

# AVALIAÇÃO CITOPATOLÓGICA DA CAVIDADE BUCAL EM PACIENTES PORTADORES DE INFECÇÃO GENITAL PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

MIRIAM BEATRIZ JORDÃO MOREIRA SARRUF<sup>1</sup>, ELIANE PEDRA DIAS<sup>2</sup>

O papilomavírus humano (HPV) pertence à família *Papovaviridae*, que é constituída por dois gêneros de vírus DNA - os papilomavírus pertencem ao gênero A, enquanto os poliomavírus e o SV-40 (*simian vacuolating virus*)<sup>1</sup>, ao gênero B.

## INTRODUÇÃO

Esses dois gêneros diferem entre si não apenas em sua biologia molecular, mas também nos seguintes aspectos.

Os papilomavírus não se multiplicam em culturas, são espécie-específicos e, em sua maioria, são epiteliotrópicos, ou seja, infectam o epitélio da pele e das mucosas e causam a proliferação do mesmo, representando o papel de agente etiológico das verrugas. A exceção a este epiteliotropismo é restrita a poucos tipos de papilomavírus, que são capazes de infectar fibroblastos e afetar a derme. Dentre estes, os exemplos mais conhecidos são os papilomavírus bovinos (BPV) tipos 1 e 2<sup>2</sup>. Estudos recentes sugerem que esse epiteliotropismo seja controlado por genes virais<sup>3</sup>.

Os poliomavírus são cultiváveis, não infectam o homem e são capazes de modificar *in vitro* determinadas linhagens de células e, portanto, representam um modelo laboratorial de oncogênese viral de extrema importância<sup>1</sup>.

O HPV é um vírus de replicação intranuclear e, como ele não é capaz de se multiplicar em cultura, isso dificulta bastante o seu estudo. A sua multiplicação, *in vivo*, ocorre em ceratinócitos diferenciados<sup>4</sup>. Até o momento, não foi conseguido nenhum sistema *in vitro* para cultivar o papilomavírus<sup>2</sup>. Em 1986, Kreider *et al.*<sup>5</sup> tentaram obter partículas de HPV11 por meio da implantação de fragmentos de epitélio humano em cápsulas de rins de camundongos sem o timo. Esse processo não obteve sucesso devido a dificuldade, rendimento baixo e demorado. Em 1994, Amella *et al.*<sup>6</sup> desenvolveram um modelo para estudo de infecção latente induzida por papilomavírus de coelho *cotton tail* (CRPV), por meio de sua inoculação na pele de coelhos domésticos, e detectaram a presença do vírus, tanto em lesões desenvolvidas em locais inoculados como nos tecidos adjacentes, com o uso da reação da polimerase em cadeia (*polymerase chain reaction*) (PCR).

Os papilomavírus são pequenos, têm cerca de 50nm de diâmetro e possuem um genoma composto por oito mil pares de base com peso molecular de 5,2 x 10<sup>6</sup> daltons. O capsídeo viral possui 72 capsômeros de estruturas icosaédricas<sup>3</sup>.

Todos os papilomavírus têm organização semelhante à de seus genomas, que possuem uma área codificante separada por um segmento que representa a área não codificante. Portanto, a região codificante fica, então, dividida em duas porções denominadas região precoce (*E-early*) e região tardia (*L-late*), onde são distribuídos dez segmentos de leitura (ORFs - *open reading frames*)<sup>3</sup>.

Oito dos ORFs estão localizados na região precoce, que representa 45% do genoma virótico e contém os genes E1 e E2, responsáveis pela replicação do vírus e

1 - Professora-assistente do Departamento de Odontoclínica da Universidade Federal Fluminense (UFF);

Mestre em Patologia Buco-dental (Diagnóstico Bucal)

2 - Professora-doutora em Anatomia Patológica do Departamento de Patologia da UFF

Até o momento,  
não foi conseguido  
nenhum sistema in vitro  
para cultivar o  
papilomavírus.

transformação celular. Dois ORFs estão localizados na região tardia, que representa 40% do genoma do vírus e contém os genes L1 e L2, responsáveis pela codificação das proteínas estruturais do capsídeo virótico. A região não codificante representa 15% do genoma virótico e fica entre os segmentos de leitura das regiões codificantes precoce e tardia, sendo denominada URR (*upstream regulatory region*), área envolvida no controle da expressão dos genes viróticos<sup>1</sup>.

Os HPVs constituem um grupo de vírus bem heterogêneo, portanto, devem ser seguidos critérios clínicos e moleculares para que eles sejam agrupados<sup>7</sup>. Nos últimos anos, houve progresso considerável na identificação de tipos e subtipos de HPV<sup>8</sup>. Até o momento, já foram identificados cerca de 70 tipos de HPVs<sup>2</sup>. Até há pouco tempo, um tipo de vírus era considerado novo se a homologia com o DNA de um tipo previamente conhecido fosse inferior a 50%. Dois tipos que apresentassem mais de 50%, porém menos de 100% de homologia entre os seus DNAs, eram registrados como subtipos e designados por letras<sup>9</sup>. Essa classificação sofreu alterações e, atualmente, identifica-se um novo tipo de vírus comparando-se os segmentos de leitura (ORFs) E6, E7, e L1 com os mesmos segmentos de todos os vírus previamente conhecidos. Se a homologia entre essas estruturas for inferior a 90%, todo o genoma representará um novo tipo de vírus; se for superior a 90%, então, teremos um subtipo<sup>10</sup>. Com relação às propriedades biológicas, podemos dividir os HPVs em três grupos clinicopatológicos: (1) no primeiro grupo, estariam os vírus cutâneo-trópicos que afetam indivíduos imunologicamente normais; (2) no segundo, os vírus cutâneo-trópicos que afetam os indivíduos imunodeprimidos e; (3) no terceiro grupo, os vírus mucosotrópicos<sup>1,3</sup>.

Quando a pele e as mucosas estão infectadas pelo papilomavírus, elas podem desenvolver lesões de aspecto clínico e morfológico característicos. Há alguns anos, acreditava-se que essas lesões fossem causadas por um único tipo de vírus e que as características especiais de cada uma estivessem associadas a fatores de natureza genética, imunitária ou local<sup>1</sup>.

Devido ao avanço das pesquisas direcionadas à investigação da infecção por HPV e ao desenvolvimento e aprimoramento de técnicas cada vez mais sofisticadas e sensíveis, como a hibridização molecular, que é usada para reconhecer seqüências do genoma virótico, e o PCR, utilizado para amplificar o genoma do vírus, vêm sendo obtidos excelentes resultados, não apenas no sentido de identificar os tipos de HPV existentes, como também de associá-los especificamente a cada tipo de lesão<sup>8</sup>. Nesse campo, ainda é possível destacar as técnicas imuno-histoquímicas, que identificam a presença do antígeno do vírus, e aquelas de microscopia eletrônica como dois métodos amplamente utilizados.

Atualmente, o crescente interesse na pesquisa do HPV está mais direcionado para o reconhecimento de

seu papel carcinogênico, porque os estudos recentes mostram nitidamente

a associação desse vírus a lesões pré-cancerosas, carcinomas e outros tipos de neoplasias<sup>11</sup>.

Dentre os 70 tipos de HPV até agora detectados<sup>2</sup>, os vírus dos tipos 1, 2, 4, 6, 11, 13, 16, 18, 30, 31, 32 e 57 foram encontrados na cavidade oral<sup>11,12</sup>. É importante ressaltar que os tipos de HPV identificados na cavidade oral são os mesmos que afetam as demais mucosas e a pele<sup>11</sup>. Estudos apontavam os HPVs 13 e 32 como exclusivos da mucosa oral<sup>11</sup>. Entretanto, em 1991, Rolighed *et al.*<sup>13</sup> demonstraram, por meio da hibridização *in situ*, a presença do HPV 13 em papulose bowenóide perianal de paciente HIV positivo. Considerando a afirmação acima de que os tipos de HPV são comuns a todas as áreas de infecção do vírus, existem boas razões para supor que o comportamento do vírus seja o mesmo, tanto na mucosa bucal e nos demais locais de infecção<sup>4</sup>.

Embora, nos últimos anos, a curiosidade sobre o comportamento do HPV esteja aumentando consideravelmente, na literatura, o que se tem sobre infecção virótica na boca ainda é muito pouco, comparado, por exemplo, com os estudos publicados ultimamente sobre HPV na área genital. Com relação às infecções subclínicas e latentes na mucosa oral, praticamente nada tem sido esclarecido<sup>14</sup>. Ainda assim, as pesquisas realizadas pelos estudiosos do vírus na cavidade oral mostram claramente que as lesões associadas ao HPV são mais comuns do que se imagina<sup>15</sup>.

Na boca, do ponto de vista clínico e histopatológico, algumas das lesões supostamente envolvidas com o HPV são bastante semelhantes. Nas lesões, como papiloma de células escamosas, verruga vulgar e condiloma acuminado na cavidade oral, algumas vezes, as semelhanças morfológicas dificultam o diagnóstico preciso de cada uma delas<sup>16</sup>.

De acordo com os estudos de vários autores, entre as alterações bucais possivelmente associadas ao HPV, é possível destacar as seguintes: papiloma, condiloma acuminado, verruga vulgar, hiperplasia epitelial focal, papilomatose florida, leucoplasia, carcinoma de células escamosas e carcinoma verrucoso<sup>15,16</sup>.

## PAPILOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Para alguns autores, é uma neoplasia benigna da cavidade oral; para outros, uma reação tecidual a um trauma local<sup>17</sup>. Clinicamente, se apresenta como lesão exofítica, de superfície rugosa, coloração rosada ou esbranquiçada e pode ser pediculada ou séssil<sup>17</sup>. Histopatologicamente, mostra um epitélio escamoso hiperqueratótico e acantótico, com projeções finas, digitiformes, suportado por um eixo de tecido conjuntivo<sup>15,17</sup>.

Quanto ao envolvimento da lesão com o HPV, desde 1967, têm sido realizados inúmeros estudos, quando

*Atualmente, o crescente interesse na pesquisa do HPV está mais direcionado para o reconhecimento de seu papel carcinogênico.*

Firthiof & Wersall por meio da microscopia eletrônica, demonstraram partículas viróticas semelhantes ao HPV em papilomas bucais<sup>16</sup>. A partir de então, outros autores, utilizando técnicas diversas para identificação do vírus, obtiveram resultados que variaram desde a negatividade até a positividade em 100% dos casos. As técnicas e os resultados obtidos nessas pesquisas podem ser observados na Tabela 1.

**Tabela 1**

**Resultados de vários autores quanto à identificação do HPV em papilomas**

Ano	Autor	Técnica	Nº P/Nº C	P, %
1979	Wisocki <sup>18</sup>	ME	0/10	-
1982	Jenson <sup>19</sup>	IHQ	3/5	60
1983	Syrjanen <sup>20</sup>	IHQ	5/9	59
1984	Loning <sup>21</sup>	IHQ	5/6	83
1984	Loning <sup>22</sup>	IHQ	5/5	100
1984	Loning <sup>22</sup>	HM	4/5	80
1985	Mincer <sup>23</sup>	IHQ	0/29	-
1986	Welch <sup>24</sup>	IHQ	2/50	4
1986	Milde <sup>25</sup>	ISH	4/4	100
1987	Padayachee <sup>26</sup>	IHQ	57/140	41
1987	Syrjanen <sup>4</sup>	IHQ	45/92	49
1988	Eversole <sup>27</sup>	IHQ	1/20	5
1988	Eversole <sup>27</sup>	HM	7/20	35
1988	Corbitt <sup>28</sup>	IHQ	13/14	92
1991	Zeuss <sup>29</sup>	HM	4/30	13
1991	Young <sup>30</sup>	HM	13/21	62

Nº = número; P = positivos; C = casos; ME = microscopia eletrônica; IHQ = imuno-histoquímica; ISH = hibridização *in situ*; HM = hibridização molecular.

## CONDILOMA ACUMINADO

É uma doença sexualmente transmissível (DST), que afeta a pele e as mucosas do trato anogenital. Devido ao aumento das práticas de sexo oral, o condiloma da cavidade bucal passou a ser mais comumente descrito pelos autores, que também consideram a auto-inoculação como uma possível via de infecção<sup>15</sup>.

Na boca, o condiloma acuminado, clinicamente, se apresenta como pequenos nódulos rosados ou esbranquiçados, que se proliferam em projeções papilares e podem ser pediculados ou sésseis<sup>31</sup>. Geralmente, as lesões são assintomáticas e, algumas vezes, regredem espontaneamente e podem ou não apresentar recidivas<sup>32</sup>. Histopatologicamente, a lesão é caracterizada por um epitélio acantótico e hiperplásico com presença de paraceratose. As células epiteliais possuem vacúolos citoplasmáticos que rodeiam um núcleo ovoides e hiperromático (coilocitose). Nesse tipo de lesão, esse tipo de célula é um achado característico<sup>33</sup>.

Estudos realizados por Gysland *et al.* e por Shaffer, em 1976 e 1980, respectivamente, demonstram a presença de partículas viróticas em condilomas bucais, por meio

da microscopia eletrônica<sup>15</sup>. Em 1982, por meios histoquímicos, Jenson *et al.* detectaram a presença de antígenos de HPV nessas lesões<sup>15</sup>. Em 1983, Syrjanen *et al.* demonstraram a presença de antígenos viróticos em le-

sões escamosas, inclusive em condilomas. Nesse trabalho, o autor sugere a adoção do nome condiloma para todas as lesões de etiologia virótica comprovada, tanto por meios histoquímicos ou ultra-estruturais<sup>20</sup>.

Em 1984, Syrjanen *et al.* realizaram outro estudo para detectar a expressão de antígenos viróticos em condilomas orais. O resultado desse trabalho indica a presença do antígeno de HPV em 15 papilomas entre os 20 analisados<sup>15</sup>.

Em 1985, Mincer *et al.*<sup>23</sup> analisaram três condilomas, mas não obtiveram sucesso quanto à detecção de antígenos do HPV nessas lesões.

Em 1987, Eversole *et al.*<sup>34</sup>, ao analisarem 62 condilomas orais, detectaram a expressão de antígenos de HPV em 25% dos casos e demonstraram a presença de HPV6 e HPV11 em 85% dos casos, por meio de hibridização molecular.

Em 1991, Zeuss *et al.*<sup>29</sup> submetem 15 condilomas orais à hibridização e conseguiram resultado positivo para HPV 6/11 em 100% das lesões. Em 1992, Panici *et al.*<sup>35</sup> realizaram uma pesquisa com 101 pacientes, dentre os quais 49 apresentavam lesões orais com diagnóstico histopatológico compatível com condiloma acuminado. Nos últimos 20 pacientes examinados e que apresentavam aspectos histopatológicos sugestivos de infecção por HPV, foram realizados esfregaços bucais para hibridização *in situ*; em nove deles (45%), o resultado foi positivo.

## VERRUGA VULGAR

É uma lesão que ocorre mais freqüentemente na pele, sendo discutida a sua existência na cavidade oral<sup>36</sup>. Tanto clínica e histopatologicamente, a lesão é semelhante ao condiloma e ao papiloma<sup>36</sup>. Surge com maior freqüência em crianças portadoras de verrugas nos dedos<sup>17</sup>. Clinicamente, são lesões de consistência firme, superfície rugosa e base sésil<sup>15</sup>. Histopatologicamente, são caracterizadas pela apresentação de uma superfície papilomatosa com hiperqueratinização. A camada granular do epitélio, em geral, é mais pronunciada entre as elevações papilomatosas formadas ao redor do tecido conjuntivo<sup>17</sup>.

Quanto ao envolvimento da lesão com o HPV, em 1982, Lutzner *et al.*<sup>37</sup> identificaram HPV2, 6 e 11 em verrugas orais. Em 1984, Naghasafar *et al.*<sup>38</sup> detectaram seqüências de HPV6 em quatro casos de sete verrugas orais.

Em 1986, Adler-Storh *et al.*<sup>39</sup> utilizaram técnicas imuno-histoquímicas e de biologia molecular em 11 verrugas orais. Seis lesões expressaram antígenos virais. Dentre essas seis, cinco hibridizaram com sondas de HPV2 e uma, com sonda de HPV4. Em 1987, Eversole *et al.*<sup>40</sup> estudaram 20 verrugas vulgares; dez localizadas no lábio e dez, na mucosa oral. Todas as lesões foram

*A leucoplasia bucal é bastante variada e pode surgir como uma área branca homogênea e translúcida.*

hibridizadas e submetidas a técnicas de detecção de antígeno viral. As dez lesões labiais expressaram antígeno viral e mostraram a presença de seqüências genômicas de HPV2. Raramente, as verrugas da mucosa oral expressaram antígenos do vírus e apenas em 20% dos casos foi encontrado HPV2.

Em 1989, De Villiers *et al.*<sup>41</sup> detectaram o HPV57 em uma verruga oral. Em 1991, Zeusset *et al.*<sup>29</sup>, em um estudo de 105 lesões orais, hibridizaram cinco verrugas vulgares e obtiveram resultado positivo para 100% dos casos.

### HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL

Em 1965, Archard *et al.*<sup>42</sup> empregaram esse termo para descrever as elevações nodulares e múltiplas observadas na mucosa bucal de índios americanos e brasileiros e de esquimós do Alasca. Clinicamente, a lesão surge como nódulos múltiplos, elevados, moles e arredondados, assintomáticos e de coloração variável entre o rosa pálido à cor normal da mucosa. Quando a mucosa é distendida, a lesão desaparece. À observação histopatológica, a lesão mostra um epitélio acantótico com espessamento da camada espinhosa. Algumas vezes, é observada uma paraceratose moderada<sup>15</sup>.

A etiologia virótica da hiperplasia epitelial focal tem sido sugerida em vários estudos. Lutzner<sup>38</sup> e Syrjanen<sup>20</sup> detectaram antígenos de HPV. O HPV13 foi identificado em estudos que utilizam métodos mais sensíveis de detecção do vírus, como o PCR<sup>43</sup>. Outros estudos e seus resultados podem ser observados na Tabela 2.

**Tabela 2**

**Resultados de vários autores quanto à identificação do HPV em hiperplasias focais epiteliais**

Ano	Autor	Técnica	Nº P/Nº C	P, %
1980	Petzoldt <sup>44</sup>	HM	1/1	100
1984	Syrjanen <sup>45</sup>	HM	1/1	100
1986	Rozell <sup>46</sup>	IHQ	4/4	100
1987	Henke <sup>47</sup>	HM	9/12	75
1987	Syrjanen <sup>4</sup>	IHQ	7/8	87
1989	Garlick <sup>48</sup>	HM	4/5	80
1982	Premoli De Percopo <sup>49</sup>	HM	4/10	40
1993	Cohen <sup>50</sup>	HM	0/2	-

Nº = número; P = positivos; C = casos; IHQ = imuno-histoquímica; HM = hibridização molecular.

### CERATOACANTOMA

É uma lesão que ocorre principalmente em áreas expostas ao sol. Apresenta-se mais comumente no centro da face. Clinicamente, surge como área elevada, crateriforme<sup>15</sup>. Na boca, mais freqüentemente ocorre no vermelhão do lábio. Histopatologicamente, a principal

característica consiste da presença de uma cratera preenchida por ceratina e rodeada por um epitélio pseudocarcinomatoso<sup>15</sup>.

A etiologia do ceratoacantoma ainda permanece desconhecida, mas fatores genéticos e viróticos têm sido considerados<sup>17</sup>.

Em 1961, Zelickson *et al.*<sup>51</sup> demonstraram, por meio da ultramicroscopia, a presença de partículas viróticas em quatro casos. Em 1982, Jenson *et al.*<sup>19</sup>, utilizando técnicas imuno-histoquímicas, analisaram alguns ceratoacantomas na cavidade oral e não detectaram antígenos viróticos em nenhum dos casos. Em 1983, em estudos realizados por Syrjanen *et al.*<sup>20</sup> foram obtidos os mesmos resultados. Entretanto, em 1985, Scheurlemet *et al.*<sup>58</sup> identificaram a presença do HPV37 em lesões desse tipo.

### LEUCOPLASIA BUCAL

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o termo leucoplasia deveria ser usado apenas para estabelecer um diagnóstico clínico<sup>53</sup>. Embora não esteja associada a um diagnóstico histopatológico específico, ela vem sendo considerada uma lesão pré-maligna ou pré-cancerosa que ocorre mais freqüentemente na cavidade bucal<sup>54</sup>. Entre as terminologias histopatológicas utilizadas para designar essa alteração, temos: (1) ceratose; (2) hiperkeratose; (3) leucoceratose; (4) hiperkeratose simples; (5) hiperkeratose complexa; (6) ceratose focal inespecífica; (7) leucoplasia e; (8) carcinoma intra-epitelial<sup>15</sup>. Alguns autores acreditam que a displasia epitelial ou diskeratose são dados imprescindíveis para o diagnóstico da leucoplasia. Quando não existe displasia, esses autores empregam termos como ceratose focal e hiperkeratose para designar a lesão branca<sup>17</sup>.

Quanto ao seu aspecto clínico, a leucoplasia bucal é bastante variada e pode surgir como uma área branca homogênea e translúcida ou uma lesão espessa fissurada e verrucosa<sup>15</sup>. Histopatologicamente, a lesão apresenta alterações do epitélio e do estroma, que variam de uma simples hiperplasia epitelial com hiperkeratose a diferentes graus de displasia desse epitélio, incluindo carcinoma *in situ* e invasivo<sup>15</sup>.

A sua etiologia também é variada e os fatores mais freqüentemente relacionados à lesão são fumo, álcool, irritação local, má higiene oral, sífilis, deficiência vitamínica, distúrbios endócrinos, galvanismo e, em leucoplasias labiais, a radiação actínica<sup>17</sup>.

Em 1984, Greenspan, descreveu um novo tipo clínico, denominado leucoplasia pilosa e associado à AIDS. Geralmente, esse tipo de lesão surge na borda da língua como uma mancha ou placa esbranquiçada e apresenta projeções papilares<sup>55</sup>.

Em 1983, começou a ser investigado o possível envolvimento do HPV com lesões pré-cancerosas e câncer bucal, quando Syrjanen *et al.*<sup>15</sup> observaram a presença de alterações citopáticas do HPV (coilocitose) em câncer oral semelhantes àquelas encontradas em lesões pré-malignas e câncer da cérvix uterina. A partir

de então, foram realizados vários estudos para identificação do HPV em leucoplasias. As técnicas e os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 3.

*Da mesma forma que na região genital, a mucosa oral clinicamente normal também pode abrigar o HPV.*

malignas da boca às mesmas que ocorriam no câncer de cérvix uterina.

Na Tabela 4, podem ser observados os outros estudos realizados.

**Tabela 3**

**Resultados de vários autores quanto à identificação do HPV em leucoplasia**

Ano	Autor	Técnica	Nº P/Nº C	P, %
1984	Loning <sup>22</sup>	IHQ	4/7	57
1984	Loning <sup>22</sup>	HM	4/5	80
1986	Lind <sup>56</sup>	IHQ	6/20	30
1986	Syrjanen <sup>57</sup>	IHQ/HM	3/4	75
1987	Maitland <sup>54</sup>	HM	3/3	100
1987	Greer <sup>58</sup>	IHQ	16/77	21
1988	Loning <sup>14</sup>	HM	3/47	5
1988	Eversole <sup>59</sup>	IHQ	3/20	15
1988	Eversole <sup>59</sup>	HM	1/20	5
1989	Greer <sup>52</sup>	HM	3/4	75
1989	Syrjanen <sup>60</sup>	ISH	2/2	100
1991	Shroyer <sup>55</sup>	ISH/PCR	4/24	17
1991	Zeuss <sup>29</sup>	HM	2/20	1
1991	Young <sup>30</sup>	HM	0/3	0
1994	Cox <sup>61</sup>	HM	4/4	100

Nº = número; P = positivos; C = casos; IHQ = imuno-histoquímica; HM = hibridização molecular; ISH = hibridização *in situ*; PCR = reação da polimerase em cadeia.

## CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Dentre as neoplasias orais malignas, esta é a que ocorre com maior frequência<sup>15,17</sup>. Clinicamente, a lesão tem aspecto variado, de acordo com o local de aparecimento, mas, em geral, se apresenta ulcerada. Histopatologicamente, a lesão frequentemente se mostra bem diferenciada com a presença de alguma ceratinização. No carcinoma bem diferenciado, são observados ninhos de células originárias do epitélio pavimentoso. Os núcleos das células neoplásicas são grandes e hiper cromáticos e um dos aspectos característicos das lesões bem diferenciadas é a presença de ceratinização individual das células e a formação de pérolas de epitélio ou ceratina de tamanho variado<sup>15,17</sup>.

No desenvolvimento do câncer oral, os fatores mais comumente associados são fumo, álcool, sífilis, deficiências nutricionais, sol (principalmente em lesões labiais), traumatismo, má higiene e irritação por bordas pontiagudas de dentes ou dentaduras<sup>17</sup>. Além desses, os vírus estão sendo amplamente investigados como suspeitos de desenvolverem o papel de agentes carcinogênicos. Em 1983, Syrjanen *et al.*<sup>15</sup> sugeriram o envolvimento do HPV com o câncer bucal, quando associaram as alterações celulares encontradas em lesões malignas e pré-

**Tabela 4**

**Resultados de vários autores quanto à identificação do HPV em carcinomas de células escamosas**

Ano	Autor	Técnica	Nº P/Nº C	P, %
1985	Loning <sup>22</sup>	IHQ	3/6	50
1987	Maitland <sup>54</sup>	HM	7/15	46
1987	Lookingbill <sup>62</sup>	HM	1/1	100
1987	Dekmesiam <sup>63</sup>	HM	5/5	100
1987	Loning <sup>14</sup>	HM	8/22	36
1988	Syrjanen <sup>64</sup>	ISH	6/51	12
1988	Grassenmeier <sup>65</sup>	ISH	16/58	24
1989	Greer <sup>52</sup>	HM	2/2	100
1990	Chang <sup>66</sup>	HM	1/40	3
1990	Chang <sup>66</sup>	PCR	11/40	28
1991	Bradford <sup>67</sup>	HM	2/22	9
1991	Bradford <sup>12</sup>	PCR	2/5	40
1991	Watts <sup>68</sup>	HM	29/49	60
1991	Watts <sup>68</sup>	PCR	27/30	90
1991	Shroyer <sup>55</sup>	ISH/PCR	1/10	10
1991	Zeuss <sup>29</sup>	HM	0/15	0
1991	Young <sup>30</sup>	HM	0/17	0
1992	Woods <sup>69</sup>	HM	14/18	78
1993	Holladay <sup>70</sup>	HM/PCR	7/39	18
1994	Miller <sup>71</sup>	ISH/PCR	20/30	66
1994	Cox <sup>61</sup>	HM	4/8	50

Nº = número; P = positivos; C = casos; IHQ = imuno-histoquímica; HM = hibridização molecular; ISH = hibridização *in situ*; PCR = reação da polimerase em cadeia.

## CARCINOMA VERRUCOSO

Em 1948, a lesão foi descrita por Ackerman<sup>72</sup>, em um relato de 31 casos, e é considerada uma variedade do carcinoma de células escamosas na cavidade oral, diferindo dele porque, em geral, apresenta crescimento exofítico, lento e invasivo apenas superficialmente, com baixo índice de metástase, e pode ser tratado por simples excisão<sup>17</sup>. Ocorre mais frequentemente na mucosa jugal. É exofítica, de crescimento papilar, com superfície pedregosa, algumas vezes, recoberta por película leucoplásica. Histopatologicamente, observa-se uma proliferação acentuada do epitélio, com seu crescimento em direção ao tecido conjuntivo. O epitélio é bem diferenciado, com pouca atividade mitótica, pleomorfismo ou hiper cromatismo<sup>17</sup>.

Em 1986, Adler-Storthz *et al.*<sup>73</sup> observaram a associação da lesão ao HPV, quando foram analisados oito carcinomas verrucosos. Em nenhuma das lesões, foram identificados antígenos virais, porém, em duas delas (25%), as seqüências do DNA de HPV2 estavam presentes.

*A citopatologia bucal  
não tem sido utilizada  
como procedimento  
de investigação  
rotineira.*

Em 1990, Greer *et al.*<sup>74</sup> analisaram alguns casos de carcinoma verrucoso por meio da hibridização molecular e detectaram DNA de HPV em 20% das lesões.

Young *et al.*<sup>30</sup>, em um estudo com vários tipos de lesão da cavidade oral, não conseguiram obter sinais positivos de hibridização em dez casos de carcinoma verrucoso. Em 1993, Holladay & Gerald<sup>76</sup> analisaram 39 carcinomas orais por meio da PCR, sendo que dois eram do tipo carcinoma verrucoso e não apresentaram reação positiva. Em 1994, Miller *et al.*<sup>77</sup>, utilizando a PCR associada à hibridização *in situ*, identificaram o HPV16 em um carcinoma verrucoso de gengiva.

Na literatura, existem ainda relatos que abordam a associação do HPV com outros tipos de lesão, como hiperplasias fibrosas, fibroma, líquen plano, papulose bowenóide, fibropapiloma, ameloblastoma e cistos congênitos (Quadro).

### Quadro

#### Lesões em que o HPV já foi identificado

Ano	Autor	Técnica	Lesão
1987	Syrjanen <sup>4</sup>	IHQ	Hiperplasia fibrosa
1989	Kratochivil <sup>75</sup>	IHQ	Papulose bowenóide
1989	Broich <sup>76</sup>	ME	Fibropapiloma
1990	Kashima <sup>67</sup>	IHQ	Líquén plano
1993	Van Heerden <sup>77</sup>	ISH	Ameloblastoma
1994	Dias <sup>78</sup>	ISH	Cisto congênito

Da mesma forma que na região genital, a mucosa oral clinicamente normal também pode abrigar o HPV.

Estudos, que utilizaram a hibridização molecular<sup>27,54</sup> detectaram o DNA do HPV em mucosa oral normal em 46% e 3,8%, respectivamente. A utilização da PCR com o mesmo objetivo obteve positividade em 67% dos casos nos estudos de Woods *et al.*<sup>75</sup>, enquanto a utilização da imuno-histoquímica, obteve resultado negativo<sup>79</sup>.

Conforme descrito anteriormente, o HPV parece ser um importante agente infeccioso da mucosa oral. A sua efetiva participação na etiopatogenia das diversas lesões já descritas necessita de confirmação e estudos precisos, no sentido da valorização da infecção pelo HPV na boca, inclusive como um possível reservatório e importante via de transmissão.

Na prática médico-odontológica, apesar do desenvolvimento de técnicas de alta sensibilidade, a metodologia utilizada mais frequentemente na investigação diagnóstica do HPV é o exame histopatológico.

A citopatologia bucal não tem sido utilizada como procedimento de investigação rotineira, embora já esteja sendo utilizada por alguns autores, principalmente na investigação de lesões pré- e malignas.

A citopatologia pode ser definida como o estudo das células que se esfoliam livremente da superfície dos tecidos ou que foram colhidas dessas áreas por meio de lavagens, escovas, raspagem ou aspirações por agulha<sup>80</sup>.

A sua importância é devida ao fato de que, por meio do exame microscópio das células das superfícies mucosas, como cavidade oral, esôfago, brônquios, estômago, vagina, cérvix, endométrio e bexiga, é possível chegar ao diagnóstico de várias condições benignas ou malignas presentes nessas áreas<sup>80</sup>.

A citopatologia permite também a observação de anormalidades celulares, que, algumas vezes, não estão bem claras ao exame histopatológico dos tecidos<sup>81</sup>. O estudo citopatológico teve importância nas pesquisas de lesões associadas ao HPV e na caracterização da alteração mais característica de seu efeito citopático - a coilocitose<sup>82</sup>.

A primeira referência sobre as alterações celulares, que atualmente são reconhecidas e diagnosticadas como infecção por HPV, foi feita por Ayre<sup>83</sup>, que, em 1951, denominou estas células de *complexo pré-câncer*. Em 1954, Papanicolaou<sup>84</sup> publicou ilustrações de células naviculares com características disceratóticas, cujo paciente apresentou biópsia subsequente com diagnóstico de carcinoma *in situ*.

Em estudo posterior, Koss *et al.*<sup>81</sup> mostraram alterações celulares muito semelhantes àquelas descritas por Ayre<sup>81</sup>, as quais denominaram como atipia coilocítica e definiram como uma alteração do epitélio não obrigatoriamente associada ao câncer.

Em 1960, Ayre<sup>85</sup>, mediante achados citopatológicos, mostrou células com halos perinucleares originários das camadas superficial e intermediária do epitélio. Pela primeira vez, essas alterações foram associadas à etiologia virótica.

Finalmente, em 1976, Meissels<sup>82</sup>, em um estudo citopatológico de lesões condilomatosas de cérvix e vagina, associou essas alterações celulares à infecção causada por HPV, o que foi confirmado por Laverty<sup>86</sup>, em 1978, por meio de microscopia eletrônica.

Concluindo, a citopatologia poderá não definir com precisão as diferentes lesões bucais, mas certamente identificará a presença de alterações celulares displásicas ou neoplásicas - triando pacientes para estudo histopatológico do câncer bucal. Poderá também identificar células coilocitóticas e, dessa forma, detectar a infecção por HPV.

Uma vez que a boca é de fácil acesso e considerando que a citopatologia pode contribuir para o diagnóstico precoce e preventivo do câncer bucal, o objetivo principal desse trabalho é o estudo clínico e morfológico da cavidade bucal de pacientes portadores de condiloma acuminado ou lesões clínicas sugestivas de infecção por HPV na região genital.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo prospectivo, em que foram examinados 54 pacientes do Setor de Doenças Sexualmente

Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense (UFF). Treze pacientes eram do sexo feminino e 41, do sexo masculino, de idades entre 15 e 55 anos (Tabela 5), portadores de infecção genital associada ao HPV.

Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico e à colheita de material cito- e histopatológico da cavidade bucal. Aqueles que apresentavam lesão bucal foram submetidos à sua exérese e avaliação histopatológica.

*A cavidade bucal foi inspecionada para identificar alguma alteração clínica sugestiva de infecção por HPV.*

#### GRUPO CONTROLE

O grupo controle foi constituído de 23 pacientes, 17 do sexo feminino e seis, do masculino, de idades entre 13 e 70 anos (Tabela 6), examinados

na Faculdade de Odontologia da UFF. Esses pacientes não relataram quaisquer alterações clínicas na região genital.

Todos foram submetidos a exame clínico e à colheita de material citopatológico da cavidade bucal.

**Tabela 5**

Distribuição dos casos suspeitos por faixa etária		
Faixa etária	Nº	C, %
15-20	9	17
21-30	22	41
31-40	14	26
41-50	7	13
> 50	2	4

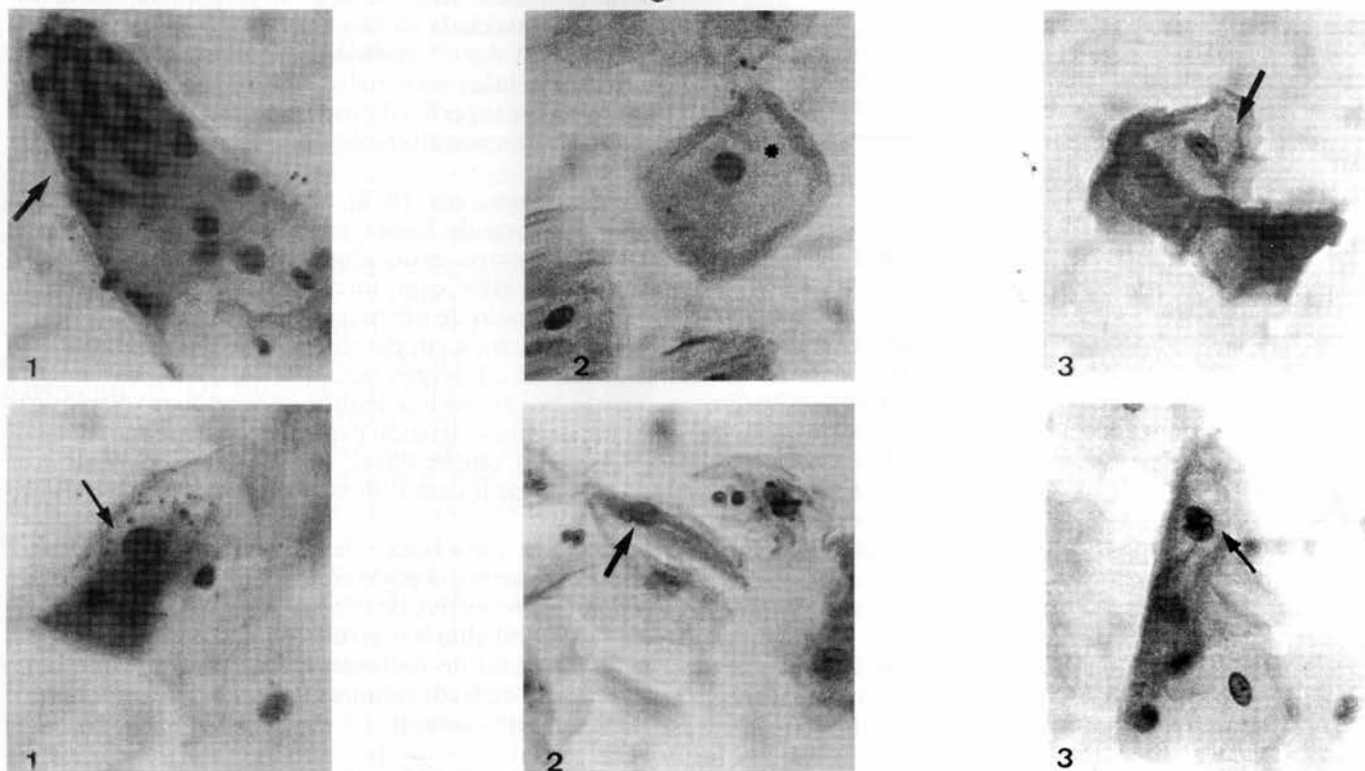
Nº = número de casos; C = casos; % = percentual de casos.

**Tabela 6**

Distribuição dos casos controle por faixa etária		
Faixa etária	Nº	C, %
13-20	2	9
21-30	1	4
31-40	7	30
41-50	6	26
> 50	7	30

Nº = número de casos; C = casos; % = percentual de casos.

**Figura 1**



Aspectos citopatológicos investigados em todos os esfregaços bucais. Na parte superior, podem ser observados os aspectos citoplasmáticos, onde: 1 = disqueratose®; 2 = citoplasma claro® e; 3 = sugestivo de coilocitose®; enquanto na inferior, os aspectos nucleares, onde: 1 = aumento de volume e hiper Cromatismo nuclear®; 2 = irregularidade nuclear® e; 3 = binucleação®.

*As lesões bucais biopsiadas foram submetidas à técnica de hibridização in situ para identificação do DNA do HPV.*

## METODOLOGIA

### COLHEITA DE MATERIAL CITOPATOLÓGICO DA CAVIDADE BUCAL

A cavidade bucal de todos os pacientes foi inspecionada minuciosamente para identificar alguma alteração clínica sugestiva de infecção por HPV.

A primeira etapa constou da observação cuidadosa, à vista desarmada, de todas as estruturas bucais. Em seguida, foi solicitado ao paciente que realizasse um enxágüe bucal com ácido acético a 2%, durante dois minutos. Após esse procedimento, na tentativa de identificar a presença de áreas acetobranças, as estruturas bucais eram novamente examinadas. A colheita de material para realização do esfregaço era realizada rotineiramente nas áreas acetobranças ou, na ausência dessas, na região de mucosa jugal, bilateralmente, por meio da raspagem do local com espátula de madeira. O material colhido era distendido em lâminas de vidro, identificadas como direita e esquerda, colocadas para fixação em frasco contendo álcool a 96°. Todos os esfregaços foram encaminhados ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universi-

tário Antônio Pedro (HUAP), onde foram corados pelo método de Papanicolaou.

Os pacientes que apresentaram lesões bucais clinicamente compatíveis com papiloma foram submetidos à exérese, que foram fixadas em formol tamponado e enviadas ao Serviço de Anatomia Patológica do HUAP, onde foram processadas, sendo utilizadas como corantes a hematoxilina e a eosina.

### AVALIAÇÃO CITOPATOLÓGICA

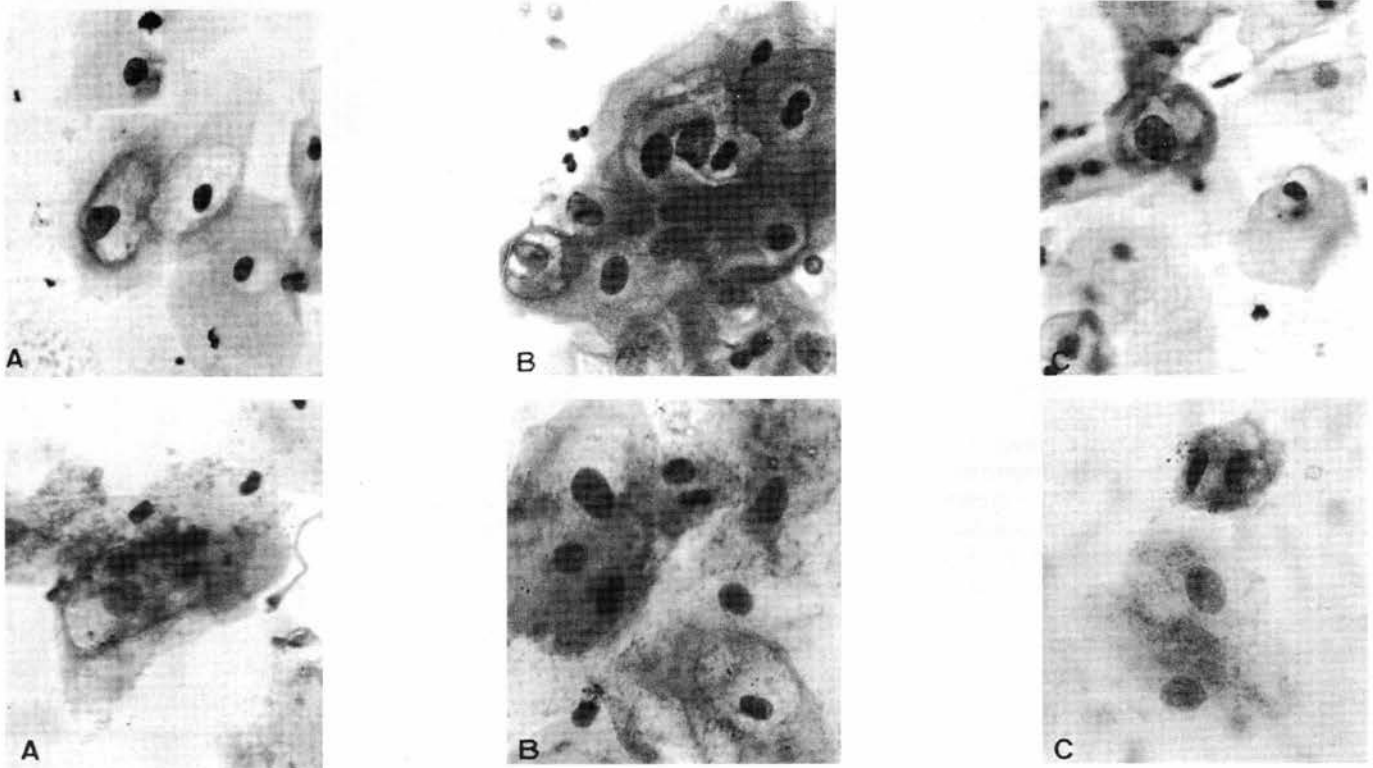
Todas as lâminas foram observadas ao microscópio óptico binocular Leitz. Os critérios avaliados foram:

- **citoplasmáticos** - disceratose, citoplasma claro, sugestivo de coilocitose;

- **nucleares** - aumento de volume e hiper cromatismo nuclear, irregularidade e binucleação (Figura 1).

Como controles positivos, foram utilizados um esfregaço de cérvix uterina de uma paciente de 15 anos com alterações citopatológicas inquestionáveis de infecção por HPV e um esfregaço de condiloma bucal de um paciente aidético (Figura 2).

Figura 2



Controles positivos dos aspectos citopatológicos. Na parte superior, pode ser observada a citopatologia cervical de um paciente portador de infecção por HPV; enquanto na inferior, a citopatologia bucal de condiloma acuminado.



## AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Procedeu-se ao levantamento das lâminas de todos os pacientes submetidos à biópsia da lesão genital. Essas e as lâminas das lesões bucais biopsiadas foram revistas pelos critérios de Meisels<sup>88</sup> para o diagnóstico histopatológico da infecção por HPV.

## HIBRIDIZAÇÃO *IN SITU*

As lesões bucais biopsiadas foram submetidas à técnica de hibridização *in situ* para identificação do DNA do HPV, realizada no Laboratório de Imuno-histoquímica e Hibridização *in situ* do Serviço de Anatomia Patológica do HUAP. O kit utilizado foi o da ENZO PathoGene *in situ* Screening Assay for Human Papillomavirus (HPV).

A técnica proposta é constituída das seguintes etapas:

- As lâminas com os cortes parafinados são mantidas durante uma hora em estufa a 60°C, para retirada do excesso de parafina e maior adesão entre os cortes e a lâmina. A desparafinação é completada pela imersão dos cortes em dois banhos de xileno puro. Após desparafinados, os cortes são hidratados, de acordo com a seguinte seqüência: dois banhos de álcool absoluto, um banho de álcool 90%, 70%, 50% e água deionizada, cada um com duração de um minuto. A secagem é sempre feita em estufa a 37°C, durante cinco minutos.
- Após a secagem, cada corte é coberto com proteinase K diluída, incubado a 37°C, durante 15 minutos, lavado com três banhos de solução salina tamponada (PBS) com duração de um minuto cada, coberto com 0,5ml de peróxido de hidrogênio a 3%, incubado a 37°C, durante dez minutos e novamente lavado em PBS. A próxima etapa é a desidratação, feita com banhos, de um minuto cada, de água deionizada, álcool 50%, 70% e absoluto.
- Após secagem, a solução contendo as sondas é gotejada sobre os respectivos cortes, cobertos com lamínula, dispostos sobre placa aquecida a 95°C, durante dez minutos, e incubados a 37°C, durante 30 minutos. A próxima etapa requer manuseio delicado para a remoção das lamínulas, que, uma vez retiradas, são desprezadas. As adjacências dos cortes são secas com papel filtro.
- É, então, aplicado 0,5ml do reagente pós-hibridização e as lâminas incubadas a 37°C, durante dez minutos; essa etapa é seguida de lavagem com PBS, secagem das margens dos cortes e aplicação de 0,5ml do complexo de detecção. Segue-se a mesma rotina de lavagem, goteja-se o cromógeno e as lâminas são incubadas a 37°C, durante 15 minutos e, em seguida, lavadas e secas. Os cortes são contra-corados com eosina e montados com bálsamo do Canadá.

Como controle positivo, foi utilizado um corte de condiloma acuminado genital do próprio kit.

## RESULTADOS

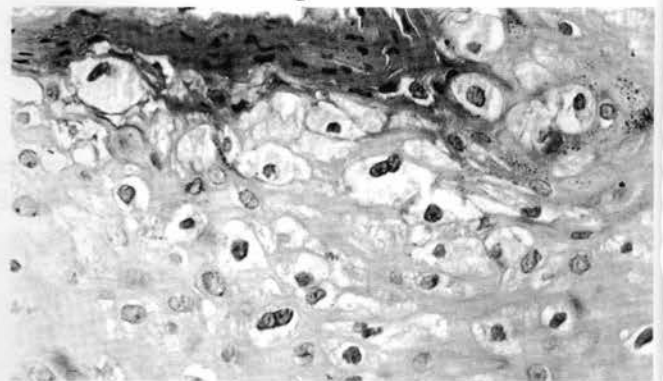
Dentre os 54 pacientes que participaram desse estudo, 61% tinham entre 15 e 30 anos de idade, 76% eram

O kit utilizado foi o da ENZO PathoGene *in situ* Screening Assay for Human Papillomavirus (HPV).

do sexo masculino, e foram subdivididos em dois grupos distintos, de acordo com o tipo de lesão genital. O grupo I foi constituído de 32 pacientes com condiloma acuminado (57%) e o grupo II, de 22 pacientes portadores de lesões sugestivas de infecção por HPV (43%). Para essa classificação, foram obedecidos critérios clínicos e histopatológicos. Foram considerados pacientes portadores de condiloma acuminado (Figura 3):

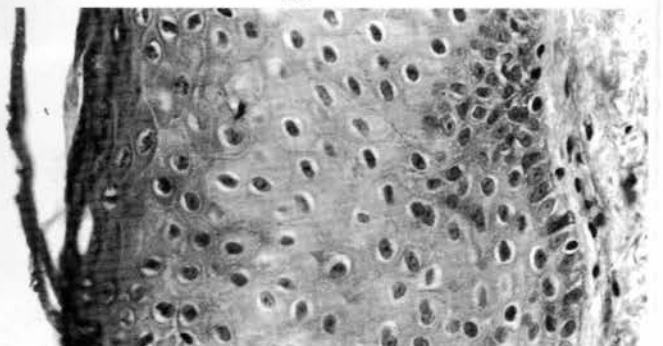
- aqueles que, ao exame histopatológico, apresentaram todos os sinais clássicos da lesão, como acantose, disceratose, paraceratose, hiperqueratose, camada granular proeminente, halos perinucleares, coilocitose presente nas células das camadas média e superficial, binucleação e, na derme, infiltrado inflamatório mononuclear superficial (29 casos);
- aqueles em que, ao exame clínico realizado por profissionais especializados, foi identificada lesão inquestionável de condiloma acuminado (3 casos).

Figura 3



Histopatologia da lesão genital do caso 18 (grupo I) (400 x H&E).

Figura 4



Histopatologia da lesão genital do caso 49 (grupo II) (100 x H&E).

Foram classificados como pacientes portadores de alterações sugestivas de infecção por HPV (Figura 4):

*A alteração nuclear mais freqüente foi o aumento de volume nuclear.*

- aqueles que a análise histopatológica mostrou halo perinuclear, acantose, hiperqueratose, aumento de volume nuclear e hiperchromatismo (18 casos);
- aqueles cujo exame clínico revelou apenas áreas acetobranças em região genital (4 casos). Destes quatro pacientes, dois tinham parceiros portadores de infecção por HPV diagnosticada histopatologicamente.

Dentre os 32 pacientes do grupo I, dois (6%) apresentaram lesões na cavidade bucal (Figuras 4 e 5) e cinco (16%) relataram a prática de sexo orogenital, dois do sexo feminino e três do sexo masculino. Ao exame clínico, a mucosa bucal de 26 pacientes (81%) estava normal, enquanto, em seis (19%), foram observadas áreas acetobranças. A análise citopatológica revelou a presença de disceratose em 19 (60%), citoplasma claro em 25 (78%) e alteração sugestiva de coilocitose em seis pacientes (19%).

clear, registrada em quatro dos esfregaços (13%). Esses dados podem ser observados na Tabela 7.

Nos 22 pacientes do grupo II não foram detectadas lesões bucais e a prática de sexo orogenital foi relatada por seis pacientes (27%) do sexo masculino. Ao exame clínico, a

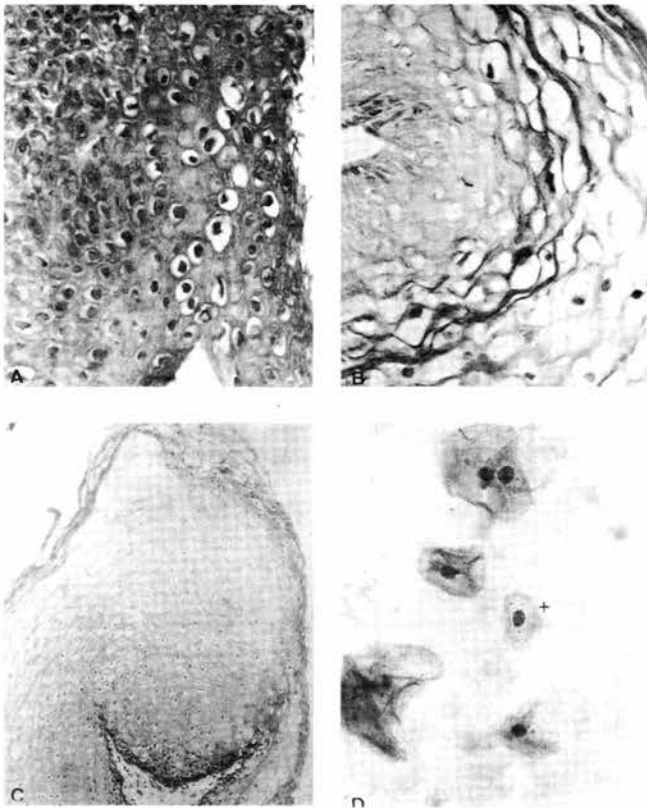
**Tabela 7**

**Aspectos clínicos, oroscópicos e citopatológicos observados em portadores de condiloma acuminado genital (grupo I)**

	C	LB	SOG	MBN	AB	D	CC	SC	Av	Hc	Ir	Bi
1		+	+		+			+	+	+		+
2				+			+		+	+		+
3			+	+		+	+		+			
4				+			+		+	+	+	+
5				+		+			+			
6				+		+	+		+			+
7				+		+			+	+		+
8				+		+	+		+			+
9				+		+	+	+	+	+	+	+
10				+		+	+		+	+	+	+
11				+		+	+		+	+		+
12				+		+	+		+	+		+
13				+		+			+		+	
14				+								
15					+	+			+			+
16					+	+	+		+			+
17				+			+		+			
18				+			+		+			+
19				+					+			
20				+		+		+		+		+
21				+		+	+		+			+
22					+		+		+			
23				+		+	+	+	+	+		+
24		+	+	+		+	+	+	+	+		+
25				+			+		+	+		
26				+			+		+			
27				+		+	+		+			+
28				+		+	+		+			+
29				+		+	+	+	+			+
30					+		+		+	+		+
31				+	+		+		+			+
32				+	+	+			+	+		
Nº	2	5	26	6	19	25	6	29	14	4	21	
P, %	6	16	81	19	60	78	19	91	45	13	65	

C = casos; LB = lesões bucais; SOG = sexo orogenital; MBN = mucosa bucal normal; AB = área acetobrança; D = disceratose; CC = citoplasma claro; SC = sugestivo de coilocitose; Av = aumento de volume nuclear; Hc = hiperchromatismo nuclear; Ir = irregularidade; Bi = binucleação; Nº = número total de casos; P = percentual do total de casos.

**Figura 5**



Caso 1, onde: A = histopatologia da lesão genital (100 x H-E); B = hibridização *in situ* positividade. Lesão genital (100x); C = histopatologia da lesão bucal (40 x H-E); D = citopatologia bucal: sugestiva de coilocitose (+).

mucosa de 19 pacientes (86%) estava normal, enquanto em três (14%) foram observadas áreas acetobranças.

A citopatologia revelou a presença de disceratose em dez esfregaços (45%), citoplasma claro em 15 casos (65%) e a suspeita de coilocitose foi observada em um (5%). A alteração nuclear mais freqüente foi o aumento de volume, observado em 17 esfregaços (77%). Foram registrados binucleação em 13 casos (57%),

A alteração nuclear mais freqüente foi o aumento de volume nuclear, identificado em 29 pacientes (91%); binucleação, detectada em 21 casos (65%); hiperchromatismo, em 14 (45%) e; irregularidade nu-

hipercromatismo em 12 (52%) e não foi detectada irregularidade nuclear nos esfregaços dos pacientes desse grupo (Tabela 8).

*Quando se estuda a infecção por HPV na vulva, observa-se que a maioria se expressa como condiloma acuminado.*

grupos que participaram dessa pesquisa (Figura 6).

#### ASPECTOS CLÍNICOS

• **Lesões bucais** - Apenas dois pacientes, ambos do grupo I, apresentaram lesões na cavidade bucal: uma diagnosticada como condiloma acuminado, com hibridização *in situ* positiva para HPV e a outra, como hiperplasia epitelial com halos perinucleares e alterações nucleares sugestivas de infecção por HPV, porém com hibridização *in situ* negativa para o DNA virótico (Figuras 5 e 7).

**Tabela 8**

**Aspectos clínicos, oroscópicos e citopatológicos identificados em pacientes com lesões genitais sugestivas de infecção por HPV (grupo II)**

	C	LB	SOG	MBN	AB	D	CC	SC	Av	Hc	Ir	Bi
33				+			+		+	+		+
34				+			+		+	+		+
35				+		+	+		+	+		+
36		+		+		+			+	+		
37				+			+		+	+		
38		+	+			+	+		+	+		+
39		+	+			+	+		+	+		+
40					+				+			
41				+		+			+	+		
42				+		+						
43				+								
44				+								
45				+		+			+			
46					+	+			+	+		+
47		+	+		+	+		+	+	+		+
48				+		+	+		+	+		+
49		+	+									+
50		+	+			+						+
51				+		+			+			+
52				+		+	+		+	+		+
53				+		+			+			+
54				+		+	+		+	+		
Nº	0	6	19	3	10	15	1	17	12	0	13	
P, %	0	27	86	14	45	65	5	77	52	0	57	

C = casos; LB = lesões bucais; SOG = sexo orogenital; MBN = mucosa bucal normal; AB = área acetobranca; D = disceratose; CC = citoplasma claro; SC = sugestivo de coilocitose; Av = aumento de volume nuclear; Hc = hiperchromatismo nuclear; Ir = irregularidade; Bi = binucleação; Nº = número total de casos; P = percentual do total de casos.

No grupo controle, não houve detecção de lesões bucais nos pacientes. Ao exame clínico das mucosas, 20 eram normais (87%) e três apresentaram áreas acetobranças (13%). A citopatologia revelou disceratose em quatro casos (17%), citoplasma claro em nove (39%), e a suspeita de coilocitose não foi confirmada nesses pacientes. A alteração nuclear mais freqüente foi a binucleação, que foi detectada em sete casos (30%), seguida pelo hiperchromatismo, que foi observado em três (13%), e aumento de volume do núcleo em dois casos (9%). A irregularidade nuclear não foi identificada nos esfregaços desses pacientes (Tabela 9).

#### ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS I, II E CONTROLE

Pelos resultados sumarizados nas Tabelas 7, 8 e 9 foi possível estabelecer a análise comparativa entre os

**Tabela 9**

**Aspectos oroscópicos e citopatológicos identificados no grupo controle**

	C	MBN	AB	D	CC	SC	Av	Hc	Ir	Bi
1		+								+
2		+		+						+
3		+						+		+
4		+			+					+
5		+								+
6		+								
7		+			+			+		
8		+								
9		+								
10		+			+					
11		+			+		+	+		
12		+		+						
13		+		+			+			+
14			+							+
15			+		+					
16		+			+					
17		+			+					
18			+		+					
19		+								
20		+								
21		+								
22		+		+	+					
23		+								
Nº	20	3	4	9	0	2	3	0	7	
P, %	87	13	17	39	0	9	13	0	30	

C = casos; MBN = mucosa bucal normal; AB = área acetobranca; D = disceratose; CC = citoplasma claro; SC = sugestivo de coilocitose; Av = aumento de volume nuclear; Hc = hiperchromatismo nuclear; Ir = irregularidade; Bi = binucleação; Nº = número total de casos; P = percentual do total de casos.

• **Áreas acetobranças** - A análise comparativa não mostra diferença significativa entre os três grupos.

#### CITOPATOLOGIA

• **Alterações citoplasmáticas** - A disceratose e o citoplasma claro mostram uma diferença entre os grupos I e II, entretanto, no grupo controle, os percentuais são significativamente inferiores.

A suspeita de coilocitose foi observada em porcentagens significativamente diferentes entre os três grupos, respectivamente, 19%, 5% e 0%.

*O condiloma acuminado é uma manifestação do HPV muito freqüente na área genital.*

• **Alterações nucleares** - Em todos os grupos, foram detectados aumento de volume nuclear, hiperchromatismo e binucleação, sendo observada diferença discreta entre os grupos I e II e outra significativa entre esses e o grupo controle.

A irregularidade nuclear foi observada apenas no grupo I e somente em 10% dos casos. Esse aspecto, a provável coilocitose e a disqueratose foram os indicadores mais precisos da possibilidade de infecção por HPV na cavidade oral dos pacientes examinados.

A oroscopia à vista desarmada evidenciou lesões em dois pacientes apenas (6%). Esse resultado não difere expressivamente dos achados de Panici *et al.*<sup>35</sup>. Esses autores, ao examinarem a cavidade bucal de 101 portadores de

infecção genital por HPV, evidenciaram lesão à vista desarmada em oito (9%). Enquanto Kellokoski *et al.*<sup>11</sup>, em um estudo de 334 mulheres portadoras de infecção genital por HPV, encontraram apenas três (0,9 %) com lesão verrucosa bucal.

O condiloma acuminado é uma manifestação do HPV muito freqüente na área genital. Quando se estuda a infecção por HPV na vulva, observa-se que a maioria (aproximadamente 80%) se expressa como condiloma acuminado, entretanto, no colo uterino, a maioria das lesões é subclínica<sup>8</sup>. Na cavidade bucal, o HPV parece apresentar comportamento semelhante à cérvix uterina com predomínio de lesões subclínicas. Dentre os seu 101 casos, Panici *et al.*<sup>35</sup> identificaram, ao colposcópico, 38 lesões suspeitas e confirmadas histopatologicamente, sendo que em nove de 20 casos foi identificado o DNA do HPV. Essa pequena expressividade clínica do HPV na boca é confirmada em nosso estudo.

Diante dessas observações, ainda é preciso esclarecer se essa semelhança entre a forma de manifestação clínica das mucosas bucal e cervical é apenas uma coincidência ou se é devida ao fato de ambos os locais serem revestidos pelo mesmo tipo de epitélio. Talvez a hipótese mais provável seja a de que essas mucosas apresentem fatores imunológicos não existentes na pele e, portanto, um determinante na forma de manifestação da infecção. Ainda assim, isso não seria suficiente para explicar a diferença de freqüência das lesões, uma vez que a infecção por HPV é marcadamente mais comum na cérvix uterina, como já foi bem demonstrado por Hilman *et al.*<sup>87</sup>, que identificaram o DNA do HPV em 36% das lesões cervicais entre nove mulheres e em nenhum dos esfregaços bucais, o que talvez possa ser justificado pelas diferenças entre os ambientes bucal e cérvico-vaginal, o qual é mais favorável à replicação virótica.

Após o enxágüe com ácido acético a 2%, a inspeção da cavidade bucal revelou a presença de áreas acetobranças em seis (19%) dos 32 pacientes portadores de condiloma acuminado genital (grupo I) e em três (14%) dos 22 com lesões genitais suspeitas de infecção por HPV (grupo II). Na cérvix uterina, a utilização do ácido acético na identificação de áreas acetobranças é um método rotineiro na pesquisa colposcópica das lesões associadas ao HPV<sup>8</sup>. De acordo com achados da colposcopia, passou-se a acreditar que os mesmos aspectos poderiam ser observados em outras áreas corporais infectadas por HPV<sup>35</sup>. No estudo de Panici *et al.*<sup>35</sup>, em 83 casos (82%), foram encontradas áreas brancas na cavidade bucal semelhantes àquelas já identificadas na infecção genital por HPV, após aplicação de ácido acético a 5%. Certamente, essa diferença entre os resultados é devida à utilização do colposcópico como recurso técnico auxiliar na inspeção da superfície epitelial da mucosa bucal. Diante desses dados, acreditamos que o colposcópico é

Figura 6

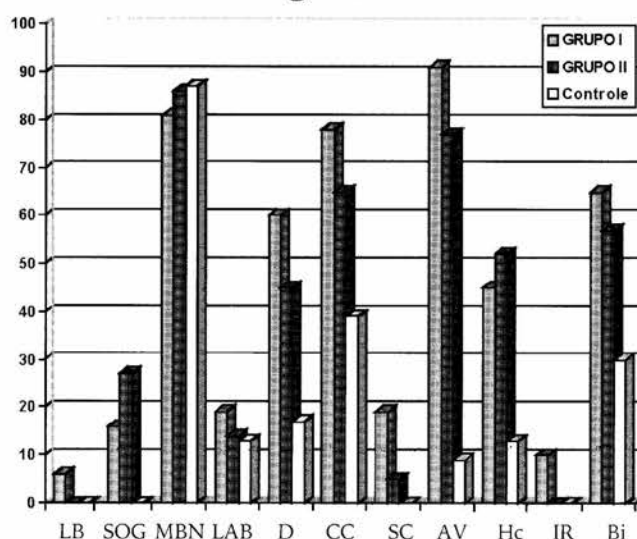


Gráfico comparativo entre os percentuais totais dos diversos aspectos avaliados nos grupos I, II e controle; onde: LB = lesões bucais; SOG = sexo orogenital; MBN = mucosa bucal normal; LAB = lesões aceto-brancas; D = disqueratose; CC = citoplasma claro; SC = sugestivo de coilocitose; Av = aumento de volume; Hc = hiperchromatismo; Ir = irregularidade; Bi = binucleação

## DISCUSSÃO

O predomínio do sexo masculino pode ser justificado pelo fato de os pacientes examinados serem provenientes de um setor de DSTs, que, na época de realização desse estudo, era mais freqüentemente procurado por homens.

Em nosso estudo, do total de 54 pacientes, apenas 11 (20%) relataram prática de sexo orogenital, o que representa um percentual pequeno, quando comparado ao estudo de Panici *et al.*<sup>35</sup>, em que, de um total de 101 pacientes, 99 (98%) relataram essa prática. Essa diferença significativa entre os resultados pode expressar uma desigualdade real no comportamento sexual das populações examinadas ou ser atribuída à dificuldade de nossos pacientes no relato de informações sobre o seu comportamento sexual.

*A manifestação clínica da infecção por (HPV) na cavidade bucal tem sido pouco investigada.*

um valioso instrumento e que deve ser introduzido na rotina da oroscopia. Entretanto, chamamos a atenção para o fato de que, em nosso material, as diferenças entre os grupos suspeitos e controle não foi significativa (teste).

Isso sugere que a identificação de áreas acetobranças não pode ser considerada um critério indicativo de infecção por HPV na cavidade bucal. Essa mesma observação também foi feita por Kellokoski *et al.*<sup>88</sup>.

Em nossa avaliação citopatológica dos 54 esfregaços da mucosa jugal, as alterações citoplasmáticas e nucleares mais significativas foram: (1) halos sugestivos de coilocitose em 13% dos casos, identificados apenas no grupo suspeito e, principalmente, nos pacientes portadores de condiloma genital; (2) disceratose em 54% e; (3) hiper cromatismo e irregularidades nucleares, em 48% e 7% dos casos, respectivamente.

Baseado em estudos da cérvix uterina, sabe-se que a disceratose é um dos critérios citopatológicos mais freqüentemente associado à infecção por HPV<sup>82</sup>. Em nosso estudo, identificamos células disceratóticas no grupo suspeito e no controle. Entretanto, a diferença quantitativa foi significativa, uma vez que essa alteração foi identificada em apenas 17% dos casos do grupo controle.

Kellokoski *et al.*<sup>11</sup> analisaram 317 esfregaços da mucosa jugal, que foram colhidos com *swab* de algodão, de mulheres com infecção genital por HPV. Entre outros achados citopatológicos, encontraram coilocitose e disceratose, em 0,9% e 15% dos casos, respectivamente. Possivelmente, essa diferença entre os resultados seja devida à técnica de colheita e aos critérios de interpretação citopatológica. A colheita com *swab* de algodão é reconhecidamente menos eficiente do que com espátula de madeira<sup>89,90</sup>. Apesar de alguns trabalhos preconizarem o uso da espátula de metal como método mais eficaz de colheita de material para estudo citopatológico, Shklar *et al.*<sup>91</sup> obtiveram melhores resultados com a utilização da espátula de madeira.

Nesse estudo, foi possível analisar cito- e histopatologicamente um caso de condilomatose gengival em um paciente aidético utilizado como controle citopatológico. A multiplicidade de lesões típicas de condiloma acuminado desse paciente é bem representativa da importância da imunocompetência para manifestação clínica bucal da infecção por HPV. Entre as demais alterações, os cortes histopatológicos mostraram abundantes coilocitoses. O esfregaço colhido em área de condiloma (Figura 2) mostrou os seguintes aspectos da infecção por HPV: (1) poucas coilocitoses; (2) células disceratóticas e; (3) algumas células com aumento de volume e cromatismo nuclear. O esfregaço da mucosa jugal sem lesão clinicamente evidenciável mostrou apenas uma célula sugestiva de coilocitose, várias com citoplasma claro e disceratose. Apesar de essa avaliação ter sido realizada em um único exemplar, a dificuldade de identificação da coilocitose em esfregaços, até mesmo naqueles colhidos em lesões ricas em células coilocíticas, fica bem caracterizada.

Em todos os grupos avaliados, foram identificados área citoplasmática clara, aumento de volume e hiper cromatismo nucleares - leves -, como também binucleação. Essas alterações podem ocorrer em graus variados e com significados diversos<sup>92</sup>. Em nossos esfregaços, embora houvesse diferença significativa entre os grupos suspeitos e o controle, não consideramos esses critérios relevantes na investigação da infecção por HPV por sua ocorrência comum em várias situações, principalmente, de origem inflamatória, que, certamente, não podem ser descartadas em nosso estudo.

As lesões bucais identificáveis macroscopicamente e as lesões genitais desse paciente foram submetidas à técnica de hibridização *in situ*, que exibiu positividade nas lesões genitais e em um dos casos da boca (Figura 7). A não detecção do DNA do HPV não afasta a possibilidade da infecção, uma vez que um número pequenos de cópias de DNA virótico poderia não ter sido detectado pelo método utilizado. Nossos achados estão de acordo com a literatura, onde diversos trabalhos apresentam percentual de positividade em papilomas variável entre 13-100% (Tabela 1).

As lesões bucais identificáveis macroscopicamente e as lesões genitais desse paciente foram submetidas à técnica de hibridização *in situ*, que exibiu positividade nas lesões genitais e em um dos casos da boca (Figura 7). A não detecção do DNA do HPV não afasta a possibilidade da infecção, uma vez que um número pequenos de cópias de DNA virótico poderia não ter sido detectado pelo método utilizado. Nossos achados estão de acordo com a literatura, onde diversos trabalhos apresentam percentual de positividade em papilomas variável entre 13-100% (Tabela 1).

## CONCLUSÕES

Na população estudada, o relato da prática de sexo orogenital foi inferior ao esperado (20%), possivelmente, devido à dificuldade desses pacientes abordarem o assunto. Uma vez que essa prática, possivelmente, seja mais freqüente do que a relatada, seria esperada uma incidência maior de condilomas bucais.

A oroscopia à vista desarmada não é o método mais eficiente para investigação de lesões suspeitas de infecção por HPV na mucosa bucal, como também a identificação de áreas acetobranças não deve ser considerada um critério indicativo de infecção por HPV, considerando-se a semelhança de percentuais identificados nos grupos suspeitos e controle.

Embora o HPV infecte a cavidade bucal, esse local não parece ser propício à replicação virótica.

A espátula de madeira mostrou ser um eficiente instrumento para colheita de material da mucosa bucal.

A citopatologia pode demonstrar a presença de células suspeitas de infecção por HPV, porém, na ausência de lesões clínicas, é rara a identificação de coilocitose.

A hibridização *in situ* é um bom método para detecção do DNA virótico, particularmente naquelas lesões em que a coilocitose está presente.

## RESUMO

A manifestação clínica da infecção por papilomavírus humano (HPV) na cavidade bucal tem sido pouco investigada e não se conhece praticamente nada sobre as infecções latentes e subclínicas. A utilização de técnicas, como microscopia eletrônica, imuno-histoquímica e biologia molecular, tem demonstrado a presença do vírus na mucosa bucal. Sendo a cavidade bucal de fácil acesso para exame e considerando que a citopatologia

pode identificar a presença de células suspeitas de infecção por HPV, o objetivo principal desse estudo é a avaliação citopatológica da cavidade bucal de pacientes portadores de infecção genital por HPV.

Foram examinados 54 pacientes (13 mulheres e 41 homens), entre 15 e 55 anos de idade, que foram subdivididos em dois grupos. O grupo I foi composto de 32 pacientes portadores de condiloma genital e o grupo II, de 22 pacientes portadores de alterações sugestivas de infecção genital por HPV. O grupo controle foi constituído de 23 pacientes (17 mulheres e seis homens), entre 13 e 70 anos de idade, sem alterações clínicas na região genital. Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico e colheita de material citopatológico da cavidade bucal.

A avaliação clínica da cavidade bucal, à vista desarmada, revelou lesões em dois pacientes do grupo I, com diagnóstico histopatológico de condiloma acuminado e hiperplasia epitelial com alterações sugestivas de infecção por HPV. Ambos os casos foram submetidos à hibridização *in situ*, quando apenas o condiloma exibiu positividade. Após o enxágüe bucal com ácido acético a 2%, por dois minutos, foram detectadas áreas acetobranças em 19% dos pacientes do grupo I, 14% do grupo II e 13% do grupo controle. Na avaliação citopatológica dos 54 esfregaços da mucosa bucal, as alterações citoplasmáticas e nucleares mais significativas foram: (1) células sugestivas de coilocitose em 13%, identificadas principalmente no grupo I; (2) disqueratose em 54% e; (3) hiperromatismo e irregularidade nuclear em 48% e 7%, respectivamente.

Nossos resultados sugerem que o exame clínico da cavidade bucal, à vista desarmada, não parece ser o método mais eficiente para investigação de lesões suspeitas de manifestação por HPV e que, embora o HPV infecte a cavidade bucal, esse local não parece ser propício à replicação virótica. Podemos também concluir que a identificação da coilocitose por meio de exame citopatológico é rara na ausência de lesões clínicas.

**Unitermos:** papilomavírus humano, citopatologia, cavidade oral.

## SUMMARY

*The clinical manifestation of human papillomavirus (HPV) infection in oral cavity has been poorly investigated, and almost nothing is known about latent and subclinical infections. The use of electronic microscopy, immunohistochemical and molecular biology techniques has demonstrated the presence of the virus in oral mucosa. Considering the easy access to oral cavity and the fact that citopathology can identify the presence of suspected cells in HPV infection, the aim of this study is the citopathological analysis of oral cavity of patients with genital infection.*

*We have examined 54 patients (13 female and 41 male) aged 15-55 years. These patients were divided in two groups: group I consisted of 32 patients with genital condyloma; group II consisted*

**Forma farmacéutica e Apresentações:** Comprimido revestido. Embalagem com 10 comprimidos de 125mg e com 7 e 21 comprimidos de 250mg. USO ADULTO. Composição: Cada comprimido revestido contém: famciclovir 125mg excipiente q.s.p. 1 comp.; famciclovir 250mg excipiente q.s.p. 1 comp. Excipientes: hidroxipropilcelulose, lactose, amido glicolato de sódio, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, polietilenglicol. **INFORMAÇÃO AO PACIENTE:** Conservar o produto ao abrigo da umidade e calor excessivo (temperatura não superior a 30° C). O prazo de validade do produto é de 36 meses, a contar da data de sua fabricação. **NÃO USE MEDICAMENTOS COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.** Caso ocorra gravidez durante ou logo após o tratamento com Famvir, suspenda a medicação e comunique imediatamente ao seu médico. O uso de Famvir não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres que estejam amamentando. Famvir é contra-indicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a famciclovir. Comunique ao seu médico se estiver fazendo uso de outros medicamentos. O produto deve ser usado de acordo com a orientação dada pelo médico e somente ele poderá recomendar a sua interrupção. Caso surjam reações desagradáveis, tais como dor de cabeça e náusea, procure orientação médica. **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS. NÃO É RECOMENDADO O USO DE FAMVIR EM CRIANÇAS. NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE. INFORMAÇÕES TÉCNICAS:** Famvir contém como princípio ativo o famciclovir, a forma oral de penciclovir. Famciclovir é rapidamente convertido *in vivo* em penciclovir, que tem atividade demonstrada *in vivo* e *in vitro* contra o vírus da Herpes em seres humanos, inclusive o vírus Varicella zoster e os vírus da Herpes simplex tipo 1 e 2. O efeito antivirótico de famciclovir administrado por via oral foi demonstrado em vários estudos com animais: este efeito é devido à conversão *in vivo* em penciclovir. Penciclovir dirige-se às células infectadas pelo vírus onde é rápida e eficientemente convertida em trifostato (mediado via timidina quinase induzida pelo vírus). O trifostato de penciclovir permanece nas células infectadas por mais de 12 horas, onde inibe a reprodução de DNA vírico e tem uma meia vida de 9, 10 e 20 horas em células infectadas com o vírus Varicella zoster, vírus Herpes simplex Tipo 1 e vírus Herpes simplex Tipo 2, respectivamente. Em células não infectadas tratadas com penciclovir, as concentrações de trifostato de penciclovir são apenas escassamente detectáveis. Conseqüentemente, é improvável que células não infectadas sejam afetadas por concentrações terapêuticas de penciclovir. Penciclovir demonstrou ter atividade contra uma cepa do vírus da Herpes simplex recentemente isolada, resistente a aciclovir, que possui uma polimerase de DNA alterada. Após administração oral, famciclovir é rápida e extensivamente absorvido e rapidamente convertido ao componente ativo, penciclovir. A biodisponibilidade de penciclovir após administração oral de Famvir é de 77%. O pico médio da concentração plasmática de penciclovir, após uma dose oral de 125mg e 250mg de famciclovir, foi de 0,8 microgramas/ml, respectivamente, e ocorreu em um tempo médio de 45 minutos pós-dose. As curvas de concentração plasmática x tempo de penciclovir são semelhantes após dose única e doses repetidas. A meia-vida plasmática final de penciclovir após dose única e doses repetidas de famciclovir é de aproximadamente 2 horas. Não há acúmulo de penciclovir com doses repetidas de famciclovir. Penciclovir e seu precursor 6-desoxi têm baixa ligação às proteínas plasmáticas (<20%). Famciclovir é eliminado, principalmente, como penciclovir e seu precursor 6-desoxi, que são excretados sem alterações pela urina. Famvir não foi detectado na urina. A secreção tubular contribui para a eliminação renal do composto. A infecção por Herpes zoster não complicada, não altera significativamente a farmacocinética de penciclovir, após administração oral de Famvir. **INDICAÇÕES:** Famvir é indicado para o tratamento de infecções agudas por Herpes zoster e para o tratamento agudo de infecções por Herpes genital. **CONTRA-INDICAÇÕES:** **FAMVIR É CONTRA-INDICADO NOS CASOS DE HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA A FAMCICLOVIR.** **Precauções:** Deve-se dispensar atenção especial a pacientes com função renal comprometida, já que um ajuste da dose é necessário. Não são necessárias precauções especiais para pacientes com insuficiência hepática ou idosos. A Herpes genital é uma doença sexualmente transmissível. O risco de transmissão é aumentado durante episódios agudos. Os pacientes devem evitar relações sexuais quando os sintomas estiverem presentes, mesmo se o tratamento com um antivirótico já tiver sido iniciado. Embora estudos em animais não tenham demonstrado quaisquer efeitos embriotóxicos ou teratogênicos com famciclovir ou penciclovir, a segurança de Famvir na gravidez humana não foi estabelecida. Assim, Famvir não deve ser usado durante a gravidez ou em mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios potenciais do tratamento compensem qualquer possibilidade de risco. Estudos em ratos demonstram que penciclovir é excretado pelo leite de fêmeas lactantes recebendo famciclovir por via oral. Não há informações sobre a excreção pelo leite humano. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Nenhuma interação farmacocinética clinicamente significativa foi identificada. A probenedica e outras drogas que afetam a fisiologia renal podem afetar os níveis plasmáticos de penciclovir. **REAÇÕES ADVERSAS:** **FAMCICLOVIR FOI BEM TOLERADO EM ESTUDOS REALIZADOS NO HOMEM. CEFALÉIA E NÁUSEA FORAM RELATADAS EM ESTUDOS CLÍNICOS. ESTAS REAÇÕES FORAM DE NATUREZA LEVE A MODERADA E OCORRERAM COM INCIDÊNCIA SIMILAR EM PACIENTES RECEBENDO TRATAMENTO COM PLACEBO. POSOLOGIA:** **Infecções por Herpes zoster - Adultos:** 250mg três vezes ao dia por sete dias. O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível no curso da doença, imediatamente após o diagnóstico. **Primeiro episódio de infecções por Herpes genital - Adultos:** 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:** **Adultos:** 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:** **Primeiro episódio de infecções por Herpes genital - Adultos:** 250mg três vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início das lesões. **Infecções Agudas Recorrentes por Herpes genital - Adultos:** 125mg duas vezes ao dia por cinco dias. Recomenda-se iniciar o tratamento durante o período prodromico ou o mais cedo possível após o início das lesões. - **Idosos:** Não é necessária qualquer alteração na dosagem, a menos que a função renal esteja comprometida. **Insuficiência renal:** Uma vez que clearance reduzido de penciclovir está associado à função renal reduzida, deve-se dedicar atenção especial à dosagem em pacientes com insuficiência renal. As seguintes alterações são recomendadas: **Para o tratamento de infecções por herpes zoster e primeiro episódio de herpes genital:**

Clearance de Creatinina (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dosagem
30-59	250mg duas vezes ao dia
10-29	250mg uma vez ao dia

**Para o tratamento de infecções agudas recorrentes de herpes genital:**

Clearance de Creatinina (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dosagem
30-59	nenhum ajuste de dose necessário
10-29	125mg uma vez ao dia

Quando apenas a creatinina sérica estiver disponível, um nomograma ou a seguinte fórmula (Cockcroft e Gault) deve ser usada para estimar o clearance de creatinina.

**140-idade em anos x peso (kg) x 88,5 (para homens) ou 75,2 (para mulheres)**  
72 x creatinina sérica (µmol/L)

**Pacientes com insuficiência renal sob hemodiálise:** Para pacientes sob hemodiálise, um intervalo de 48 horas entre as doses é recomendado para os períodos entre as diálises. Uma vez que uma hemodiálise de 4 horas resulta em uma redução de aproximadamente 75% nas concentrações plasmáticas de penciclovir, dose total de famciclovir deve ser administrada imediatamente após a diálise. **Insuficiência hepática:** Não é necessária uma modificação na dosagem para pacientes com doença hepática crônica compensada. Não há informações sobre pacientes com doença hepática crônica claramente descompensada; portanto, não é possível fazer recomendações precisas de dosagem para este grupo de pacientes. **Crianças:** Atualmente os dados sobre a segurança e eficácia de Famvir em crianças são insuficientes e, portanto, o seu uso em crianças não é recomendado. **Superdosagem:** Não houve relatos de superdosagem aguda com Famvir. Tratamento sintomático e de suporte deve ser administrado, se apropriado. Penciclovir pode ser eliminado por diálise e as concentrações plasmáticas são reduzidas em aproximadamente 75% após a hemodiálise por 4 horas. **Informações adicionais:** Famciclovir não tem efeitos significativos sobre a espermatogênese ou morfologia e motilidade de espermatozoides no homem. Em doses muito acima daquelas terapêuticamente usadas, observou-se um comprometimento da fertilidade em ratos machos sendo que tais efeitos não foram observados em ratos fêmeas. Em um nível de dose aproximadamente 50 vezes a dose terapêutica normal, houve um aumento na incidência de adenocarcinoma mamário em fêmeas de rato. Tal efeito não foi observado em ratos machos ou em camundongos de ambos os sexos. Além disso, famciclovir não foi considerado genotóxico em uma ampla bateria de testes *in vivo* e *in vitro* desenhados para detectar mutação genética, danos cromossômicos e danos reparáveis no DNA. Penciclovir, da mesma forma que outras drogas desta classe, demonstrou causar dano cromossômico, mas não induziu a mutação genética em sistemas celulares bacterianos e de mamíferos, nem houve evidências de reparo aumentado do DNA *in vitro*. Estes achados não são considerados como tendo significância clínica.

**ATENÇÃO:** Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas realizadas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

*A identificação  
da coilocitose por meio  
de exame citopatológico  
é rara na ausência  
de lesões clínicas.*

of 22 patients with suspected changes of genital HPV infection. Control group consisted of 23 patients (17 female and six male) aged 13-70 years, without clinical changes in genital region.

The clinical examination and the collection of cytologic material from oral cavity were performed in all patients. The clinical inspection of oral cavity by naked-eye revealed the presence of lesions in two patients, both from group I, with histopatologic diagnosis of condyloma acuminatum and epithelial hyperplasia with suggestive changes of HPV infection. In situ hybridization was performed in both cases but only the condyloma showed positivity. After the application of a 2% acetic acid during two minutes, acetowhite areas were detected in 19% of the patients from group I, 14% in group II and 13% in control group. In our cytopathologic analysis of 54 oral smears the more significant cytoplasmatic and nuclear changes were: (a) cells that suggested koilocytosis

in 13%, mainly founded in patients with genital condyloma; (b) dyskeratosis in 54% of the cases; and (c) nuclear hyperchromatism and irregularity in 48% and 7%.

Our results suggest that oral examination by naked-eye is not the more efficient method to investigate suspected lesions of HPV infection. Moreover, although HPV infects the oral cavity, this site does not seem to be appropriated to viral replication. We can also conclude that the detection of koilocytosis by cytopathological examination is infrequent when clinical lesions are not present.

**Key words:** human papillomavirus, citopathology, oral cavity.

Endereço p/ correspondência:  
MIRIAM BEATRIZ JORDÃO MOREIRA SARRUF  
Rua Comendador Queirós 43/1002 - Niterói-RJ

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DE PALO, G. - *Colposcopia e patologia do trato genital inferior*. Rio de Janeiro. Medsi, 1993.
2. OLIVEIRA, L.H.S. - *Virologia humana*. Rio de Janeiro. Cultura Médica, 1994. p.311.
3. DIAS, E.P. - Papilomavírus humano: aspectos biológicos, clínicos e morfológicos. *JBM*, 64(6):206-17, 1993.
4. SYRJANEN, S.M., SYRJANEN M.K.J., HARPONEN M.R.P. & LAMBERG, M.A. - In situ hybridization analysis of human papillomavirus (HPV) sequences in benign oral mucosal lesions. *Arch. Dermatol. Res.*, 279:543-49, 1987.
5. KREIDER, J.W. et al. - In vivo transformation of human skin with human papillomavirus type 11 from condylomata acuminata. *J. Virol.*, 59:369-76, 1986.
6. AMELLA, C.A. et al. - Latent infection induced with cottontail rabbit papillomavirus - a model of human papillomavirus latency. *American Journal of Pathology*, 144(6):—, 1944.
7. PADAYACHEE, A. & VAN WYK, C.W. - Human papillomavirus (HPV) in oral squamous cell papillomas. *J. Oral Pathology*, 16:353-55, 1987.
8. JACYNTO, C., ALMEIDA FILHO, G. & MALDONADO, P. - *HPV: infecção genital feminina e masculina*. Rio de Janeiro. Revinter, 1994.
9. CHARDONNET, Y. BEJUI, T.F. & VIAC, J. - Epithelium malpigiens et infections a papillomavirus. *Path. Biol.*, 4(3):247-56, 1991.
10. DE VILLIERS, E.M. - Human pathogenic papillomavirus types: an update. *Microbiology and Immunology*, 186:1-12, 1994.
11. KELLOKOSKI, J.K., SYRJANEN, S.M., SYRJANEN, K.J.Y. & KILOSKI, M. - Oral mucosal changes in women with genital HPV infection. *J. Oral Pathol. Med.*, 19:142-48, 1990.
12. BRADFORD, C.R., et al. - Human papillomavirus DNA sequences in cell lines derived from head and neck squamous cell carcinomas. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 104(3):303-10, 1991.
13. ROLIGHED, J., SORENSEN, J.M., JACOBSEN, N.O. & LINDERBERG, H. - The prevalence of HPV 6/11, 13, 16 and 33 in Bowenoid papulosis in an HIV positive male, demonstrated by DNA in situ hybridization. *APMIS*, 99(7):583-85, 1991.
14. LONING, T. et al. - HPV DNA detection in tumours of the head and neck: a comparative light microscopy and DNA hybridization study. *ORL*, 49:259-69, 1987.
15. SYRJANEN, K., GISSMAN, L. & KOSS, K. - *Papillomaviruses and human disease*. Berlin/Heidelberg/New York. Springer, 1987, pp. 104, 137.
16. GROSS, G., JABLONSKA, S., PEISTER, H. & STEGNER, H.E. - *Genital papilloma infections: modern diagnosis and treatment*. Berlin Heidelberg/New York. Springer-Verlag, 1990, pp.209-224.
17. SHAFER, W.G., HINE, M.K. & LEVY, B.M. - *Tratado de patologia bucal*. 2ª ed. Rio de Janeiro. Interamericana, 1985.
18. WISOCKI, G.P. & HARDIE, J. - Ultrastructural studies of intraoral verruca vulgaris. *Oral surgery*, 47:58-62, 1979.
19. JENSON, A.B., LANCASTER, W.D., HARTMAN, D.P. & SHAFFER Jr., E.L. - Frequency and distribution of papillomavirus antigens in verrucae, multiple papillomas, and condylomata of the oral cavity. *Am. J. Pathology*, 107:212-18, 1982.
20. SYRJANEN, K.J., PYRHÖNEN, S., SYRJANEN, S.M. & LAMBERG, M.A. - Immunohistochemical demonstration of human papillomavirus (HPV) in oral squamous cell lesions. *Br. J. Oral Surgery*, 21:147-53, 1983.

N.R.: O restante da Bibliografia encontra-se à disposição na redação da editora.

 **unimed**

**unicred**  
**Niterói - RJ**