



Brazilian Journal of Otorhinolaryngology

ISSN: 1808-8694

revista@aborlccf.org.br

Associação Brasileira de
Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-
Facial
Brasil

Peixoto Patury Galvão Castro, Therezita M.; Bussoloti Filho, Ivo; Nascimento, Velber Xavier; Doria Xavier, Sandra

Detecção de HPV na mucosa oral e genital pela técnica PCR em mulheres com diagnóstico histopatológico positivo para HPV genital

Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, vol. 75, núm. 2, marzo-abril, 2009, pp. 167-171
Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=392437883002>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Detecção de HPV na mucosa oral e genital pela técnica PCR em mulheres com diagnóstico histopatológico positivo para HPV genital

**Therezita M. Peixoto Patury Galvão Castro¹,
Ivo Bussoloti Filho², Velber Xavier Nascimento³,
Sandra Doria Xavier⁴**

HPV detection in the oral and genital mucosa of women with positive histopathological exam for genital HPV, by means of the PCR

Palavras-chave: cavidade oral, genitália, papilomavírus.
Keywords: oral cavity, genitalia, papillomavirus.

Resumo / Summary

A infecção do papilomavírus humano (HPV) é uma das mais freqüentes doenças sexualmente transmissíveis em todo o mundo. A relação entre o HPV genital e oral permanece incerta, assim como o seu papel na carcinogênese oral. O objetivo deste estudo foi verificar a presença do DNA do HPV na mucosa oral e genital de mulheres com infecção genital por HPV, pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR). **Forma de Estudo:** Coorte transversal. **Material e Método:** Trata-se de um estudo piloto, prospectivo, com 30 mulheres, idade de 14 a 51 anos, portadoras de infecção genital por HPV confirmada pelo exame de histopatológico. Todas as pacientes foram submetidas a exame e coleta por raspagem da cavidade oral e genital para pesquisa do DNA do HPV pela técnica PCR. **Resultados:** Nenhuma das amostras da cavidade oral foi positiva para HPV, enquanto no genital, o HPV foi detectado em 17 (57%) das 30 pacientes, principalmente o HPV 6b e 16. **Conclusão:** Os resultados mostraram maior porcentagem do HPV genital em relação à cavidade oral, e sugerem que o HPV genital não parece ser fator predisponente para a infecção oral no mesmo paciente.

Infection by the Human Papilloma Virus (HPV) is one of the most frequent sexually transmitted diseases all over the world. The relationship between oral and genital HPV remains uncertain, as it is with its role on oral carcinogenesis. The goal of the present investigation was to check for the presence of HPV DNA in the oral and genital mucosas of women with HPV genital infection, using the polymerase chain reaction (PCR). **Study method:** Cross-sectional cohort. **Materials and Methods:** this is a pilot and prospective study involving 30 women, aged between 14 and 51 years, with HPV genital infection, confirmed by histopathology. All the patients were submitted to the exam and sample collection by swabbing the oral and genital mucosas in order to test for HPV DNA through the PCR technique. **Results:** none of the oral cavity samples were positive for HPV, while in the genital tract, HPV was detected in 17 (57%) of the 30 patients, especially HPVs 6b and 16. **Conclusion:** Results show a higher percentage of genital HPV in comparison to the oral cavity, and suggest that genital HPV does not seem to be a predisposing factor for the oral infection in the same patient.

¹ Mestra em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Pós-graduanda Doutorado pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

² Doutor em Medicina pela UNIFESP, Prof. Dr. da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, FCMSCSP.

³ Pós-graduando doutorado em biologia molecular.

⁴ Mestra em Otorrinolaringologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Apresentado no 5^a Congresso Triológico de Otorrinolaringologia, realizado em Brasília, no período de 6 a 9 de junho de 2007.

Endereço para correspondência: Therezita P. Galvão - Fax: (0xx82)3327-5353 - E-mail: therezitagalvao@bol.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 30 de agosto de 2007. cod.4755

Artigo aceito em 1 de fevereiro de 2008.

INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) pertence a um grupo heterogêneo¹ de DNA vírus, que infecta a pele e mucosas de vários locais do corpo humano².

Não se conhece claramente, ainda, o processo de transmissão deste vírus para a mucosa oral. Admite-se que possa ocorrer durante o parto vaginal, ou através da auto-inoculação e da prática de sexo oral³⁻⁵.

Há possibilidade de a saliva ter um papel protetor contra a infecção pelo HPV devido à presença de agentes antimicrobianos como as lisozimas, lactoferrina, IgA e citocinas^{6,7}.

Os locais mais freqüentemente acometidos na cavidade oral são: lábios, palato, língua, gengiva, úvula, tonsilas e assoalho da boca. O assoalho da boca é um local com muita saliva, onde agentes cancerígenos, como o fumo e o álcool aí dissolvidos, permitem maior oportunidade para a ação deletéria viral^{8,9}.

Classicamente, 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 uma verruga. A forma subclínica é a mais freqüente no colo do útero, correspondendo a 80% dos casos, é diagnosticada com o uso do colposcópio, após o uso de ácido acético a 5%. A forma latente é identificada apenas através dos exames de biologia molecular^{10,11}.

No diagnóstico do HPV, a biópsia permite o estudo anatomo-patológico de amostra representativa da lesão, para confirmar e graduar a mesma, não sendo capaz de identificar o HPV e nem o tipo do HPV, o que se obtém apenas pelas técnicas de biologia molecular¹².

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, assim como a reação em cadeia de polimerase (PCR), sendo esta última a mais sensível^{13,14}.

A PCR caracteriza-se pela amplificação de quantidades diminutas de seqüência de DNA-alvo em diversos milhões de vezes. São necessários os sistemas iniciadores (primers), sendo os mais utilizados os iniciadores consensos MY09-MY11 e GP5-GP6¹⁵⁻¹⁷.

Os tipos de HPVs variam em seu tropismo tecidual, em suas associações a diferentes lesões e em seu potencial oncogênico. São caracterizados em HPVs de baixo risco (6,11,41,43,44) para desenvolver neoplasias, enquanto outros têm alto risco (16,18,31,33,35,39,45,46,51,52). Os tipos 6 e 11 são os principais tipos envolvidos na maioria dos condilomas do trato genital, enquanto os tipos 16 e 18 são encontrados principalmente no câncer do colo do útero^{12,16,17}.

Foram identificados até o presente mais de 100 tipos de HPV18-20. Desses, 25 tipos (HPV-1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35, 40, 45, 52, 55, 57, 58, 59, 69, 72 e 73), foram associados com as lesões orais benignas (papilomas de células escamosas (PCE), condiloma acuminado, verruga vulgar e hiperplasia epitelial focal (HEF) e as lesões orais malignas, principalmente o carcinoma de células escamosas²¹.

Vários autores pesquisaram o HPV na mucosa oral e genital, com intuito de esclarecer se a infecção genital por este vírus poderia ser um fator predisponente para a infecção em outros locais, como a cavidade oral²²⁻²⁶.

Van Doornum et al.²² pesquisaram, pela técnica PCR, o HPV genital e oral em 65 homens e 111 mulheres. O exame da cavidade oral foi à vista desarmada com coleta por raspado. Encontrou-se o HPV genital em 21 (32%) dos 65 homens e 25 (23%) das 111 mulheres, porém, em nenhum dos pacientes foi encontrado HPV oral. Não há relato da prática de sexo oral.

Badarocco et al.²³, pela técnica PCR, encontraram HPV oral em cinco de dez mulheres com diagnóstico de HPV genital. Todas as pacientes foram submetidas ao exame da cavidade oral à vista desarmada e com colposcópio, sendo a coleta do material por raspado citológico da mucosa oral. Não há relato da prática de sexo oral.

Camadas et al.²⁴ pesquisaram, pela técnica PCR, o HPV na região genital e oral de 188 mulheres. O exame da cavidade oral foi à vista desarmada com coleta por raspado. Houve positividade na mucosa oral em 15 (7.9%). Não há relato da taxa de prática de sexo oral.

Giraldo et al.²⁵ encontraram positividade para HPV oral pela técnica PCR em 29 (20.7%) das 140 mulheres com ou sem lesão genital. A coleta foi por raspado da mucosa oral à vista desarmada. Detectaram também a positividade para HPV genital, pela técnica PCR, em 26 (89%) das 29 mulheres com HPV oral. A prática de sexo oral ocorreu em 16 (55.2%) das 29 mulheres com positividade para HPV oral, e em 59 (23.2%) das 111 mulheres negativas para HPV oral.

Xavier et al.²⁶ pesquisaram, pela técnica PCR, a presença de HPV oral em 10 homens com HPV genital confirmado pela PCR. O exame da cavidade oral foi à vista desarmada e com coleta por raspado. Nenhum dos pacientes apresentou HPV na mucosa oral e não há relato da taxa de prática de sexo oral.

Tendo em vista a variabilidade dos resultados nos trabalhos encontrados na literatura sobre a presença do HPV na mucosa oral e sua relação com o HPV genital, torna-se necessária uma maior investigação científica sobre este assunto.

O objetivo deste estudo é verificar a presença do DNA do HPV na mucosa oral e genital de pacientes com infecção genital por HPV, pela técnica PCR.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo prospectivo, realizado no período de maio de 2005 a novembro de 2006, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFAL, sob o protocolo nº 005564/02-50. Todas as pacientes foram previamente informadas do objetivo do trabalho, bem como dos procedimentos envolvidos. Após a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, todos aceitaram participar da pesquisa.

Os critérios de inclusão admitiam pessoas do sexo feminino, idade de 14 a 51 anos, com vida sexual ativa e com presença de lesão genital clínica ou subclínica por HPV, enquanto os critérios de exclusão compreendiam as pacientes portadoras de doenças imunológicas, como o HIV, imunodeprimidas e com uso de drogas imunossupressoras.

Foram recrutadas 30 pacientes com lesão genital (clínica e/ou subclínica) sugestiva para HPV, através do exame ginecológico e colposcópico com o uso de ácido acético a 5%, e se fez a biópsia das lesões para confirmação. Durante o exame de colposcopia colheram-se amostras de raspados citológicos utilizando escovas esterilizadas (Kit para coleta de copocitologia oncolítica da Libbs) no local da lesão genital (genital externo, vagina e colo do útero).

No mesmo dia, fez-se também o exame da cavidade oral à vista desarmada, com o auxílio de luz artificial proveniente de fotóforo para identificação de alguma lesão clínica sugestiva de HPV. Foram coletadas amostras por raspado da mucosa oral, usando escovas esterilizadas nas regiões de possível implantação do vírus, palato mole, úvula, tonsilas, dorso da língua, região sublingual e mucosa jugal. Durante o exame da cavidade oral, não foi utilizado colposcópio e nem aplicação de ácido acético.

Estes raspados foram colocados em tubos separados e identificados como genital e oral, contendo uma solução tampão (tris-HCl 10mM, pH 8, EDTA 1mM), encaminhados para o Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e mantidas sob temperatura de -20°C, para execução da técnica PCR.

A extração do DNA genômico foi realizada conforme a metodologia do kit GFX (Amersham Bioscience), enquanto que a concentração do DNA de cada amostra foi estimada através de um espectrofotômetro (Genova). A amplificação do DNA viral foi através dos primers consensus MY09/MY11, com posterior identificação dos tipos vírais pela visualização dos padrões obtidos de eletroforese.

As 30 pacientes também responderam a um questionário padronizado onde foram abordados fatores epidemiológicos, como: início da atividade sexual, número de parceiros, sexo oral, sexo anal, etilismo e tabagismo.

RESULTADOS

A investigação epidemiológica mostrou que 22 das 30 pacientes (73%) praticavam sexo oral e 16 (53%) praticavam sexo anal, enquanto nove delas eram fumantes (30%) e nenhuma era etilista, conforme apresentado na Tabela 1.

Os resultados dos exames colposcópicos mostraram lesões subclínicas em 19 (63%) das 30 pacientes, lesões subclínicas e clínicas em oito pacientes (27%) e apenas lesões clínicas em três pacientes (10%), sendo a região do colo do útero a mais acometida. Com relação às biópsias das lesões genitais, todas as 30 amostras evidenciaram diagnóstico histológico de HPV, observado na Tabela 1.

Os resultados da PCR das amostras genitais apresentaram positividade em 17 amostras (57%) das 30 pacientes, ficando 13 amostras negativas. Foram identificados com maior freqüência o HPV 6b em sete (41%) das 17 amostras positivas, seguido pelo HPV 16 em quatro amostras (23%), os outros, o HPV66, HPV52 e HPV31 em uma amostra (6%) para cada um deles, entretanto, três amostras (18%) foram indeterminadas, conforme Tabela 1.

Os exames da cavidade oral à vista desarmada das 30 pacientes não mostraram a presença de lesão clínica sugestiva de HPV.

Os resultados da PCR das 30 amostras de raspados citológicos orais foram negativas para HPV.

DISCUSSÃO

Neste estudo, 19 (63%) das 30 pacientes tinham apenas infecções subclínicas no genital, principalmente no colo do útero, confirmadas pela colposcopia, o que é condizente com a literatura, que relata ser a forma mais freqüente de infecção pelo HPV^{10,11}.

O exame histológico é um método importante no diagnóstico do HPV, pois todas as amostras genitais apresentaram alterações histológicas sugestivas de HPV, podendo ser considerado um exame de rotina inicial para o diagnóstico do HPV. Por não ser, todavia, capaz de identificar o HPV, torna-se necessária a confirmação da infecção viral pelas técnicas de biologia molecular¹², principalmente a PCR, que é a mais sensível ao HPV^{13,14}.

A técnica PCR foi o método usado para a pesquisa do HPV oral e genital neste estudo, utilizando os iniciadores consensus MY09-MY11¹⁶⁻¹⁸, uma vez que é o método mais sensível^{13,14} e mais preferido para a detecção do DNA do HPV em esfregaços e amostras de tecido¹⁴.

Os tipos de HPV mais encontrados na região genital das 17 pacientes positivas pela PCR foram o HPV tipo 6b (41%) e 16 (23%), sendo o primeiro de baixo risco e freqüente em condilomas genitais, e o segundo encontrado principalmente no câncer do colo do útero¹⁷.

Com relação aos hábitos de fumar e ser etilista, a taxa de fumantes foi de nove (30%) das 30 pacientes e

Tabela 1. Resultados individuais das 30 pacientes deste estudo

N	idade	Lesão genital	local	Tipo\HPV genital	Diagnóstico Histológico	Início da tiv. sexual	N de Parceiros	Sexo oral	Sexo anal	Tabagismo
1	32	subclínica	colo	16	SIL Alto grau	17	3	não	não	não
2	30	subclínica	Colo	16	Alteração Sugestiva de HPV	17	4	sim	sim	sim
3	36	Clínica e subclínica	Colo e vulva	6b	SIL Baixo grau	17	2	sim	sim	não
4	19	subclínica	colo	-	Alteração Sugest.iva de HPV	13	1	sim	não	não
5	24	subclínica	colo	In.	SIL baixo grau	22	1	não	não	não
6	29	subclínica	Colo ,vagina	-	Alteração sugest.iva de HPV	19	4	sim	sim	não
7	39	subclínica	colo	-	SIL baixo grau	17	5	sim	não	não
8	21	clínica	Colo, vulva , vagina	6b	condiloma	20	1	não	não	não
9	15	Clínica e subclínica	Colo e vulva	-	Alteração sugestiva de HPV	14	1	sim	não	não
10	21	subclínica	colo	-	SIL baixo grau	18	5	sim	sim	não
11	51	subclínica	colo	66	SIL baixo grau	22	3	sim	sim	não
12	42	subclínica	colo	-	Alteração sugestiva de HPV	15	2	sim	sim	sim
13	21	Clínica e subclínica	Colo, vulva, vagina	6b	SIL baixo grau	16	2	sim	sim	sim
14	19	subclínica	Vulva, vagina	-	Alteração sugestiva de HPV	15	2	sim	sim	sim
15	17	Clínica e subclínica	Colo, vulva	6b	condiloma	12	2	sim	não	não
16	36	subclínica	colo	-	Alteração sugestiva de HPV	18	2	sim	não	sim
17	25	subclínica	colo	16 e MM8	SIL baixo grau	13	3	sim	não	não
18	32	subclínica	vagina	-	Alteração sugestiva de HPV	15	6	sim	sim	não
19	45	clínica	Vulva, ânus	6b	condiloma	19	4	sim	sim	sim
20	32	subclínica	colo	In.	SIL baixo grau	17	1	não	não	sim
21	19	subclínica	Colo, vagina	-	SIL baixo grau	15	3	sim	sim	não
22	14	Clínica e subclínica	Colo,vulva, vagina	16	SIL alto grau	14	1	sim	sim	não
23	32	subclínica	colo	31	SIL baixo grau	16	2	sim	sim	não
24	21	Clínica e subclínica	Colo, vulva	6b	Alteração sugestiva de HPV	15	2	sim	sim	não
25	24	subclínica	colo	6b	SIL baixo grau	15	1	sim	sim	não
26	16	Clínica e subclínica	Colo, vulva e vagina	-	Alteração sugestiva de HPV	13	4	sim	sim	sim
27	32	subclínica	Colo	52	SIL baixo grau	15	1	não	não	não
28	36	Clínica e subclínica	Colo, vulva e vagina	-	Alteração sugestiva de HPV	28	2	não	não	não
29	34	clínica	vagina	In.	Alteração sugestiva de HPV	18	1	não	não	não
30	32	subclínica	colo	-	SIL alto grau	22	2	não	não	não

HPV= papilomavírus humano; In= Indeterminado; SIL = Lesões intra-epiteliais escamosas

nenhuma era estilista, o que não influiu nos resultados, apesar de serem fatores que favorecem a infecção do vírus HPV na mucosa oral^{8,9}.

As amostras orais foram negativas nas 30 pacientes deste estudo pela técnica PCR. Em comparação com outros estudos²²⁻²⁶, utilizando a mesma técnica, houve positividade de 0 a 50%. Deste modo, deduzimos que a presença da infecção genital por HPV não parece ser fator predisponente para a infecção oral por HPV. Esta constatação é importante para aqueles pacientes que tem HPV genital e ficam preocupados com a possível transmissão ao(s) seu(s) parceiro(s) e também para outros locais de seu corpo.

Provavelmente a baixa da defesa imunológica seja o fator mais importante no aparecimento da infecção por HPV em outros locais do nosso corpo. Na cavidade oral, além da IgA, temos a presença de enzimas proteolíticas que agem como protetoras contra a infecção pelo HPV^{6,7}.

A transmissão do HPV para a mucosa oral ainda não está bem esclarecida³⁻⁵. Neste estudo ocorreu elevada taxa da prática de sexo oral; em 73% dos casos, no entanto, os resultados para HPV oral foram negativos. Comparando com outros estudos²²⁻²⁶, observamos a falta de esclarecimento quanto a esta via de transmissão para a mucosa oral, impossibilitando afirmar se os pacientes com lesão genital e que praticam sexo oral estão mais predispostos a ter a infecção viral na cavidade oral.

Portanto, são necessários mais estudos sobre a relação entre o HPV oral e genital, para que possamos explicar a sua atuação na mucosa oral.

CONCLUSÃO

Neste estudo, a porcentagem de HPV foi maior na região genital, de 57% em relação à mucosa oral, de 0%, e sugere que o HPV genital não parece ser fator predisponente para a infecção oral no mesmo paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Villiers E. Heterogeneity of the Papillomavirus Group. *J Virol*. 1989;3:4898-903.
2. Chang F, Syrjanen S, Kellokoski J, Syrjanen K. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. *J Oral Pathol Med*. 1991;20:305-17.
3. Fredericks BD, Balklin A, Daniel HW, Schonrock J, Ward B, Frazer IH. Transmission of Human Papillomaviruses from Mother to Child. *J Obstet Gynaecol*. 1993;33:1-30.
4. Giraldo PC, Simões JA, Ribeiro Filho DA, Tambascia JK, Dias AL, Paccello PC. Avaliação citológica da Oorfaringe de Mulheres portadoras de HPV Genital. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1996;18(9):737-42.
5. Zur Hausen H. Papillomavirus infections - a major cause of human cancers. *BBA* 1996;1288:55-78.
6. Kellokoski J, Syrjanen S, Yliskoki M, Syrjanen K. Dot blot hybridization in detection of human papillomavirus (HPV) infections in the oral cavity of women with genital HPV infections. *Oral Microbiol Immunol*. 1992;7:19-23.
7. Miletic ID, Schiffman SS, Miletic VD, Satterly-Miller EA. Salivary IGA secretion rate in young and elderly persons. *Physiol Behav*. 1996;60:243-8.
8. Terai M, Takagi M, Matsukura T, Sata T. Oral wart associated with human papillomaviruses type 2. *J Oral Pathol Med*. 1999;28:137-40.
9. Marone SA, Gusmão RJ. HPV em outras especialidades, epidemiologia, diagnóstico e tratamento. In: Carvalho JM, Oyakawa N. 1^a Consenso Brasileiro do HPV. São Paulo: Editora BG Cultural; 2000.p.87-95.
10. Pereyra EA, Tacla M. HPV na mulher - Colposcopia. In: Carvalho JM, Oyakawa N. 1^a Consenso Brasileiro do HPV. São Paulo: Editora BG Cultural; 2000.p.17-34.
11. Carvalho JMM. Papilomavírus humano. In: Carvalho JMM. Manual prático do HPV: papilomavírus humano. São Paulo: Instituto Garnet; 2004.p. 13-4.
12. Camargos AF, Hugo de Melo V. Doenças sexualmente transmissíveis. In: Camargos AF, Hugo de Melo V. Ginecologia ambulatorial. Belo Horizonte: editora Coopamed; 2001. p. 397-400.
13. Syrjanen S. Cavidade oral e trato respiratório superior: diagnóstico e tratamento. In Gross GE, Barrasso R. Infecção por papillomavírus humano: Atlas clínico de HPV, 2^a ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 1999.p.399-409.
14. Zahm DM, Nindl I, Schneider A. Princípios gerais do diagnóstico: detecção do papillomavírus humano. In Gross GE, Barrasso R. Infecção por papillomavírus humano: Atlas clínico de HPV, 2^a ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 1999.p.21-45.
15. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlée F, Hildesheim A, et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol*. 2000;38:357-61.
16. Ribeiro KM. Estudo da ocorrência do Papilomavírus humano em tonsilas palatinas na população pediátrica. Tese (Mestrado). São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 2002.
17. Galvão TM. Prevalência do papillomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. Tese (mestrado). São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2004.
18. Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Giannoudis A, Tsoli E, Danassi-Afentaki D et al. "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. *Mod Pathol*. 2000;13(6):644-53.
19. Terai M, Takagi M. Human Papillomavirus in Oral Cavity. *Oral Med Pathol*. 2001;6:1-12.
20. Kojima A, Maeda H, Sugita Y, Tanaka S, Kameyama Y. Human papillomavirus type 38 infection in oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncology*. 2001;38:591-96.
21. Syrjanen S. Human papillomavirus infections and oral tumors. *Med microbiol Immunol*. 2003;192:123-8.
22. Van Doornum GJ, Hooykaas C, Juffermans L, Van Der Lans S, Van Der Linden M, Coutinho R. Prevalence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners. *J Med Virol*. 1992;37:13-21.
23. Badaracco G, Venuti A, Di Lonardo A, Scambia G, Mozzetti S, Panici PB, et al. Concurrent HPV infection in oral and genital mucosa. *J Oral Pathol Med*. 1998;27:130-4.
24. Canadas MP, Bosch XF, Junquera ML, Ejarque M, Font R, Ordóñez E, et al. Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in anogenital and oral infections in a high-risk population. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1330-2.
25. Giraldo P, Gonçalves A, Pereira S, Barrosos-Mazon S, Gondo M, Witkin S. Human papillomavirus in the oral mucosa of women with genital human papillomavirus lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;126:104-6.
26. Xavier SD, Bussoloti Filho I, Carvalho JM, Framil VM, Castro TM. Frequência de aparecimento de Papilomavírus Humano na mucosa oral de homens com HPV anogenital confirmado por biologia molecular. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2007;11(1):36-44.