transmissão do HPV pelo sangue nunca foi descrita (TEIXEIRA *et al.*, 2015).

Dentre as lesões benignas mais comuns causadas pelo vírus HPV destacam-se as verrugas cutâneas. Sua transmissão se dá por meio de microtraumas, podendo ocorrer tanto diretamente de uma pessoa para outra, como indiretamente via objetos ou superfícies contaminadas. A auto-inoculação (por coçadura) de um lugar do corpo para outro também é possível (TEIXEIRA *et al.*, 2015).

Os HPVs anogenitais são facilmente transmitidos pela via sexual, não havendo a necessidade de um contato por um longo período de tempo com um parceiro infectado. A cérvix uterina é o sítio genital mais comum da infecção. (TEIXEIRA *et al.*, 2015).

Aproximadamente dois terços dos parceiros sexuais de pessoas com condiloma acuminado podem desenvolver lesões clínicas. Dentre as práticas sexuais, o sexo oral é considerada uma possível via de transmissão (TEIXEIRA *et al.*, 2015).

Dentre as lesões bucais HPV induzidas mais prevalentes em cavidade bucal citam-se: o papiloma escamoso, a verruga vulgar, o condiloma acuminado e a hiperplasia epitelial focal. O papiloma escamoso representa a lesão mais diagnosticada, todavia o condiloma acuminado é a lesão cuja transmissão ocorre principalmente pela prática do sexo oral, sendo considerada uma doença sexualmente transmissível segundo o Ministério da Saúde (TEIXEIRA *et al.*, 2015; BRASIL, 2004).

A correlação entre câncer bucal e infecção pelo HPV foi inicialmente relatada por Syrjänen em 1987. A partir de então, diversos estudos que procuram relacionar a infecção genital pelo HPV à presença de lesões bucais foram conduzidos (CASTRO *et al.*, 2004; FERRARO *et al.*, 2011; GUGLIELMO *et al.*, 2012; VASCONCELOS, A.L.R., 2003).

O vírus HPV já foi identificado como agente etiológico de alguns tipos de carcinomas de cabeça e pescoço (ESQUENAZI *et al.*, 2010). Sugere-se ainda que a integração do genoma viral ao genoma do hospedeiro poderia ser considerado mecanismo indutor de carcinogênese nestas situações, atuando em sinergismo com carcinógenos como o tabaco e álcool (FERRARO *et al.*, 2011; MARKOPOULOS, A. L., 2012). O comportamento sexual, associado ou não a fatores de risco supracitados, aumenta a infectividade do vírus na mucosa bucal, elevando a probabilidade de ocorrência de lesões pré-malignas e malignas (ZONTA *et al.*, 2012; FERRARO *et al.*, 2011).

Em relação à cavidade bucal, estudos demonstram que o HPV pode estar presente no epitélio bucal, mesmo sem apresentar sinais clínicos de infecção (lesão bucal visível). Nestes casos o vírus pode ser identificado e tipificado pelas técnicas de biologia molecular, como a captura híbrida e reação em cadeia pela polimerase (CASTRO *et al.*, 2004; FERRARO *et al.*, 2011). Contudo nenhuma correlação entre o diagnóstico de lesões bucais e presença de infecção genital pelo HPV foi estabelecido até o momento (GUGLIELMO *et al.*, 2012; ZONTA *et al.*, 2012; CASTRO *et al.*, 2011; PEIXOTO *et al.*, 2011).

Com base na literatura analisada, intenciona-se realizar um estudo piloto no qual se investiga a presença de lesões bucais HPV induzidas e sua relação com lesões cervicais de NIC I, II, III ou carcinoma in situ, condição de saúde bucal e práticas sexuais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer Cervical x HPV

Segundo o Instituto Nacional de Câncer-INCA (2014), o câncer cervical é um tumor que se desenvolve a partir de alterações no colo do útero. Essas alterações são chamadas de lesões precursoras, curáveis na maior parte das vezes, porém se não tratadas, podem evoluir para câncer ao longo dos anos.

O CCU está diretamente associado à infecção pelo HPV (CAVENAGUI *et al.*, 2013; ESQUENAZI *et al.*, 2012), sendo que 96% dos cânceres cervicais são positivos para o vírus HPV de alto risco (tipo 16). Outros tipos de HPV de alto risco - como os tipos 18, 31, 33 e 35 - são menos frequentes, mas também podem ser relacionados à carcinogênese (TEIXEIRA *et al.*, 2015; VICI *et al.*, 2014).

Na maior parte das vezes, o vírus é transmitido por relações sexuais desprotegidas - e, em menor grau, se relaciona com outros fatores, como o maior número de parceiros sexuais, o tabagismo e a falta de higiene. A doença é um grave problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, consideradas regiões de maior incidência no mundo (GUERRA *et al.*, 2005; TEIXEIRA *et al.*, 2015).

No Brasil, o câncer de colo de útero atinge principalmente as mulheres de classe social baixa, com maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde. É o segundo tipo de câncer mais comum na população feminina brasileira, só é menos frequente que o câncer de mama, e corresponde à quarta causa de morte entre mulheres no país (ICHCC, 2015; TEIXEIRA *et al.*, 2015; VICI *et al.*, 2014).

A redução na incidência e na mortalidade decorrentes do CCU observada globalmente nas últimas quatro décadas (ICHCC, 2015; TEIXEIRA *et al.*, 2015), ocorreu principalmente em países desenvolvidos que conseguiram implementar programas preventivos sólidos de rastreamento populacional, baseado em citologia cervicovaginal do colo de útero (CORREA *et al.*, 2012 ; TEIXEIRA *et al.*, 2015).

A estratégia governamental brasileira para controle do CCU tem se concentrado no rastreamento de mulheres de 25 a 64 anos, com periodicidade de 3 anos, após 2 exames anuais consecutivos com resultado negativo para o vírus. Dentre as técnicas de detecção, o teste citopatológico de colo uterino é considerado

o exame com melhor custo-benefício a ser aplicado coletivamente (CORREA *et al.*, 2012; GUERRA *et al.*, 2005; REGEZI *et al.*, 2008).

Entretanto, a persistência de elevadas taxas de incidência e mortalidade por CCU no país apontam inefetividade dos programas estabelecidos (CORREA *et al.*, 2012; GUERRA *et al.*, 2005). São vários os fatores que resultam na não realização do exame, como a baixa escolaridade, baixo nível socioeconômico, ausência de filhos, não consultar com médico periodicamente, as crenças e atitudes da mulher em relação ao câncer de colo uterino, e a auto percepção da severidade e suscetibilidade à doença (REGEZI *et al.*, 2008).

Características relacionadas ao serviço, como a distância deste em relação ao usuário, carências de recursos materiais para a realização de exames, dificuldades no transporte e aspectos burocráticos, incluindo tempo de espera tanto para marcação como para o atendimento, também foram mencionadas por pesquisadores como barreiras para a realização do exame (REGEZI *et al.*, 2008).

2.2 Conhecendo o HPV

O HPV pertence à família Papillomaviridae, possui um capsídeo icosaédrico, e seu genoma é composto por uma dupla hélice de DNA circular. Esta família contém aproximadamente 200 subtipos virais que se dividem em dois grupos distintos: os de baixo risco para o desenvolvimento de câncer - 2, 4, 6, 7, 11, 13, 32, 42, 43 e 44 - comumente presentes em lesões benignas; e os de alto risco - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59 e 66 - que podem conduzir a uma transformação neoplásica (PICCONI, 2013).

A transmissão do HPV se dá por contato direto com a pele ou mucosa infectada. A principal forma é pela via sexual, que inclui contato pele-pele, mucosa-pele e mucosa-mucosa. Assim, o contágio pelo HPV pode ocorrer mesmo na ausência de penetração vaginal ou anal. Também pode haver transmissão durante o parto (INCA, 2014).

Segundo Tristão *et al.* (2012), tanto homens quanto as mulheres estão envolvidos na cadeia epidemiológica de infecção e são capazes, ao mesmo tempo, de serem portadores assintomáticos, transmissores e vítimas da infecção pelo HPV. Neste sentido, os fatores de risco estão claramente associados com o comportamento sexual do indivíduo, sendo estes: a idade precoce para o início das

primeiras relações sexuais, o número elevado de parceiros sexuais ao longo da vida, e os contatos sexuais com indivíduos de alto risco.

O HPV infecta células epiteliais, originando uma variedade de lesões hiperplásicas. Como a célula epitelial não é uma boa apresentadora de antígenos, o HPV permanece em seu interior sem ser reconhecido pelo sistema imunológico (TRISTÃO *et al.*, 2012).

A partir deste ponto, a infecção viral pode gerar uma lesão localizada, ou permanecer latente. De uma maneira geral, o HPV segue o ciclo reprodutivo viral clássico: adsorção, penetração, transcrição, tradução, replicação do DNA e maturação. Mas, em alguns casos, esse processo não chega a acontecer completamente, uma vez que o vírus pode integrar-se ao genoma das células hospedeiras e induzir à carcinogênese das mesmas. Em lesões benignas, o vírus está na forma circular, não integrado ao genoma da célula hospedeira, e em grande número de cópias. Nas lesões malignas, apresenta-se na forma integrada ao genoma da célula hospedeira (TRISTÃO *et al.*, 2012).

Os vírus oncogênicos podem atuar em uma gama de cânceres, embora não se tenha provado, definitivamente, a participação de qualquer tipo viral no carcinoma bucal. Os agentes virais capazes de se integrar ao material genético do hospedeiro podem ser particularmente perigosos por comandarem a habilidade do hospedeiro para regular o crescimento normal e proliferação das células infectadas. Além disso, vírus oncogênicos podem imortalizar as células do hospedeiro corroborando com sua transformação maligna (TRISTÃO *et al.*, 2012).

A integração do DNA viral ao DNA humano representa um evento significativo na patogênese do câncer cervical, e contribui com a progressão de lesões precursoras para o CCU invasivo. Entretanto, a integração não é uma parte normal do ciclo de vida do HPV. Nela, ocorrem grandes deleções do DNA viral acoplado a uma descontrolada expressão de oncoproteínas (VASCONCELOS, A.L.R, 2003).

Três produtos gênicos do HPV - as proteínas E6 e E7 - demonstram ter atividade oncogênica em ensaios de transformação maligna (VASCONCELOS, 2003).

Essas três oncoproteínas virais interagem com as proteínas celulares implicadas no controle do ciclo celular, e por consequência, estimulam a proliferação ou interferem na diferenciação das células infectadas. No mínimo duas ou mais oncoproteínas contribuem com a transformação maligna induzida pelo HPV, e suas

importâncias variam de acordo com os diferentes tipos virais (VASCONCELOS, 2003).

2.3 Classificação da doença cervical

No Brasil, o rastreio para lesões precursoras do câncer de colo uterino teve início no ano de 1994, através do “Viva Mulher”, um programa nacional de controle do câncer de colo de útero e de mama, proposto pelo Ministério da Saúde e pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA). Atualmente o exame citopatológico (Papanicolau) é utilizado como método principal de rastreio, o qual deve ser efetuado em mulheres na faixa etária dos 25 ao 59 anos (UCHIMURA et al., 2009). O exame citopatológico é considerado a melhor estratégia para detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, tendo contribuído para a redução da morbidade e mortalidade do câncer cervical (AGUIAR et al., 2011).

O diagnóstico do câncer de colo uterino é realizado por meio de análise histopatológica da biópsia guiada por colposcopia. Lesões potencialmente malignas podem ser detectadas da mesma forma, sendo estas classificadas em três subtipos: a neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC I), neoplasia intraepitelial cervical grau II (NIC II) e a neoplasia intraepitelial cervical grau III (NIC III). Estas lesões representam de forma simplificada as displasias de graus leve, moderada e severa, gradação aplicada com base em atipias celulares e citopatológicas (KULASINGAM, 2012).

A Nomenclatura Brasileira para Laudos de Citopatologia (NBLC) baseia-se no sistema Bethesda e foi incorporada pelos laboratórios que prestam serviços ao Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo de Útero e Mama (AGUIAR et al., 2011).

Desta forma, os resultados da colpocitologia são categorizados e agrupados em: atipias de significado indeterminado de células escamosas e glandulares (ASCUS/AGUS), atipias de significado indeterminado de células com origem indefinida, lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) que incluem HPV e NIC I, lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) que incluem NIC II e NIC III, e os tumores carcinoma escamoso invasivo, adenocarcinoma in situ e adenocarcinoma invasivo (NOMENCLATURA, 2012).

2.4 O HPV e lesões bucais

A infecção pelo HPV pode ser relacionada ao desenvolvimento de diversas lesões benignas na mucosa bucal e no trato respiratório superior (FERRARO *et al.*, 2011).

As lesões benignas em cavidade bucal são aquelas sem potencial de transformação maligna, sendo estas: o papiloma escamoso oral, a verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal (FERRARO *et al.*, 2011).

Todas têm em comum a origem epitelial e o crescimento acima da superfície. Em geral são assintomáticas, podem regredir espontaneamente e/ou apresentar recidiva, apresentam áreas brancas puntiformes ou extensas, podem ser pediculadas ou sésseis e a superfície pode variar de finamente granular à papilar (FERRARO *et al.*, 2011).

2.4.1 Papiloma Escamoso Oral

Representa uma proliferação benigna do epitélio pavimentoso estratificado, presumivelmente induzida pelo HPV. A infecção pode ser identificada pelas técnicas de hibridização *in situ*, análise imunohistoquímica e técnicas de reação em cadeia de polimerase (PCR), mas não são visíveis em coloração histopatológica de rotina. Os subtipos virais HPV-6 e HPV-11 têm sido identificados em até 50% dos papilomas orais (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Os papilomas escamosos contribuem para aproximadamente 3% das lesões orais submetidas à biópsia e são encontrados em quatro para cada 1.000 adultos. Embora alguns autores tenham especulado que papilomas se desenvolvem predominantemente em crianças, os estudos epidemiológicos parecem confirmar o aparecimento em qualquer idade (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Características Clínicas: É mais comumente diagnosticado em pessoas de 30 a 50 anos de idade e aparece, com a mesma frequência, em homens e mulheres. Os locais de predileção incluem a língua e o palato mole, mas qualquer superfície oral pode ser afetada. Esta lesão é, de fato, a mais comum das massas de tecido mole que surgem na língua e no palato (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

O papiloma escamoso é uma lesão mole, indolor e normalmente exofítica pedunculada, com numerosas projeções semelhantes a dedos na superfície que lhe

dão uma aparência de couve-flor ou verruga. As lesões podem ser brancas, vermelho-claras, ou de cor semelhante à mucosa, dependendo da quantidade de ceratinização da superfície. Os papilomas são normalmente solitários e caracteristicamente aumentam de modo rápido para o tamanho máximo de aproximadamente 0,5 cm, com pequena ou nenhuma mudança depois disso. Entretanto, têm sido noticiadas lesões que chegam a 3 cm de diâmetro (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Algumas vezes, é difícil distinguir clinicamente esta lesão da verruga vulgar ou condiloma acuminado. Além disso, as lesões papilares coalescentes (papilomatose) da mucosa oral têm sido vistas em vários distúrbios de pele, incluindo o nevo unilateral, acantose *migrans* e síndrome de hipoplasia dérmica focal (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Características Histológicas: O papiloma é caracterizado por uma proliferação do epitélio estratificado pavimentoso ceratinizado, ordenado em projeções semelhantes a dedos, com núcleos de tecido conjuntivo fibrovascular. Os núcleos de tecido conjuntivo podem apresentar mudanças inflamatórias crônicas, dependendo da quantidade de trauma sustentado pela lesão. A camada de ceratina pode ser espessa e, lesões com uma aparência clínica mais branca, e o epitélio tipicamente mostra um padrão de maturação normal. Papilomas ocasionais mostram hiperplasia basilar e atividade mitótica, que podem ser confundidas com displasia epitelial leve (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Tratamento e Prognóstico: A excisão cirúrgica conservadora, incluindo a base da lesão é o tratamento adequado para um paciente com papiloma escamoso, sendo a recorrência improvável. Frequentemente, lesões têm sido deixadas sem tratamento por anos, sem que a malignação, aumento de tamanho contínuo ou disseminação para outras partes da cavidade oral ocorram. (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

2.4.2 Verruga Vulgar

A verruga vulgar é uma hiperplasia do epitélio escamoso estratificado benigna, induzida por vírus e focal. As viroses associadas são HPV-2, HPV-4 e HPV-40. A verruga vulgar é contagiosa e pode-se espalhar para outras partes da pele ou das membranas mucosas de uma pessoa, por auto-inoculação. Não é

comum na mucosa oral, mas extremamente comum na pele (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Características Clínicas: A verruga vulgar é frequentemente descoberta em crianças, mas lesões ocasionais podem surgir até mesmo em pessoas de meia-idade. A pele das mãos é o local de infecção. Quando a mucosa oral está envolvida, as lesões são normalmente encontradas na zona do vermelhão do lábio ou parte anterior da língua (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Tipicamente, a lesão apresenta-se como pápula ou nódulo indolor, com projeções papilares ou uma superfície “verruciforme”. Pode ser pedunculada ou séssil. As lesões cutâneas podem ser de coloração rosa ou branca. As lesões orais são quase sempre brancas. A verruga vulgar cresce rapidamente para o seu tamanho máximo, normalmente menos que 5 mm, e o tamanho permanece constante por meses ou anos, a menos que a lesão esteja irritada. As lesões múltiplas ou aglomeradas são comuns (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Características Histopatológicas: A verruga vulgar é caracterizada por uma proliferação de epitélio escamoso estratificado hiperqueratótico, arrumado em projeções pontudas ou em forma de dedo, com núcleos de tecido conjuntivo. O tecido conjuntivo de apoio é frequentemente infiltrado por células inflamatórias crônicas. As cristas interpapilares alongadas tendem a convergir para o centro da lesão, produzindo um efeito de “evacuação”. Uma camada de células granulares proeminentes (hipergranulose) exhibe grânulos cerato hialinos ásperos e agregados. Uma abundância de coilócitos é frequentemente vista na camada espinhosa superficial. Coilócitos são células epiteliais com HPV alterado, com espaços perinucleares claros e picnose. Inclusões virais intracelulares eosinofílicas são, algumas vezes, percebidas dentro das células da camada granular (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Tratamento e Prognóstico: As verrugas da pele são eficientemente tratadas por excisão cirúrgica conservadora ou curetagem, crioterapia com nitrogênio líquido, ou aplicação tópica de agentes ceratinolíticos (geralmente contendo ácido salicílico ou ácido láctico). As lesões orais são normalmente ressecadas cirurgicamente, ou podem ser destruídas por crioterapia ou eletrocirurgia. A recorrência é verificada em proporções pequenas, nos casos tratados. As verrugas não se transformam em lesões malignas, e dois terços desaparecem espontaneamente dentro de dois anos, especialmente em crianças (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

2.4.3 Condiloma Acuminado (*Verruga Venérea*)

O condiloma acuminado é uma proliferação induzida por vírus do epitélio pavimentoso estratificado da genitália, região perianal, boca e laringe. Está associado ao HPV 6, 11, 16 e 18, entre outros. É considerada uma doença sexualmente transmissível (DST), com lesões desenvolvendo-se no local de contato sexual ou trauma. Os condilomas são muito mais comuns na área anogenital que na boca e representam cerca de 20% de todas as DST diagnosticadas (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

O período de incubação de um condiloma varia de um a três meses a partir do momento do contato sexual. Uma vez presente, a auto-inoculação para outros locais de trauma é possível (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Características Clínicas: Os condilomas são normalmente diagnosticados em adolescentes e jovens adultos, mas pessoas de todas as idades são suscetíveis. As lesões orais ocorrem, com mais frequência, na mucosa labial, palato mole e freio da língua. O condiloma típico apresenta uma mucosa rosa, exofítica, firme, bem-demaciada e sésil, com projeções superficiais embotadas e curtas (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Os condilomas tendem a ser maiores que os papilomas, e são caracteristicamente múltiplos e aglutinados. O tamanho médio da lesão é de 1 a 1,5 cm, mas lesões orais de até 3 cm têm sido descritas (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Características Histopatológicas: O condiloma acuminado aparece com uma proliferação benigna de epitélio pavimentoso estratificado acantótico, com projeções papilares superficiais levemente ceratóticas. Núcleos delgados de tecido conjuntivo apoiam as projeções epiteliais papilares, mais embotadas e largas que as do papiloma escamoso e da verruga vulgar, dando-lhes uma aparência de criptas cheia de ceratina entre as proeminências (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

O epitélio de revestimento é maduro e diferenciado, mas as células espinhosas, às vezes, mostram núcleos picnóticos cercados por zonas claras (coilócitos), um aspecto microscópico da infecção de HPV. O exame ultra-estrutural revela vírions dentro do citoplasma ou núcleos ou coilócitos, e o vírus também pode ser mostrado por análise imunoistoquímica, hibridização *in situ* e técnicas de reação em cadeia de polimerase (PCR) (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Tratamento e Prognóstico: Os condilomas orais são normalmente tratados por excisão cirúrgica conservadora. Se for o caso, pode ser tentada aplicação tópica de podofilina. A ablação a *laser* tem sido usada, mas este tratamento tem levantado algumas questões, como o transporte pelo HPV pelas microgotas aerossolizadas, criadas pela vaporização do tecido lesional. Indiferentemente ao método usado, os condilomas devem ser removidos, porque são contagiosos e podem-se espalhar para outras superfícies orais e para outras pessoas, através do contágio sexual, normalmente direto. Na área anogenital, esta lesão pode demonstrar um caráter pré-maligno, especialmente quando infectada com o HPV16 e 18 que, no entanto, não têm sido demonstrados em lesões orais (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

2.4.4 Hiperplasia Epitelial Focal (Doença de Heck; Papiloma Multifocal; Hiperplasia Epitelial de Vírus)

A hiperplasia epitelial focal é uma proliferação localizada e induzida por vírus do epitélio pavimentoso estratificado oral, primeiramente descrita em americanos nativos e *inuits* (“esquimós”). Hoje, sabemos que existe em muitas populações e grupos étnicos, sendo produzida por um dos subtipos do HPV, o HPV-13 (e, possivelmente, HPV-32). Em populações isoladas, até 39% das crianças podem ser infectadas (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Características Clínicas: Normalmente uma condição infantil, a doença de Heck ocasionalmente afeta adultos jovens e de meia-idade. Não há uma tendência de gênero. Os locais de maior envolvimento incluem as mucosas labial, jugal e lingual, mas lesões gengivais e tonsilares têm sido reportadas (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Essa doença tipicamente apresenta pápulas e placas moles e chatas, normalmente da cor da mucosa normal, mas também podem ser pálidas ou, raramente, brancas. Ocasionalmente, as lesões mostram uma leve mudança na superfície papilar. As lesões individuais são pequenas, discretas e bem-demarcadas, mas frequentemente se encontram tão aglutinadas que toda a área fica com uma aparência pavimentada ou fissurada (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Características Histopatológicas: Hiperplasia epitelial (acantose abrupta) e, algumas vezes, normalmente verificada no epitélio oral. Como a mucosa espessa cresce para cima, e não para dentro dos tecidos conjuntivos subjacentes, as cristas

interpapilares lesionais atingem a mesma profundidade que as cristas interpapilares normais adjacentes. As próprias cristas são mais largas, frequentemente confluentes e, algumas vezes, claviformes. Alguns ceratinócitos superficiais mostram uma mudança coilocítica semelhante à vista em outras infecções por HPV. Outros ocasionalmente demonstram um núcleo alterado, que lembra uma figura mitótica. Isto presumivelmente resulta de alteração viral das células. Partículas semelhantes a vírus têm sido notadas ultra-estruturalmente dentro do citoplasma e dos núcleos das células da camada espinhosa, e a presença de HPV tem sido demonstrada por hibridização de DNA *in situ* e análise imunoistoquímica (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Tratamento e Prognóstico: A regressão espontânea da hiperplasia epitelial focal tem sido noticiada após meses ou anos, sendo confirmada pela raridade da doença em adultos. A excisão cirúrgica conservadora pode ser feita para diagnóstico ou por razões estéticas. O risco de recorrência após essa terapia é mínimo, e não há potencial de transformação maligna (NEVILLE, 2004). A tabela 1 ilustra a participação dos diferentes subtipos de HPV associados com as respectivas lesões bucais (NEVILLE, 2009; REGEZI, 2008).

Tabela 1 – Lesões bucais causadas pelos subtipos do papilomavírus humano.

Lesão	Subtipo de HPV
Papiloma Escamoso Oral	2,6,11,57
Verruga Vulgar	2,4,40
Condiloma Acuminado	6,11,
Hiperplasia Epitelial Focal	13, 32

Fonte: REGEZI (2008).

2.5 Diagnóstico da infecção bucal pelo HPV

A infecção pelo HPV pode ser dividida em três formas distintas: clínica, subclínica e latente. A infecção clínica é facilmente detectada à vista desarmada, como, por exemplo, o diagnóstico clínico de uma verruga vulgar. A forma subclínica e latente são identificadas apenas por meio dos exames de biologia molecular (CASTRO *et al.*, 2014).

Ao identificar uma lesão clínica pelo exame visual, deve-se realizar a biópsia e o encaminhamento para análise histológica. O estudo anatomopatológico da amostra representativa da lesão pode confirmar e graduar a mesma, mas não é capaz de identificar o HPV e nem o tipo do HPV. Esta última, só pode ser obtida por técnicas de biologia molecular (FERRARO *et al.*, 2011; NEVILLE, 2004).

São vários os métodos de biologia molecular utilizados atualmente para a detecção do HPV, que podem ser classificados de acordo com sua sensibilidade. Entre as técnicas utilizadas temos a reação em cadeia da polimerase (PCR), que pode identificar tipos específicos de HPV com o uso de iniciadores específicos ou posterior digestão por enzimas de restrição; a análise por PCR em tempo real para quantificar a carga viral; a hibridização *in situ*, que permite também a identificação da presença e a tipagem com o uso de sondas específicas; a detecção de anticorpos dirigidos contra epítomos do HPV; e a detecção imuno-histoquímica de biomarcadores substitutos (FERRARO *et al.*, 2011).

Atualmente, são os testes de hibridização os métodos de escolha para detecção do DNA do HPV em esfregaços e amostras de tecido. O DNA do HPV pode ser detectado por diferentes técnicas de hibridização incluindo o dot blot, Southern blot e a hibridização *in situ* (CASTRO *et al.*, 2014).

A PCR tem a vantagem de sensibilidade com a capacidade de detectar pelo menos uma cópia do genoma viral por célula, no entanto, apresenta um alto custo. O uso de hibridização *in situ* e de imuno-histoquímica oferecem vantagens em termos de acesso, custo e tempo de trabalho (FERRARO *et al.*, 2011).

A identificação de diferentes respostas para cepas de HPV específicas entre cânceres bucais pode ser o primeiro passo para identificar marcadores moleculares importantes, além de estratégias que podem ser utilizadas para desenvolver planos de tratamento mais eficazes e apropriados para pacientes com câncer bucal e infecção bucal com HPV concomitante (FERRARO *et al.*, 2011).

Araújo *et al* (2014), coletou amostras de cavidade bucal de 166 indivíduos de ambos os sexos sem lesões genitais ou orais clinicamente diagnosticáveis de HPV por meio de raspagem com escova estéril, em residentes no estado do Pará. A PCR foi o método utilizado para a detecção do HPV. Como resultado os autores verificaram que 40 indivíduos da amostra (24,1%) foram positivos para o HPV. Desta forma, o exame PCR foi importante para identificar a infecção subclínica por HPV.

2.6 Transmissão do HPV para a cavidade bucal

O contato sexual é o principal modo de transmissão do HPV. Em relação à transmissão para a cavidade bucal, parece existir uma via materno-fetal e após o período neonatal, outros mecanismos podem estar envolvidos, como a inoculação a partir de lesões cutâneas e mucosas de indivíduo para indivíduo ou autoinoculação (CASON *et al.*, 1995; GUTMAN *et al.*, 1993; VILLIERS, 2012).

Alguns autores consideram que, em adultos, a principal via de contágio da infecção bucal pelo HPV parece ser por meio da prática do sexo oro genital, porém, a transmissão do trato genital para a mucosa bucal ou vice-versa não está esclarecida (ESQUENAZI *et al.*, 2010).

Tristão *et al.* (2012), avaliou a presença do HPV em mucosa bucal em 125 amostras de pacientes saudáveis, e em paralelo correlacionou os hábitos sociais e comportamentais com a presença viral. O diagnóstico viral foi realizado através da técnica PCR e foi HPV positivo em 23,2% das amostras. Em relação aos hábitos comportamentais, a prática de sexo oral foi correlacionada com a presença viral, sugerindo uma transmissão oro genital.

Já na pesquisa realizada por Esquenazi *et al.* (2010), 100 indivíduos sadios na faixa etária de 20 a 31 anos, estudantes universitários, foram voluntários para uma avaliação bucal, complementada por um exame citológico, e por um questionário; com o objetivo de se correlacionar a presença de lesões por HPV ao comportamento sexual e ao nível socioeconômico. O material coletado foi analisado pela técnica de PCR, sendo que todas as amostras foram negativas para o HPV. Segundo os autores, nenhuma relação entre os parâmetros comportamento sexual/nível socioeconômico/infecção por HPV pode ser estabelecida.

2.7 Lesões bucais malignas e o HPV

A participação do HPV na patogênese das lesões bucais pré-malignas e malignas é um tema controverso (CASTRO *et al.*, 2004; ESQUENAZI *et al.*, 2010). Acredita-se que a principal maneira do HPV induzir a carcinogênese seja pela integração do genoma viral ao genoma do hospedeiro (MARKOPOULOS, 2012).

Alguns estudos demonstram que há uma correlação entre a infecção pelo HPV e o câncer bucal, enquanto outros estudos não consideram sua participação na

carcinogênese. A presença dos subtipos virais 6/11 e 16/18 na mucosa bucal pode indicar que há transmissão orogenital, o que tornaria este vírus um fator etiológico para o câncer bucal, assim como é considerado no colo uterino (CASTRO *et al.*, 2004; FERRARO *et al.*, 2011; SAINI *et al.*, 2010; STIPETIC *et al.*, 2013).

Um estudo realizado por STUPETIC *et al.* (2013), examinou 246 pacientes com diferentes lesões orais e investigou a prevalência do vírus HPV nessas lesões. As amostras foram coletadas com auxílio de um *cytobrush* e analisadas pela PCR. A positividade para o HPV foi detectada em 17,7% das lesões bucais, com uma presença maior de lesões proliferativas benignas. Os tipos de HPV de alto risco foram relacionados às lesões bucais potencialmente malignas.

2.8 Câncer cervical e a infecção pelo HPV em mucosa bucal

Nas últimas décadas a relação entre infecção pelo HPV e o câncer de boca tem sido constantemente analisada, bem como acontece com o câncer de colo de útero. O comportamento sexual tem relação direta com o mecanismo de transmissão da infecção, sendo o contato direto entre mucosas a principal via (ZONTA, 2012).

A associação entre o câncer de colo de útero HPV positivo e a presença do HPV em mucosa bucal ainda é muito controversa na literatura. Diversos estudos foram realizados com resultados divergentes e, até o momento, nenhum consenso foi estabelecido.

2.8.1 Estudos que demonstram uma correlação negativa entre o câncer cervical e infecção pelo HPV em mucosa bucal

CASTRO *et al.* (2009) selecionou 30 mulheres com diagnóstico positivo para HPV genital com objetivo de verificar a presença do DNA do HPV em mucosa bucal. Após a raspagem, amostras do epitélio bucal foram analisadas pela técnica PCR. Nenhuma das amostras foi positiva para HPV, sugerindo que o HPV genital não parece ser fator predisponente para a infecção bucal no mesmo paciente.

Saini *et al.* (2010), também avaliaram o risco de infecção bucal pelo HPV em mulheres com câncer cervical no estado de Kelantan, na Malásia. Para tal, foram selecionadas 70 mulheres com diagnóstico confirmado de câncer cervical além de

filhos nascidos por parto normal (46 crianças), para analisar a possibilidade de transmissão materno-fetal. Os autores observaram que o risco de infecção bucal por HPV foi baixo em mulheres com câncer cervical e o risco de transmissão transvaginal quase nulo.

O estudo realizado por Meyer *et al.* (2013), avaliou a prevalência do HPV na orofaringe de mulheres com e sem infecção genital por HPV. Além da lavagem bucal para detectar o DNA do vírus, o PCR foi aplicado nas amostras citológicas de amígdalas e colo de útero. Das 129 mulheres analisadas, 70 (54,3%) apresentaram resultado positivo para HPV genital, destas, 4 (5,1%) apresentaram HPV na cavidade bucal. Das mulheres HPV negativas na região genital, (45,7%), 3 apresentaram positividade para o HPV bucal. Não houve correlação entre infecção genital e bucal pelo vírus HPV.

2.8.2 Estudos que demonstram uma correlação positiva entre o câncer cervical e infecção pelo HPV em mucosa bucal

Zonta *et al.* (2012), pesquisaram a correlação entre lesões cervicais e bucais, para isso, coletaram 409 amostras cérvico-vaginais e de cavidade bucal de mulheres internas no Presídio Feminino da cidade de São Paulo. A correlação foi positiva em 27 mulheres que apresentavam lesões pré-malignas e malignas no colo uterino e lesões benignas bucais causadas pelo HPV, com o diagnóstico confirmado pela técnica PCR. Das 27, 22 mulheres (81,48%) apresentaram infecção genital pelo HPV de alto risco oncogênico; dentre elas, três amostras (11,1%) evidenciaram alterações celulares compatíveis com displasia leve na cavidade bucal.

A pesquisa realizada por Guglielmo *et al.* (2012), avaliou a presença de HPV na cavidade bucal (por meio de oroscopia e citologia oral esfoliativa) e sua relação com a infecção genital, em 60 mulheres com diagnóstico positivo para HPV genital. Foi detectado HPV nas mucosas bucais em 48% das amostras. Os tipos virais mais frequentes foram de baixo risco, encontrados em 86% das amostras bucais e 65,9% das cervicais. Os resultados sugeriram que a infecção pelo HPV na cavidade bucal foi frequente em pacientes com infecção genital.

O estudo realizado por Peixoto *et al.* (2011), investigou a presença do DNA do vírus HPV e anti-HPV IgA na cavidade bucal de pacientes com diagnosticadas com HPV cervical. Cem mulheres foram submetidas exames clínicos bucais, com

amostras citológicas analisadas pelo PCR e a amostra salivar anti-HPV IgA por imunofluorescência indireta. No exame clínico 99% das pacientes não apresentaram nenhuma lesão por HPV, no entanto o vírus foi detectado em 81% das amostras analisadas pelo PCR e 44% nas amostras salivares. Os autores concluíram que a infecção genital por HPV é um risco para a infecção subclínica e latente pelo HPV bucal, assim, um exame biomolecular pode ser necessário para o diagnóstico.

Um estudo realizado por Vargas *et al.* (2010) mostrou que mulheres com infecção genital pelo HPV também possuem algum tipo viral em cavidade bucal, e que a presença/infecção do tipo 16 em boca poderia estar associada à persistência do mesmo no trato genital. Segundo os autores este dado correlaciona-se positivamente com a progressão do câncer cervical nessas pacientes. Para tal análise, foi aplicado um questionário sobre práticas sexuais para 46 mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero, somada a coletas de mucosa oral que visava determinar a presença de HPV dos tipos 16 e 18 por PCR. Segundo o estudo, 72% das pacientes afirmaram ter práticas sexuais orais regulares, sendo que 35 % foram HPV positivas para o tipo 16 na cavidade bucal.

Tabela 2 – Comparação da relação do HPV genital e oral, a utilização do exame biomolecular e a relação com os hábitos sexuais entre as 10 pesquisas mais relevantes utilizadas nessa revisão de literatura.

Pesquisadores	N	Sexo	HPV genital	HPV oral	PCR	HS
Araújo, 2014	166	F/M	-	+ subclínico	+	-----
Tristão, 2012	125	F/M	-	+ subclínico	+	+
Esquenazi, 2010	100	F/M	-	-	+	-
Castro, 2009	30	F	+	-	+	-----
Saini, 2010	70	F	+	-	+	-
Meyer, 2013	129	F	+	-	+	-----
Vargas, 2010	46	F	+	+	+	+
Zonta, 2012	27	F	+	+	+	+
Guglielmo, 2012	60	F	+	+	+	+
Peixoto, 2011	100	F	+	+ subclínico	+	-----

Fonte: A autora.

2.9 Avaliação da condição de saúde bucal

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a aplicação do índice CPOD para avaliação da doença cárie na população. O valor deste índice expressa a média de dentes cariados, perdidos e obturados. As metas da OMS para 2010 estimavam que 90% da população entre 5 e 6 anos de idade fosse livre de cárie, e que em crianças entre 1 a 12 anos não fossem encontrados dentes perdidos por cárie ou doença periodontal até os 18 anos. Para a população adulta, foi estabelecido como ideal que 96% das pessoas apresentem - no mínimo - 20 dentes funcionais em cavidade bucal, que menos de 2% da população entre 35 e 44 anos seja desdentada, assim como os 5% acima dos 44 anos.

As novas metas para 2020 incluem aumento na proporção de crianças livres de cárie aos seis anos de idade e redução do índice CPOD aos 12 anos, com especial ênfase no componente cariado e uma redução no número de extrações devido a cáries em todas as idades (Organização Mundial da Saúde, 2015).

3 JUSTIFICATIVA

O Papiloma vírus humano (HPV) é responsável pelo desenvolvimento de carcinoma de cólo de útero em uma grande parcela de mulheres em todo mundo. Embora a relação entre os subtipos de HPV de alto risco e carcinoma cervical estejam bem estabelecidos, a implicação desta infecção viral ao desenvolvimento de lesões bucais permanece incerta. Em relação ao câncer bucal, os tipos de HPV de alto risco têm sido regularmente detectados em 16% a 33% dos carcinomas (CAVENAGUI *et al.*, 2013).

O assunto é controverso. Alguns trabalhos demonstram que a infecção bucal pelo HPV pode ser correlacionada ao desenvolvimento de lesões de boca e, até mesmo, câncer de boca (ARAÚJO, 2012; VARGAS *et al.*, 2010; ZONTA, 2012; GUGLIELMO *et al.*, 2012 e PEIXOTO *et al.*, 2011. Outros, no entanto, verificam o contrário (CASTRO *et al.*, 2004; ESQUENAZI *et al.*, 2010; MEYER *et al.*, 2014;; SAINI *et al.*, 2010; TRISTÃO *et al.*, 2012;).

Muito deste desconhecimento se dá pela falta de evidências conclusivas quanto à prevalência da infecção da cavidade bucal pelo HPV. Numerosas pesquisas têm sido realizadas na tentativa de se estabelecer uma fiel correlação entre o HPV oral e o HPV genital (ROCHA *et al.*, 2007).

Ainda há muito trabalho a ser feito, principalmente em relação à transmissão do vírus da região genital para a região oral, desta forma, o conhecimento é uma grande arma a favor da prevenção. Sendo assim, este estudo piloto buscou analisar, de forma preliminar, a correlação entre lesões bucais causadas pelo vírus HPV e o comportamento sexual em pacientes com lesões de NIC I, II, III ou carcinoma in situ, em mulheres tratadas no ambulatório de ginecologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar por meio de exame clínico odontológico, a cavidade bucal de um grupo de mulheres com diagnóstico de NIC I, II, III ou carcinoma in situ, acompanhadas no Ambulatório de Ginecologia do HU/UFSC e verificar a presença de lesões mucosas relacionadas e não relacionadas ao HPV.

4.2 Objetivos Específicos

- Realizar um estudo piloto para análise dos seguintes dados:
 - Avaliar a presença de lesões bucais e relacioná-las com a presença de lesões cervicais de forma descritiva em mulheres com diagnóstico de NIC I, II, III ou carcinoma in situ acompanhadas no Ambulatório de Patologia Cervical do HU/UFSC
 - Avaliar por meio de questionário hábitos sexuais, número de parceiros, e conhecimento das pacientes sobre a transmissão de DSTs.
 - Avaliar a condição de saúde bucal de mulheres com diagnóstico de NIC I, II, III ou carcinoma in situ acompanhadas no Ambulatório de Patologia Cervical do HU/UFSC, por meio do índice CPOD.

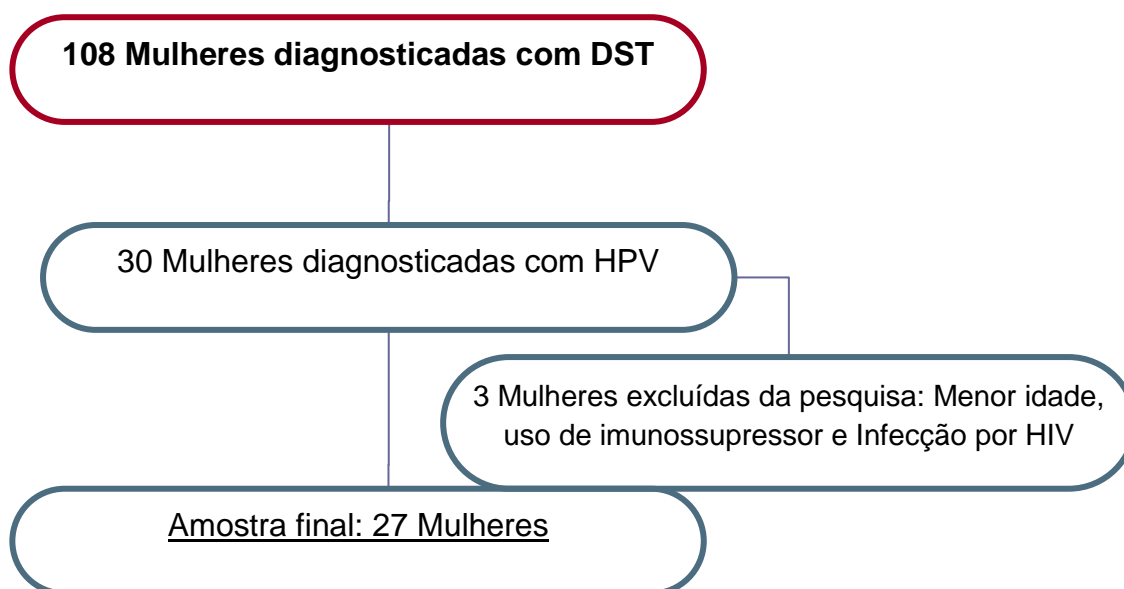
5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo e casuística

O estudo piloto descritivo de corte transversal foi realizado no Ambulatório de Ginecologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC). Foram convidadas a participar deste trabalho mulheres maiores de 18 anos, do sexo feminino, que se encontraram dentro dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa, no período de tempo compreendido entre janeiro de 2015 a março de 2015.

Neste período de tempo, 108 mulheres foram atendidas no Ambulatório de Ginecologia, sendo que 30 mulheres com lesões cervicais associadas ao HPV (NIC I, II, III ou carcinoma in situ) compuseram a amostra de conveniência do presente estudo. Destas, 3 pacientes foram retiradas da pesquisa por não cumprir os critérios de inclusão estabelecidos, conforme o esquema abaixo:

Fluxograma 1 – Exemplificação dos critérios de inclusão e exclusão do estudo



Fonte: a autora

5.2 Aspectos éticos

As pacientes foram informadas verbalmente e por escrito dos objetivos da pesquisa, dos riscos e benefícios de participarem do estudo e dos resultados esperados. Foram incluídas na pesquisa apenas as pacientes que concordaram em participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A). Após a digitação dos dados, as participantes foram referidas apenas por um código de referência.

De acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde, este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (APENDICE A), e aprovado (Parecer número 863.106).

5.3 Análise crítica de riscos e benefícios

Os procedimentos incluídos nessa pesquisa, que incluem resgate de dados clínicos de prontuários, entrevistas, exame clínico e aplicação de um questionário sobre comportamento sexual (ANEXO B) são inócuos e não invasivos, não oferecendo riscos físicos as pacientes participantes. Com relação aos riscos morais e intelectuais, foi garantido a todas as pacientes o sigilo sobre sua identidade, coleta de dados do prontuário e análise dos questionários aplicados nesta pesquisa.

Como benefício direto, a paciente realizou um exame de sua condição bucal, somada a orientações de higiene.

5.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes, maiores de 18 anos, do sexo feminino, com diagnóstico de NIC grau I,II e III e carcinoma in situ associadas ao HPV, e que estavam em tratamento no Ambulatório de Patologia Cervical do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC).

5.5 Critérios exclusão

Pacientes menores de 18 anos, com diagnóstico de infecção pelo HIV, gestantes, transplantadas ou em uso de medicação imunossupressora.

5.6 Avaliação Clínica dos Pacientes

As pacientes foram avaliadas clinicamente por uma examinadora, graduanda em Odontologia, com supervisão e treinamento de um especialista em Estomatologia. A avaliação clínica constou de anamnese, questionário adaptado sobre comportamento sexual e exames físicos intra e extra bucal. Todos os dados coletados foram transferidos para uma ficha clínica elaborada especificamente para este estudo. (Apêndice B)

5.6.1 Anamnese

Os dados relativos a saúde geral foram obtidos a partir do prontuário médico das pacientes no Ambulatório de Ginecologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC).

Na anamnese, por meio de entrevista direta com as pacientes, foram coletadas informações necessárias ao estudo que não estavam presentes no prontuário médico, tais como alguns dados de história médica e hábitos de tabagismo e etilismo.

5.6.2 Questionário

As perguntas incluídas neste questionário foram selecionadas e adaptadas de outros estudos, e incluíram dados como hábitos sexuais, frequência de relações sexuais, número de parceiros, conhecimento sobre HPV e doenças sexualmente transmissíveis, entre outras informações. (ANEXO B)

As próprias pacientes leram e responderam sozinhas o questionário, onde podiam esclarecer, com a pesquisadora, quaisquer dúvidas em relação às perguntas.

5.6.3 Exame Físico

O exame físico odontológico foi realizado por dois examinadores graduandos em odontologia utilizando equipamentos de proteção individual. As pacientes foram avaliadas em ambulatório médico, sentadas em uma cadeira comum, e examinadas com auxílio de espátulas de madeira, gaze estéril e iluminação com lanterna.

Os dados foram devidamente registrados em ficha própria (Apêndice A), com o auxílio de um anotador. Este exame foi realizado imediatamente após a consulta médica de rotina no Ambulatório de Patologia Cervical do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC).

As informações coletadas durante o exame clínico incluíram: índice CPOD e presença de lesões em mucosa bucal associadas ao HPV ou de qualquer alteração/lesão na mucosa dos pacientes em questão.

As pacientes que apresentaram lesões bucais foram encaminhadas às Clínicas Odontológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina ou ao Ambulatório de Estomatologia do Hospital Universitário (HU/UFSC) para dar seguimento ao seu tratamento e/ou acompanhamento.

5.6.3.1 Diagnóstico das lesões

O diagnóstico para as lesões encontradas foi fundamentado em bases clínicas e, se necessário, em exames complementares de imagem, laboratoriais e histopatológicos. Esses exames são frequentemente realizados nos pacientes que apresentam lesões em mucosa bucal e que são encaminhados para Clínicas Odontológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina ou para o Ambulatório de Estomatologia da mesma universidade, onde são diagnosticados e, se necessário, tratados das lesões no Centro de Ciências de Saúde ou no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. Todas as pacientes participantes, nos quais foram identificadas alguma alteração, tiveram suporte integral com relação às alterações verificadas.

5.6.3.2 Avaliação da condição dentária (CPOD)

Cada dente foi avaliado individualmente pelo examinador, o qual informou ao anotador o número de dentes cariados, o número de dentes perdidos e o número de dentes restaurados. Considerou-se que um dente está cariado quando há a presença de cavidade pigmentada de marrom claro a negro, sendo que as margens podem estar esbranquiçadas (lesão ativa); um dente extraído foi considerado como um dente perdido; e um dente obturado foi aquele com restauração de amálgama, resina composta ou similar, sendo que dentes restaurados, mas com presença de cárie nas margens da restauração, foram anotados como dentes cariados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

5.7 Hipótese

Hipótese nula: Não existe correlação entre lesões cervicais relacionadas ao HPV e a presença de lesões bucais. Não existe associação entre os dados avaliados por questionário e a presença de lesões bucais.

Hipótese alternativa: Existe correlação entre lesões genitais relacionadas ao HPV e a presença de lesões bucais. Existe associação entre os dados avaliados por questionário e a presença de lesões bucais.

5.8 Análise dos resultados

Por se tratar este de um estudo piloto, os resultados preliminares observados nesta pesquisa serão apresentados nas páginas seguintes de forma descritiva com variáveis relativas e absolutas. Análise estatística adequada será realizada ao término do estudo, viabilizada pelo aumento da amostra.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliadas 27 pacientes com diagnóstico de NIC I, II, III ou carcinoma in situ confirmado por biópsia e exame histopatológico. O intervalo de idade das pacientes foi de 20 a 54 anos, com média de idade de 31 anos. 21 pacientes eram leucodermas (77,7%), 5 (18,5%) melanodermas e 1 (3,7%) feoderma. Em relação ao estado civil, 16 (59,25%) mulheres eram solteiras, 6 (22,2%) casadas, 1 (3,7%) viúva e 4 (14,8%) divorciadas.

Os trabalhos utilizados na revisão de literatura desta pesquisa analisaram uma média de 125 pacientes (variação de 30 – 409), com faixa etária média de 29 anos (ARAÚJO, 2014; CASTRO *et al.*, 2004; ESQUENAZI *et al.*, 2010; GUGLIELMO *et al.*, 2012; MEYER *et al.*, 2014; PEIXOTO *et al.*, 2011; SAINI *et al.*, 2010; TRISTÃO *et al.*, 2012; VARGAS *et al.*, 2010; ZONTA, M.A, 2012). Embora a faixa etária encontrada seja semelhante a nossa amostra, a baixa casuística analisada nesta pesquisa impediu a realização de tratamento estatístico dos dados encontrados e comparação com estudos preliminares.

6.1 História Médica

19 pacientes (70,3%) não apresentaram nenhum problema de saúde prévio. Em relação a cirurgias e hospitalizações, aproximadamente 16 mulheres (59,25%) relataram já terem passado por algum procedimento cirúrgico e/ou internação, sendo o motivo mais frequente o parto (Tabela 3).

Tabela 3 – História Médica das pacientes

Dados da Anamnese	Sim	%	Não	%
Problemas de saúde prévios	8	29,6	19	70,4
Hospitalizações Anteriores	15	55,5	12	44,5
Realização de Cirurgias	16	59,3	11	40,7
Alergias	15	55,5	12	44,5
Problemas Respiratórios	11	40,7	16	59,3
Problemas Cardíacos	4	14,9	23	85,1
Problemas renais	7	25,9	20	74,1
Problemas Sanguíneos	1	3,7	26	96,3

Fonte: a autora

Muitos autores não analisaram os problemas de saúde prévios dos pacientes envolvidos em suas pesquisas (ARAÚJO, M.V.A, 2014; CASTRO *et al.*, 2004; MEYER *et al.*, 2014; PEIXOTO *et al.*, 2011; VARGAS *et al.*, 2010). Dos estudos avaliados, a maior parte procurava saber a respeito de doenças ou medicamentos que causavam imunossupressão, como HIV ou casos de pacientes transplantados (ESQUENAZI *et al.*, 2010; GUGLIELMO *et al.*, 2012; SAINI *et al.*, 2010; TRISTÃO *et al.*, 2012). Questões relacionadas à gravidez e parto também foram levadas em consideração (SAINI *et al.*, 2010). No trabalho realizado por Esquenazi *et al.* (2010), o fato das pacientes avaliadas não apresentarem problemas de saúde prévios foi considerado um critério de inclusão.

No estudo realizado por Tristão *et al.*, 2012 foi realizado um questionário para os participantes onde eles deveriam assinalar se possuíam DSTs e se usavam medicamentos imunossupressores, no entanto, o resultado demonstrou que não há correlação significativa entre esses fatores e a infecção bucal por HPV. Guglielmo *et al.* (2012) em sua pesquisa realizou um questionário onde as participantes deveriam assinalar se possuíam HIV, mas também não houve correlação significativa entre esse fator e a infecção bucal por HPV.

No presente estudo optamos por não incluir pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV, assim como pacientes transplantadas ou em uso de medicação

imunossupressora. Acreditamos que estes fatores poderiam contribuir com vieses de análise. Segundo Pinto et al., (2011), a imunossupressão provocada pelo vírus HIV, especialmente quando há baixos níveis de células T CD4+, está associada a uma prevalência maior de infecção pelo HPV. Em seu estudo, cerca de 10,1% das mulheres infectadas pelo HIV apresentaram lesões intraepiteliais escamosas cervicais de alto grau.

A Neoplasia Intraepitelial Cervical de grau II foi a mais frequente entre as pacientes avaliadas no estudo (14 casos - 51,8%), seguido de NIC III (10 casos - 37%) e NIC I (3 casos - 11,2%), como demonstra a tabela 4.

Tabela 4 - Quantidade de mulheres em relação ao diagnóstico da lesão cervical confirmado por exame histopatológico

Diagnóstico de lesão genital	Quantidade de pacientes
NIC I	3 – 11,2%
NIC II	14 – 51,8%
NIC III	10 – 37,0%

Fonte: a autora

A maioria dos estudos não classificou a lesão cervical de suas pacientes, no entanto, todos foram realizados com pacientes HPV+ para infecção cervical (GUGLIELMO *et al.*, 2012; MEYER *et al.*, 2014; PEIXOTO *et al.*, 2011; SAINI *et al.*, 2010). Somente dois trabalhos citaram o diagnóstico de NIC confirmado por exame histopatológico (VARGAS *et al.*, 2010; ZONTA, M.A, 2012) e apenas 1 classificou a lesão pelo seu grau (I,II ou III), assim como em nossa pesquisa (ZONTA, M.A, 2012).

No estudo realizado por Zonta, M.A (2012) as amostras cérvico-vaginais de 27 pacientes com lesões pré-malignas e malignas no colo uterino foram confirmadas pelo método PCR e caracterizadas quanto ao tipo de HPV pela metodologia de Polimorfismo no Comprimento de Fragmentos de Restrição (RFLP) e sequenciamento. Tais técnicas permitem maior qualidade na identificação do tipo viral no seu sítio de infecção. Além de classificar as lesões de NIC, Zonta, M.A também classificou outros tipos de lesões, como LSIL (Lesão Escamosa Intraepitelial de Baixo Grau); ASC-US (Atipia Escamosa de Significado Indeterminado); e Ca Invasor (Carcinoma Escamoso Invasor).

6.2 Hábitos e Vícios

Dentre os hábitos e vícios, 66,6% das pacientes (n=18) relataram não fumar, 14,81% (n=4) relataram serem fumantes, e 18,51% (n=5) ex-fumantes. Das fumantes, 1 participante relatou fumar 1 cigarro/dia, 2 relataram fumar 2 cigarros/dia e 1 relatou fumar 10 cigarros/dia. Das ex-fumantes, 1 relatou que fumava 1 cigarro/dia, 3 relataram que fumavam 2 cigarros/dia e 1 relatou que fumava 60 cigarros/dia. Uma média 2 a 10 cigarros/dia foi encontrada entre as pacientes fumantes e ex-fumantes (Tabela 5).

Com relação ao etilismo, 51,85% (n=14) das pacientes afirmam consumir bebidas alcoólicas, sendo a cerveja o tipo mais frequente de bebida consumida. Ainda 4 mulheres relataram não consumir mais bebidas alcoólicas há cerca de 2 anos (média). 9 mulheres relataram não ingerir bebidas alcoólicas (33,33%). Das que ingerem bebidas alcoólicas, 4 mulheres relataram uma frequência de 1vez/mês, 3 mulheres relataram ingerir 2 vezes/mês, 3 relataram ingerir 3 vezes/mês e 1 relatou ingerir 40 vezes/ mês. Das ex-consumistas de bebidas alcólicas, 1 relatou ingerir 1 vez/mês, 1 relatou ingerir 3 vezes/mês e duas relataram ingerir 10 vezes/mês (Tabela 6). Nenhuma das mulheres avaliadas fazia uso de qualquer outro tipo de droga ilícita, no entanto, apenas uma relatou ter usado cocaína por 10 anos, e estar em abstinência há 4 meses.

Tabela 5 – Hábitos em relação ao fumo

	Fumante		
	Não	Sim	Ex-fumante
	18 –(66,6%)	4 (14,8%)	5 (18,5%)
Cigarros/dia			
1	–	1	1
2 – 9	–	2	3
10 ou mais	–	1	1

Fonte: a autora

Tabela 6 – Hábitos em relação à ingestão de bebida alcóolica

	Consumo de álcool		
	Não	Sim	Ex-etilista
	9 (33,3%)	14 (51,8%)	4(14,8%)
Quantidade/mês			
1 vez	–	4	1
2 – 5 vezes	–	6	1
5 vezes ou mais	–	4	2

Fonte: a autora

Segundo pesquisadores (CASTRO *et al.*, 2004; ESQUENAZI *et al.*, 2010; GUGLIELMO *et al.*, 2012; PEIXOTO *et al.*, 2011; SAINI *et al.*, 2010; TRISTÃO *et al.*, 2012), hábitos deletérios como o tabagismo e etilismo não devem ser considerados fatores predisponentes para o desenvolvimento de lesões bucais ou genitais relacionadas ao HPV.

Zonta, M.A (2012) mostrou em seu estudo que a maioria das mulheres com lesão maligna ou pré-maligna no colo de útero, tinham o hábito de fumar, no entanto devido ao tamanho limitado da amostra (n=27), nenhuma correlação pôde ser realizada do hábito fumo com câncer,

Segundo Fonseca (2011), o hábito de tabagismo pode causar alterações imunológicas, que quando associados à predisposição genética, aumentam a suscetibilidade do epitélio cervical ao efeito carcinogênico do HPV (FONSECA, 2011). Já no epitélio oral, segundo Guglielmo *et al.*, (2012), o papel do HPV como agente etiológico único do câncer de boca é baixo quando comparado ao efeito carcinogênico do tabaco e do álcool, no entanto, a associação concomitante desses fatores podem apresentar efeito sinérgico.

Em seu estudo, Peixoto *et al.* (2011) encontrou uma associação estatisticamente significativa entre o consumo de bebidas alcóolicas e a infecção oral pelo HPV. Segundo o autor, o álcool pode facilitar o processo de infecção viral, por interferir na integridade na mucosa oral ou no balanço homeostático da cavidade oral.

Assim como em outros trabalhos (ARAÚJO, 2014; CASTRO *et al.*, 2004; ESQUENAZI *et al.*, 2010; GUGLIELMO *et al.*, 2012; MEYER *et al.*, 2014; PEIXOTO

et al., 2011; SAINI *et al.*, 2010; TRISTÃO *et al.*, 2012; VARGAS *et al.*, 2010; ZONTA, M.A, 2012) o método de avaliação adotado para esta análise foi o emprego de questionário.

6.3 Comportamento Sexual

Os resultados do questionário sobre comportamento sexual mostraram que 77,7% das mulheres (n=21) praticavam sexo oral regularmente, enquanto 18,5% (n=5) afirmaram praticar sexo anal. 74,07% das mulheres (n=20) relatou que o parceiro atual não apresentava nenhuma lesão genital por HPV e 66,66% (n=18) relatou que o parceiro anterior não apresentava nenhuma lesão anogenital por HPV. Pouco menos da metade das mulheres (13 casos – 48,1%) afirmaram ainda que usam o anticoncepcional como método contraceptivo, e 25% (n=7) referiram utilizar preservativos. Cerca de 37% das pacientes (n=10) relataram que já tiveram alguma doença sexualmente transmissível, como mostrado na tabela 7.

Tabela 7 – Respostas do questionário sobre comportamento sexual

Questão	Sim	Não	Não sabe	Não responde u
Prática do sexo oral	21 (77,7%)	5 (18,5%)	0	1 (3,7%)
Prática do sexo anal	5 (18,5%)	21 (77,7%)	0	1 (3,7%)
Parceiro atual com lesão anogenital por HPV	1 (3,7%)	20 (74%)	4 (14,8%)	2 (7,4%)
Parceiro anterior com lesão anogenital por HPV	0	18 (66,6%)	7 (25,9%)	2 (7,4%)
Usa método contraceptivo	13 (48,1%)	13 (48,1%)	0	1 (3,7%)
Usa preservativos	7 (25,9%)	16 (59,2%)	0	4 (14,8%)
Já teve alguma DST	10 (37%)	16 (59,2%)	0	1 (3,7%)

Fonte: a autora

Diversos pesquisadores acreditam que exista uma correlação positiva entre a infecção bucal e genital pelo HPV, sendo o sexo oral a principal via de transmissão

(GUGLIELMO *et al.*, 2012; PEIXOTO *et al.*, 2011; TRISTÃO *et al.*, 2012; VARGAS *et al.*, 2010; ZONTA, M.A, 2012). Este dado pode ser reforçado pelo hábito de não utilizar preservativos e pelo grande número de parceiros sexuais descrito nos estudos realizados por Castro *et al.* (2004) e por Tristão *et al.* (2012).

Desta forma, a aplicação de um questionário sobre hábitos sexuais se faz uma ferramenta útil de avaliação.

Assim como em nossa pesquisa, 5 outros trabalhos também realizaram um questionário sobre o comportamento sexual de pacientes, para avaliar a possível relação entre a transmissão do vírus HPV presente em lesões genitais para a mucosa bucal (CASTRO *et al.*, 2004; ESQUENAZI *et al.*, 2010; MEYER *et al.*, 2014; TRISTÃO *et al.*, 2012; VARGAS *et al.*, 2010). Destes, 3 encontraram uma associação negativa entre lesões genitais HPV+ e lesões bucais HPV+ (ESQUENAZI *et al.*, 2010; MEYER *et al.*, 2014; VARGAS *et al.*, 2010). Por outro lado, 2 estudos encontraram uma associação positiva entre lesões genitais HPV+ e lesões bucais HPV+ (CASTRO *et al.*, 2004; TRISTÃO *et al.*, 2012), com base na metodologia estabelecida. Para chegar a tal resultado os autores avaliaram uma amostra média de 89 pacientes, utilizando testes estatísticos (CASTRO *et al.*, 2004; ESQUENAZI *et al.*, 2010; MEYER *et al.*, 2014; TRISTÃO *et al.*, 2012; VARGAS *et al.*, 2010).

A divergência encontrada na literatura pode ser devida a causas como: diferentes tamanhos amostrais, diferentes métodos de diagnóstico da infecção (exame clínico, análise citológica, exame biomolecular), nível socioeconômico dos participantes, população analisada, entre outros (ARAÚJO, M.V.A, 2014; CASTRO *et al.*, 2004; ESQUENAZI *et al.*, 2010; TRISTÃO *et al.*, 2012; ZONTA, M.A, 2012).

Devido à baixa casuística, os resultados encontrados neste estudo piloto não permitem estabelecer qualquer tipo de relação. Desta forma, a continuidade desta pesquisa poderá fornecer informações palpáveis.

A maioria das pacientes (37% - 10 mulheres) teve a menarca aos 14 anos de idade (tabela 7); e 62,9% (n=17) das mulheres relatou já ter ficado grávida. 42,1% (n=8) ainda afirmaram ter sofrido abortos espontâneos (tabela 8).

Tabela 8 – Idade da menarca das mulheres avaliadas

Idade da menarca	Quantidade de mulheres
10 anos	1
11 anos	6
12 anos	5
13 anos	4
14 anos	10
15 anos	1

Fonte: a autora

Tabela 9 – Número de gestações, quantidade de nascimentos e abortos

Quantas vezes ficou grávida	N	Quantos filhos nasceram vivos	N	Quantos abortos houveram	N
<i>Não respondeu</i>	1	<i>Não respondeu</i>	1	<i>Não respondeu</i>	1
<i>0 vezes</i>	9	<i>0 filhos</i>	9	<i>0</i>	18
<i>1 vez</i>	6	<i>1 filho</i>	8	<i>1 aborto</i>	8
<i>2 vezes</i>	4	<i>2 filhos</i>	6	<i>2 abortos</i>	0
<i>3 vezes</i>	5	<i>3 filhos</i>	2	<i>3 abortos</i>	0
<i>4 vezes</i>	1	<i>4 filhos</i>	1	<i>4 abortos</i>	0
<i>5 vezes</i>	1				

Fonte: a autora

Vidotti (2012) abordou o número de gestações, filhos nascidos e número de abortos em um estudo conduzido em 2012. Uma maior porcentagem de HPV oral foi encontrada em mulheres que ficaram grávidas 2 ou mais vezes e que já sofreram aborto. Segundo Song *et al* (2012), a multiparidade, principalmente em mulheres que tiveram quatro ou mais filhos, é um importante cofator para a infecção por HPV, seja ela oral e/ou genital.

Durante a gestação, o organismo passa por modificações hormonais, tanto de estrogênio como de progesterona, que podem aumentar o risco de infecção pelo HPV, tanto oral, como genital (SONG, 2012). Com base nos dados preliminares, o estudo atual procurou abordar estas variáveis.

Em relação ao número de parceiros totais, 55,5% (n=15) das mulheres já tiveram de 1 a 5 parceiros. Na relação atual, a maioria das pacientes (n= 19 - 70,3%) afirmou ter somente um parceiro, enquanto o restante afirmou não possuir nenhum parceiro atual (8 mulheres – 29,6%). Apenas uma mulher não respondeu ao questionamento (3,7%).

Sobre a frequência das relações sexuais, 40% (n=11) das pacientes afirmou ter práticas sexuais de 1 a 2 vezes por semana, enquanto 25% (n=7) afirmou não praticar sexo no atual momento, como mostra a tabela 10.

Tabela 10 – Quantidade de parceiros totais, quantidade atual e frequência de atividade sexual das mulheres

Nº total de parceiros	N	Nº de parceiros atual	N	Frequência das atividades sexuais (por semana)	N
Não respondeu	1	Não respondeu	1	Não respondeu	2
Não sabe	5	0 parceiros	8	0 vezes	7
1 a 5	15	1 parceiro	18	1 – 2 vezes	11
6 a 10	5	2 – 5 parceiros	0	3 – 4 vezes	2
Mais que 10	1	Mais que 5	0	Mais que 5	5

Fonte: a autora

Cinco estudos avaliaram o número de parceiros atuais como um fator de risco para infecção pelo HPV genital e/ou oral, sendo que um dos estudos demonstrou uma associação positiva entre as variáveis (MEYER *et al.*, 2014), enquanto outros três (GUGLIELMO *et al.*, 2012; TRISTÃO *et al.*, 2012; VARGAS *et al.*, 2010; VIDOTTI, L.R, 2012) não encontraram nenhuma correlação entre a infecção pelo HPV e o número de parceiros.

Vidotti (2012) em seu estudo, também aplicou um questionário sobre comportamento sexual para as 105 mulheres (61 portadoras do DNA-HPV na região genital e 44 não portadoras). Não houve correlação significativa entre o número de parceiros totais com a infecção cervical pelo vírus HPV, o mesmo resultado se repetiu para o número de parceiros atuais e a frequência de atividade sexual.

Após o aumento da amostra, hipóteses poderão ser sugeridas para estas diferenças, além de verificar se a quantidade total de parceiros, ou atividade sexual,

pode influenciar de alguma forma a possível associação entre infecção genital e bucal pelo HPV.

6.4 Conhecimento sobre o HPV

Dentre as pacientes avaliadas, 25 mulheres (92,5%) já ouviram falar em HPV, 11 (40,7%) já haviam realizado algum tratamento contra o HPV, e 19 (70,3%) não sabiam se algum parceiro (atual ou anterior) já teve HPV. A maioria, 85,1%, reconhece que o HPV pode ser perigoso para a saúde (n=23), e 15 mulheres (55,5%) acham que não sentiriam nenhum sintoma caso fossem infectadas. 23 pacientes (85,1%) já ouviram falar na vacina contra o HPV, enquanto 2 (7,4%) nunca ouviram falar. 85% das mulheres consideram-se suscetíveis a infecção pelo vírus (n=23) (Tabela 11).

Tabela 11 – Conhecimento das mulheres sobre o vírus HPV

Perguntas	Não respondeu	Não Sabe	Sim	Não
Já realizou tratamento para hpv?	1	0	11	15
Algum parceiro seu já teve ou tem HPV?	1	19	2	5
Já ouviu falar em HPV?	1	0	25	1
O HPV pode ser perigoso?	1	3	23	0
Se fosse infectada, sentiria algum sintoma?	0	1	11	15
Já ouviu falar na vacina contra o HPV?	0	2	23	2
A infecção pode atingi-la?	0	1	23	3

Fonte: a autora

Embora nossa casuística seja pequena, nossos resultados demonstram que mulheres que possuem o diagnóstico confirmado de infecção genital pelo HPV procuraram se informar mais a respeito do vírus e da infecção, e acreditam que a mesma possa ser danosa a saúde. Basso, (2012) também elaborou uma pesquisa com questionário sobre HPV para comparar o conhecimento sobre o vírus entre estudantes de Odontologia (n=150) e de outros cursos universitários não

relacionados a saúde (n=124). Os autores verificaram que, entre os universitários, existe uma deficiência no conhecimento de aspectos importantes relacionados ao HPV, ao câncer de boca e à relação de ambos. Os estudantes de Odontologia tiveram maior êxito nas questões relacionadas às corretas indicações de fatores de risco tradicionais, e na relação do HPV e câncer de boca.

É interessante perceber que uma parcela importante dessas pacientes não sabe informar sobre o histórico de infecção do parceiro. Basso, (2012) também avaliou esse dado em sua amostra e obteve o mesmo resultado que o nosso estudo preliminar.

O vírus HPV é o principal fator etiológico do câncer de colo de útero, sendo a via sexual o principal meio de transmissão. Desta forma, pode-se aventar que a infecção cervical por HPV possa ter sido transmitida às mulheres por algum contato sexual prévio, ou seja, a pessoa pode ter contraído a infecção há 10 anos e esta pode ter ficado latente durante esse tempo todo, manifestando-se como lesão muito tempo depois. Tanto homens e mulheres podem ser portadores assintomáticos, transmissores e vítimas da infecção pelo HPV (TRISTÃO et al., 2012; INCA, 2014).

Com relação à sintomatologia, as pacientes avaliadas não demonstram um consenso se a infecção genital pode ou não ser associada a algum sintoma. Pouco mais da metade assinalou que não sentiria nenhum sintoma. No estudo realizado por Basso, (2012), os estudantes não souberam informar se sentiriam ou não alguma sintomatologia caso fossem infectados. Em nosso estudo, as mulheres tiveram orientação médica sobre o assunto e com base nisso, souberam responder melhor essa questão quando comparadas aos estudantes universitários. Também deve ser levado em consideração que esta orientação médica preliminar seja um viés de análise em nossa casuística.

A maioria das pacientes avaliadas nesse presente estudo já ouviu falar da vacina contra o vírus do HPV. Todas receberam orientações médicas durante suas consultas no Ambulatório de Ginecologia do HU/UFSC. Comparando novamente com o estudo realizado por Basso (2012), os universitários do curso de Odontologia obtiveram mais êxito nas respostas relacionadas a vacina comparados a universitários de outros cursos. A orientação médica, neste caso, mostrou-se mais eficaz no conhecimento sobre a vacina do que as campanhas públicas.

Sobre as formas de transmissão do vírus, a alternativa “*por contato orogenital*” foi a mais assinalada (15 mulheres – 55,5%), seguida por “contato

pele/mucosa” (10 mulheres – 37%) e “compartilhamento de objetos íntimos” (8 mulheres – 29,6%).

No entanto, 10 mulheres (37%) assinalaram somente a opção “não sei” para a forma de contágio, 2 (7,40%) assinalaram a opção “através de transfusão de sangue”. Nenhuma participante do estudo marcou a opção “através da alimentação”, como mostra a tabela 12.

Tabela 12 – Conhecimento das mulheres em relação à transmissão do HPV

De que forma se contrai o HPV? (Mais de uma alternativa poderia ser assinalada)	
<i>Alternativa</i>	<i>N</i>
1. Não sei	10
2. Contato orogenital	15
3. Transfusão de Sangue	2
4. Alimentação	0
5. Contato pele/mucosa	10
6. Através de objetos íntimos	8

Fonte: a autora

A maior parte das pacientes analisadas nesta pesquisa assinalou as opções corretas para “contato pele/mucosa”, “contato orogenital” e “através do compartilhamento de objetos íntimos”, tais vias de transmissão são confirmadas por diversos estudos da literatura como formas efetivas de contaminação (ESQUENAZI et al., 2010; ZONTA et al., 2012; CASTRO et al., 2009 e NEVILLE, , 2008).

Segundo BASSO (2012), a maioria dos universitários do curso de Odontologia conhecem os meios de transmissão do vírus, enquanto os universitários de outros cursos não souberam responder essa questão.

Na amostra do presente estudo, uma boa parte das participantes assinalou a opção “não sei” para a forma de transmissão do HPV. Este dado é alarmante, pois, sugere que uma porcentagem importante de mulheres desconhece que a prática sexual sem proteção (sem o uso de preservativos), pode tanto ter sido a forma de contágio, assim como elas podem estar transmitindo a infecção para seus parceiros. Além disso, a prática do sexo sem proteção expõe as pacientes a uma situação de

risco de contaminação com outras doenças infectocontagiosas como o HIV, Clamídea, Gonorreia, Doença Inflamatória Pélvica, Doençanose, Hepatites virais, Herpes, Sífilis, Tricomoníase, entre outras (BARRAVIERA, 2009).

Na questão sobre o “objetivo da vacinação contra o HPV”, 15 pacientes (55,5%) assinalaram a alternativa “prevenção de doenças sexualmente transmissíveis”, 37% (10 mulheres) assinalou “prevenção de câncer cervical”, e 3 (11,1%) mulheres não sabiam. Nenhuma mulher marcou que o objetivo da vacina era prevenir gestações ou prevenir o câncer de boca (Tabela 13).

Tabela 13 – Conhecimento das mulheres em relação ao objetivo da vacina contra o vírus do HPV

Qual é o objetivo da vacina contra o HPV?	
<u>Alternativa</u>	<u>N</u>
1. Não sei	3
2. Prevenir o câncer cervical	10
3. Prevenir a gestação	0
4. Prevenir DSTs	15
5. Prevenir câncer de boca	0

Fonte: a autora

Segundo o questionário, a maioria das mulheres do nosso estudo assinalou que o principal objetivo da vacinação é a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, quando, na verdade, o principal objetivo da vacina é a prevenção de câncer cervical (INCA, 2014; KULASINGAM, 2012; GUIMARÃES, 2012; VILLA, 2012).

A vacina atual contra o HPV somente é eficiente sobre alguns subtipos do vírus, como os 16 e 18, que são oncogênicos e causam o câncer de colo de útero (INCA, 2014). Ao pensarem que o objetivo principal da vacina é a prevenção de DSTs, as mulheres que se vacinaram podem achar que não precisam mais fazer uso de preservativos, expondo-se ao risco de contrair outras DSTs (BARRAVIERA, 2009).

Entre as DSTs associadas ao maior risco de câncer cervical, destaca-se a infecção concomitante do HPV com a *Chlamydia trachomatis*. A inflamação contínua do epitélio escamoso estratificado desencadeada pela exposição a metabólitos

oxidativos, altera a imunidade celular e promove angiogênese, fato que favorece o surgimento de lesões malignas. (SMITH et al., 2004).

No estudo realizado por BASSO (2012), a maioria dos estudantes universitários tanto do curso de Odontologia quanto de outros cursos, não souberam informar quais eram os objetivos da vacinação contra o HPV. Com a ressalva de que os estudantes de Odontologia tiveram uma média de acertos maior que os universitários de outros cursos.

A vacina contra HPV foi incluída no calendário nacional de vacinas em 2014 e está disponível nas mais de 36 mil salas de vacinação espalhadas pelo país. A vacina é oferecida para as adolescentes de nove a 11 anos e, em 2016, para meninas de nove anos. Receber a vacina na adolescência é o primeiro de uma série de cuidados que a mulher deve adotar para a prevenção da infecção pelo HPV e consequente câncer do colo do útero. No entanto, a imunização não substitui a realização do exame preventivo e nem do uso de preservativos nas relações sexuais. O Ministério da Saúde orienta que mulheres na faixa etária dos 25 aos 64 anos façam o exame preventivo, o papanicolau, a cada três anos, após dois exames anuais consecutivos negativos (INCA,2014).

Vale a pena salientar que 37% das pacientes avaliadas nesta pesquisa assinalou a opção correta “prevenção do câncer cervical”, com relação ao objetivo da vacinação.

6.5 Condição Bucal

Todas as pacientes incluídas neste estudo receberam um exame da cavidade bucal, sendo que 25% (n=7) apresentaram lesões em boca, conforme tabela 14. Contudo, nenhuma das lesões averiguadas apresentou relação com a infecção pelo HPV.

Tabela 14 – Descrições das lesões bucais encontradas nas pacientes e seus respectivos diagnósticos

Descrição da Lesão	Diagnóstico
1. Nódulo, pediculado, de superfície lisa e brilhante, de coloração avermelhada, indolor à palpação	Fístula
2. Aumento de volume ósseo, bilateral, de consistência pétrea e indolor à palpação, localizado em tábua lingual na mandibular	Tórus (variação de normalidade)
3. Úlcera rasa, localizada em fundo de sulco inferior esquerdo, próximo ao primeiro molar, margeada por halo eritematoso	Úlcera Aftosa
4. Máculas (pontos) avermelhados no palato duro em associação com uso de prótese total	Candidíase
5. Pápulas , em região posterior da mucosa jugal esquerda	Grânulos de fordyce
6. Mancha enegrecida, de formato circular, com 1cm de diâmetro, localizado na região posterior de rebordo superior direito.	Nevo melanótico
7. Úlceras doloridas localizadas em rebordo gengival posterior superior e inferior, em íntima relação com desadaptação protética	Úlceras traumáticas

Fonte: a autora

Dentro do período de tempo disponível para coleta de dados, nenhuma lesão bucal relacionada ao HPV foi encontrada. Talvez o aumento de amostragem possa alterar este dado. Com base nessa hipótese, a continuidade da pesquisa se faz necessária para atingir os objetivos propostos.

Diversos estudos preliminares encontraram uma relação positiva entre a presença de lesões bucais e a infecção cervical pelo HPV (ARAÚJO, M.V.A, 2014; GUGLIELMO *et al.*, 2012; PEIXOTO *et al.*, 2011; TRISTÃO *et al.*, 2012; VARGAS *et al.*, 2010; ZONTA, M.A, 2012). Estes estudos tiveram um número médio de 151 participantes, e o exame biomolecular PCR para diagnóstico viral foi utilizado em todos os estudos.

Quando analisados os resultados destas pesquisas, verificamos que três dos trabalhos realizados encontraram uma correlação negativa entre infecção cervical e a presença de lesões bucais (CASTRO *et al.*, 2004; ESQUENAZI *et al.*, 2010; SAINI *et al.*, 2010). Enquanto seis estudos demonstraram uma associação positiva entre

infecção cervical e infecção oral (ARAÚJO, M.V.A, 2014; GUGLIELMO *et al.*, 2012; PEIXOTO *et al.*, 2011; TRISTÃO *et al.*, 2012; VARGAS *et al.*, 2012; ZONTA, M.A, 2012).

Por não estabelecermos uma análise de biologia molecular para pesquisa do HPV em epitélio bucal, nossos dados não podem ser correlacionados a literatura presente. Consideramos esta a maior limitação encontrada até o momento para a metodologia delineada.

O índice CPOD foi utilizado como indicador de saúde bucal, sendo que a amostra analisada apresentou um CPOD médio de 1,38 dentes, sendo esta composta de 25 dentes cariados (3,85%), 151 perdidos (23,6%) e 164 obturados (25,26%).

Esta foi a primeira vez na literatura que o índice CPOD foi utilizado com indicador de saúde bucal para uma população de mulheres com infecção genital pelo HPV. A avaliação do status de saúde bucal demonstra que média de dentes cariados das pacientes incluídas neste estudo piloto parecia com os dados do Ministério da Saúde, para a mesma faixa etária.

Segundo o Ministério da Saúde (2004), no Brasil, entre adultos e idosos, a média de dentes acometidos pela doença cárie (é de 20,1 dentes e 27,8 dentes, respectivamente). A análise destes dados aponta para perdas dentárias progressivas e precoces: mais de 28% dos adultos e 75% dos idosos não possuem ao menos um dente funcional em pelo menos uma arcada.

A análise dos dados epidemiológicos realizado pelo Ministério da Saúde (2004) apontou que há um grave problema na condição bucal de adultos. Nos últimos 50 anos, os serviços de saúde odontológicos preocuparam-se, principalmente, com a prevalência da doença cárie na faixa etária escolar (06 a 14 anos). A criação do SUS, por meio dos princípios de universalização do acesso, integralidade e equidade, possibilitou o início de uma reorganização das ações de saúde bucal, favorecendo a inclusão dos adultos e de outras faixas etárias.

Os adultos constituem uma faixa etária bastante ampla - dos 20 a 59 anos - que por muitos anos foi desassistida. Estes problemas, apesar de serem mais incidentes em faixas etárias mais baixas, também apresentam grande relevância em faixas mais elevadas, fato que justifica a análise atual (BRASIL, 2004).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por se tratar de um estudo piloto, os resultados preliminares inviabilizam uma análise estatística dos resultados. Contudo, os dados analisados até o momento sugerem uma baixa taxa de diagnóstico de lesões bucais, relacionadas e não relacionadas ao HPV, em pacientes com diagnóstico de NIC I, II, III ou carcinoma in situ acompanhadas no Ambulatório de Ginecologia do HU/UFSC.

A análise de dados do questionário aplicado sobre hábitos sexuais aponta que o perfil das pacientes incluídas nesta pesquisa é o de uma mulher com histórico de 1 a 5 parceiros, com 1 parceiro atual fixo, e uma frequência de relações sexuais 1-2 vezes por semana. 21 das mulheres avaliadas praticam sexo oral, 10 delas já apresentaram alguma doença sexualmente transmissível, e apenas 7 relataram o uso regular de preservativos. A maior parte das pacientes analisadas reconhece as formas de transmissão do HPV, contudo desconhecem a presença de infecção nos parceiros, bem como o principal objetivo da vacinação contra o vírus.

A avaliação do *status* de saúde bucal demonstra que média de dentes cariados das pacientes incluídas neste estudo piloto parecia com os dados do Ministério da Saúde, para a mesma faixa etária.

Frente ao aumento de amostragem, conclusões sobre os objetivos específicos serão efetuadas na apresentação dos resultados finais deste estudo, por meio de análise estatística.

REFERÊNCIAS

- 1)ARAÚJO, Marizeli Viana de A. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Belém, Pará State, Brazil, in the oral cavity of individuals without clinically diagnosable injuries. **Cad. Saúde Pública**, 30(5):1115-1119,2014.
- 2)AGUIAR, Luciana Silva et al. Avaliação crítica das nomenclaturas diagnósticas dos exames citopatológicos cervicais utilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS). Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Ribeirão Preto, v. 33, n. 3, p. 144-149, mar. 2011.
- 3)BARRAVIERA, Silvia Regina Catharina Sartori. DST : doenças sexualmente transmissíveis. Rio de Janeiro: EPUB, 2009.
- 4)BASSO, Elaine Cristina. **Conhecimento sobre HPV entre universitários: nova abordagem na prevenção do cancer de boca**. São Paulo, 2012, 19f. Dissertação (mestrado). Universidade Paulista. São Paulo 2012.
- 5)BEREK, Jonathan S.; NOVAK. **Tratado de ginecologia**. 14. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 422 p.
- 6)BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Nacional de Saúde Bucal. Projeto SB Brasil 2003 Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003. Resultados Principais. Brasília, 2004.
- 7)CASON, John et al. Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. **J Med Virol**, 47:209-18, 1995.
- 8)CASTRO, Therezita M.P.G; NETO, Cícero E.R; SCALA, Krusthiane A. et al. Manifestações orais associada ao papillomavirus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica, **Rev Bras Otorrinolaringol.**, v70, n4, 546-50,2004.

- 9)CAVENAGUI, V. B. et al. Determination of HPV prevalence in oral/oropharyngeal mucosa samples in a rural district of São Paulo. **Braz J Otorhinolaryngol.**, São Paulo, v.79, n.5, p. 599-602, 2013.
- 10)CORREA, Michele da Silva et. al. Cobertura e adequação do exame citopatológico de colo uterino em estados das regiões Sul e Nordeste do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Brasil, 28(12):2257-2266, 2012.
- 11)ESQUENAZI, David et. al. A frequência do HPV na mucosa oral normal de indivíduos sadios por meio da PCR. **Braz J Otorhinolaryngol**, Brasil, 76(1):78-84, 2010.
- 12)FERRARO, Cíntia Tereza L. et. al. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **Bras Patol Med Lab**, Brasil, v.47, n 4, p 451-459, 2011.
- 13)FONSECA, Allex Jardim et al. Acurácia dos exames citológicos cervicovaginais em Estado de elevada incidência de câncer de colo de útero. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, vol.36, n.8, pp. 347-352, 2014.
- 14)FONSECA-MOUTINHO, José Alberto. Smoking and cervical cancer. *Obstetrics and Gynecology*, Washington, v. 2012, 2011. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140050/>>. Acesso em: 30 out. 2013.
- 15)GUERRA, Maximiliano Ribeiro et al. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.51, n.3, p.227-234, 2005.
- 16)GUIMARÃES, Isabel Cristina Chulvis do Val. **Sexualidade e HPV na adolescência**. São Paulo: HPV News, 2012. Entrevista concedida a Giuliano Agmont.
- 17)GUGLIELMO, Z. D. et. al. HPV detection in the mouth and cervix of patients with histological diagnosis suggestive of genital infection. **An. Sist. Sanit. Navar.**, Venezuela, v. 35, n. 3, p. 445-454, 2012.

18)GUTMAN, Laura T; HERMAN-GIDDENS, ME; PHELPS Willian C. Transmission of human genital papillomavirus disease: comparison of data from adults and children. **Pediatrics**, 91:31-8, 1993.

19)INCA. Controle do Câncer do Colo do Útero. **Ministério Público de Saúde**, Brasil, 2014. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/>. Acesso em: 02 de Março de 2014.

20)Information Centre on HPV and Cervical Cancer. **Summary report on HPV and cervical cancer statistics in Brazil**, 2007. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/projeto_hpv/OMS%20HPV%20BRAZIL.pdf>. Acesso em: 24 de março de 2015.

21)KIM, K. S, et. al. Current status of papillomavirus vaccines. **Clin Exp Vaccine Res.**, Seoul, Korea, v. 3, n.2, p. 168-75, 2014.

22)KULASINGAM, Shalini. **Health economics of screening for gynaecological cancers. Clinical obstetrics & gynaecology**, Amsterdam: Ed. Elsevier, v. 26, n. 2, p. 163-173, abr. 2012

23)MARKOPOULOS, A. L. Role of human papillomavirus in the pathogenesis os oral squamous cell carcinoma. **World Exp Med**, Greece, v.20, n.4, p. 64-69, Agosto, 2012.

24)MEYER, Moritz F. et al. Prevalence and risk factors for oral human papillomavirus infection in 129 women screened for cervical HPV infection. **Oral Oncology**, 50:27-31, 2014.

25)NEVILLE, Brad W. **Patologia oral & maxilofacial**. 2. ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2008.

26)NOMENCLATURA brasileira para laudos citopatológicos cervicais / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância, **Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede**. – 3. ed. – Rio de Janeiro: Inca, 2012. 23 p.

27)NYGUYEN, H. P. et. al. Human papillomavirus infections of the oral mucosa and upper respiratory tract. **Curr Probl Dermatol**, USA, v.45, p. 132-153, Março, 2014.

28)PEIXOTO, Andrea P. et al. Asymptomatic oral human papillomavirus (HPV) infection in women with a histopathologic diagnosis of genital HPV. **Journal of Oral Science**, 53(4):451-459, 2011.

29)PICCONI, María Alejandra. Detección de vírus papiloma humano em la prevención del câncer cérvico-uterino. **Medicina (Buenos Aires)**, Buenos Aires, 73:585-596, 2013.

30)PINTO, Valdir Monteiro et al. Cervical cytology and histopathologic abnormalities in women living with AIDS in São Paulo, Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Londres, v. 57, n. 3, p. 212-216, ago. 2011.

31)RAUTAVA, J. Human papillomavirus infections in the oral mucosa. **J Am Dent Assoc**, Finland, 142(8):905-14,2011.

32)REGEZI, Joseph A; SCIUBBA, James J; JORDAN, Richard C. K. **Patologia oral: correlações clinicopatológicas**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, xvi,75,417p, 2008.

33)ROCHA, D. A. P. et al. Comparative analysis of the cellular proliferation between HPV-positive and HPV-negative oral squamous cell carcinomas. **Bras Patol Med Lab.**, Brasil v. 43, n. 4, p. 269-274, agosto de 2007.

34)SAINI Rajan et. al. High-risk human papillomavirus in the oral cavity of women with cervical cancer, and their children. **Virology Journal**, Malaysia, 7:131, 2010.

- 35)SMITH, Jennifer et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. **International Journal of Cancer**, Nova Iorque, v. 111, n. 3, p. 431-439, set. 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.20257/pdf>>. Acesso em: 03 nov. 2013.
- 36)SONG, Seung Hong et al. Factors affecting the clearance of high risk human papillomavirus infection and the progression of cervical intraepithelial neoplasia. **Journal of International Medical Research**, Seoul, v. 40, n. 2, p. 486-496, abr. 2012.
- 37)STIPETIC, Marinka Mravak. Human Papillomavirus in the Lesions of the Oral Mucosa According to Topography. **Plos one**, Croatia, 8(7):e69736, 2013.
- 38)TEIXEIRA, Luiz Antonio. From gynaecology offices to screening campaigns: a brief history of cervical cancer prevention in Brazil. **Hist. cienc. saude-Manguinhos**, vol.22, n.1, pp. 221-239, 2015.
- 39)THULER, Luis Claudio. Editorial: Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.30, n.5, p.216-218. 2008.
- 40)TRISTÃO, Willys et. al. Epidemiological study of HPV in oral mucosa through PCR. **Braz J Otorhinolaryngol**, Brasil, 78(4):66-70, 2012.
- 41)UCHIMURA, Nelson Shozo et al. Qualidade e desempenho das colpocitologias na prevenção de câncer de colo uterino. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 5, p. 569-574, set./out. 2009.
- 42)VASCONCELOS, Ana Lúcia Ribeiro de. Diagnóstico e manejo clínico da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). Brasília, DF: **Ministério da Saúde**, 2003. 63p.
- 43)VARGAS, Sánchez et. al. Detection of Human Papilloma Virus (HPV) in oral mucosa of women with cervical lesions and their relation to oral sex practices. **Infectious Agents and Cancer**, México, 5:25, 2010.

44)VICI, Patrizia et. al. Emerging Biological Treatments for Uterine Cervical Carcinoma. **Journal of Cancer**, Italy, 5 (2):86-97, 2014.

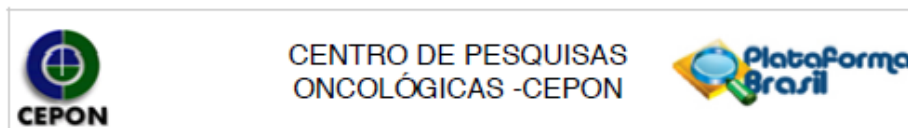
45)VIDOTTI, Lisandra Rocha. **Detecção de DNA-HPV na mucosa oral e sua associação com o DNA-HPV genital**. São Luís, 2012, 105f. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Maranhão. Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil. São Luís, 2012.

46)VILLA, Luisa Lina. **Vacinação Universal contra o HPV**. São Paulo: HPV News, 2012. Entrevista concedida a Renata Albuquerque.

47)VILLIERS, Zur Hause. Human Papillomaviruses. **Annu Rev Microbiol**. 148:427-47, 1994.

48)ZONTA, Marco Antonio. Oral infection by the Human Papilloma Virus in women with cervical lesions at a prison in São Paulo, Brazil. **Braz J Otorhinolaryngol**, Brasil, 78(2):66-72, 2012.

APÊNDICE A – Parecer final do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PRESENÇA DE LESÕES BUCAIS RELACIONADAS COM O HPV EM PACIENTES DIAGNOSTICADAS COM NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ESCAMOSA CERVICAL GRAU I, II E III E NEOPLASIA INVASORA DE COLO DE ÚTERO

Pesquisador: Alessandra Rodrigues de Camargo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36739614.2.0000.5355

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 863.106

Data da Relatoria: 03/10/2014

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Estudo com consistência e pertinência científica que poderá ampliar as discussões sobre o tema.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Qualquer alteração no projeto inicial deverá ser imediatamente comunicada ao CEP, para avaliação.

Relatórios semestrais deverão ser enviados ao CEP.

FLORIANOPOLIS, 07 de Novembro de 2014

Assinado por:
Luiz Roberto Medina dos Santos
(Coordenador)

APÊNDICE B – Ficha Clínica



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE ODONTOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – HU/ UFSC

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

1. Nome:
2. Prontuário:
3. Nome da mãe:
4. Idade:
5. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino
6. Etnia: (1) Leucoderma/ (2) Melanoderma/ (3) Xantoderma/ (4) Feoderma
7. Data de Nascimento: / /
8. Nacionalidade: (1) Brasileira (2) Outros
9. Natural de:
10. Estado Civil: (1) Solteiro/ (2) Casado/ (3) Viúvo/ (4) Divorciado

DADOS DE ANAMNESE

13. Problemas de Saúde Prévios:	(1) Sim	(2) Não
14. Hospitalizações Anteriores:	(1) Sim	(2) Não
15. Cirurgias:	(1) Sim	(2) Não
16. Alergias:	(1) Sim	(2) Não
17. Problemas Respiratórios:	(1) Sim	(2) Não
18. Problemas Cardíacos:	(1) Sim	(2) Não
19. Problemas Renais:	(1) Sim	(2) Não
20. Problemas Sanguíneos:	(1) Sim	(2) Não
21. Outros:	(1) Sim	(2) Não
22. Enfermidades:		
23. Fumante:	(1) Sim	(2) Não (3) Ex.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Gabriela Pasqualin Ghidini, graduanda do curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), juntamente com as professoras doutoras Alessandra Rodrigues de Camargo e Etiene de Andrade Munhoz, gostaríamos de realizar a pesquisa intitulada: “PRESENÇA DE LESÕES BUCAIS RELACIONADAS COM O HPV EM PACIENTES DIAGNOSTICADAS COM NIC grau I, II e III, carcinoma in situ ou lesões verrucosas do trato genital inferior. Esta pesquisa procura avaliar a presença de lesões relacionadas ou não ao vírus HPV em sua boca, para que possamos descobrir se existe a possibilidade de transmissão desse vírus entre a genitália e a boca, e se os hábitos sexuais que você possui influenciam nessa transmissão.

Para os pacientes que concordarem em participar da pesquisa serão realizados: uma entrevista complementada com um questionário sobre seus hábitos sexuais e um exame clínico bucal. Todos esses procedimentos serão realizados em uma sala reservada no mesmo dia de sua consulta ginecológica. Desta forma, não há necessidade de você se deslocar mais um dia para a realização dos mesmos.

Caso alguma lesão na mucosa oral seja identificada, você será encaminhado ao Ambulatório de Estomatologia do HU/UFSC para avaliação/diagnóstico/tratamento. Todo suporte necessário com a relação à lesão que, por ventura, você apresente em sua boca será efetuado. Vale a pena salientar que nenhum tratamento odontológico restaurador/periodontal/reabilitador será realizado pela pesquisadora responsável por este trabalho.

Como benefício direto, você terá um exame da sua condição de saúde bucal efetuado somado as orientações de higiene. Além do suporte supracitado no caso de presença de alterações na superfície da sua boca.

Não haverá nenhum custo com os exames que serão realizados, como também não

haverá pagamento pela sua participação. A participação dos sujeitos não é obrigatória e você pode desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem prejuízo ao seu tratamento médico. As informações prestadas são de caráter sigiloso e os dados obtidos serão utilizados somente para fins de pesquisa e publicação em revistas científicas e congressos da área. Além disso, você terá acesso a todos os resultados de exames efetuados.

Esta pesquisa atende a Resolução do CNS 466/2012 e conta com a aprovação do CEPESH/UFSC. Para esclarecer qualquer dúvida em relação a pesquisa você pode entrar em contato com as professoras Alessandra e Etiene pelo telefone (48) 3721-9079 ou pelos e-mails alessandra.camargo@ufsc.br e etiene.munhoz@ufsc.br.

Como forma de manifestar seu comprometimento, pedimos que assine esse documento.

Eu, _____, RG _____ declaro que, tendo lido o termo de consentimento livre e esclarecido e, tendo minhas dúvidas esclarecidas, concordo em participar voluntariamente deste estudo e autorizo a utilização dos dados obtidos pelos pesquisadores para a publicação em revistas científicas e apresentações em congressos. Declaro ainda ter recebido uma cópia desse termo para participar dessa pesquisa e estar ciente que a minha participação pode ser interrompida a qualquer momento sem que isso acarrete nenhuma penalidade.

Florianópolis, ____ de _____ de 201__.

Assinatura do Paciente

Nome e Assinatura do Pesquisador

ANEXO B – Questionário sobre Comportamento Sexual

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

QUESTIONÁRIO SOBRE COMPORTAMENTO SEXUAL

Ao ler as perguntas, você deve pintar o quadrado que melhor represente sua resposta. Se houver alguma questão que você não queira responder, basta deixá-la em branco.

Referências: PEIXOTO, 2007`

1.Nome: _____

2.Idade: _____

3.Profissão: _____

4.Você fuma?

Se sim, há quanto tempo? _____

Não

5.Você ingere bebidas alcoólicas

Se sim, há quanto tempo? _____

Não

6.Quantos anos você tinha quando menstruou pela primeira vez: _____

7.Número de parceiros(as) total: _____

8.Pratica sexo oral?

Sim

Não

9.Pratica sexo anal?

Sim

Não

Referências: XAVIER, 2007

10.Frequência das atividades sexuais:_____

11.Número de parceiros(a) atualmente:_____

12.Você usa preservativos regularmente?_____

13.Seu parceiro(a) atual apresenta alguma lesão anogenital ou oral por HPV?_____

14.Seu parceiro(a) anterior apresenta alguma lesão anogenital por HPV?_____

Referências: VIDOTTI, 2012

15.Usa método(os) anticoncepcional?

Sim. Qual?_____

Não.

16.Quantas vezes ficou grávida?_____

17.Quantos filhos nasceram vivos?_____

18.Quantos abortos houveram? _____

19.Você já teve alguma doença sexualmente transmissível?

- Sim. Quais? _____
- Não.

20.Você já realizou tratamento para HPV, condiloma ou verrugas genitais?

- Sim.
- Não.

21.Algum parceiro seu tem ou já teve HPV?

- Sim.
- Não.
- Não sabe.

Referências: BASSO, 2012.

22.Já ouviu falar em HPV?

- Sim.
- Não.

23.Você acha que o HPV pode ser perigoso?

- Sim.
- Não.
- Não sei.
- Somente em pessoas com doenças crônicas.

24.Você acha que se tivesse infectado sentiria algum sintoma?

- Sim.
- Não.

25. De que forma se contrai a infecção por HPV? (assinale quantas quiser)

- Não sei
- Contato orogenital
- Transfusão de sangue
- Pela alimentação
- Contato pele/mucosa
- Através de objetos íntimos

26. Já ouviu falar da vacinação contra o HPV?

- Não lembro.
- Não.
- Sim.

27. Se sim, qual o principal objetivo desta vacinação?

- Não sei.
- Prevenção do câncer cervical.
- Prevenção de gestação.
- Prevenção de doenças sexualmente transmissíveis.
- Prevenção do câncer de boca.

28. Você acha que a infecção por HPV pode atingi-la?

- Não sei.
- Sim.
- Não.