

U. PORTO



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Monografia de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

**ASSOCIAÇÃO DO HPV-16 E HPV-18
NO CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS – REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Inês Ferreira da Silva Ramalho

PORTO
2014



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

ASSOCIAÇÃO DO HPV-16 E HPV-18 NO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS – REVISÃO SISTEMÁTICA

AUTOR:

Inês Ferreira da Silva Ramalho

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária
Faculdade de Medicina Dentária – Universidade do Porto
inesframalho@hotmail.com

ORIENTADORA:

Professora Doutora Otília Adelina Pereira Lopes
Assistente Convidada da Faculdade de Medicina Dentária – Universidade do Porto

COORIENTADOR:

Professor Doutor Filipe Poças de Almeida Coimbra
Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária – Universidade do Porto

Agradecimentos

Quero agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Otilia Lopes, pela dedicação e incentivo e pelos conhecimentos transmitidos ao longo desta monografia.

Um sincero obrigada ao Professor Doutor Filipe Coimbra pela disponibilidade e prontidão demonstrada na revisão desta monografia.

Às minhas colegas, em especial à Joana, Patrícia, Rute e Fortuna por todos os momentos passados na FMDUP e fora dela, pelo companheirismo e amizade e por termos crescido juntas neste percurso académico.

Aos meus amigos, Adriana, Andreia, Daniel, Diana, Filipa, Isabel, Márcio, Miguel, Raquel e Ruben por todos os momentos que passamos nestes anos, pelas brincadeiras e pela força e motivação que sempre me transmitiram nos momentos menos bons. Ao Pedro, que apesar da distância, está sempre presente e é a prova de que uma verdadeira amizade perdura.

À Mariana e à Joana, que estão comigo desde sempre, são como irmãs mais velhas para mim e uma fonte de inspiração e conhecimento.

Ao meu irmão, pelas comidinhas boas, por me aturar e ajudar e pela fonte de sabedoria que é para mim. À minha irmã que está longe mas está perto.

À minha família, em especial ao meu tio Zé, por todos os momentos que sempre me proporcionou, pela grande pessoa que é e por me mostrar que devemos ter sempre uma mente aberta e um espírito jovem.

E um especial obrigada à minha mãe, pela dedicação e empenho com que sempre me educou, pela presença incondicional, pelo incentivo, por ser uma força da natureza e pelo grande exemplo que é para mim. Ao meu pai que eu sei que estará sempre lá para mim.

Índice

Resumo	1
Abstract	2
Introdução	3
Materiais e métodos.....	6
Resultados	7
Discussão	15
Conclusões.....	19
Bibliografia.....	20
Anexos	24

Resumo

Introdução: O cancro oral é uma neoplasia maligna associada a uma elevada mortalidade e morbilidade. Dentro deste grupo de neoplasias, o carcinoma de células escamosas (CCE) é o mais frequente. A sua etiologia é multifatorial, sendo os principais fatores de risco o tabaco e o álcool. O Vírus do Papiloma Humano (HPV) tem sido associado ao desenvolvimento do cancro oral em grupos da população considerados não de risco e com características particulares. O carcinoma de células escamosas quando associado a infeção por HPV tem melhor prognóstico.

Objetivos: Reunir o conhecimento científico sobre a associação do HPV-16 e -18 no CCE da cavidade oral e orofaringe e responder a questões como: quais os grupos de risco; se a identificação do HPV deve fazer parte do diagnóstico de rotina; e em que medida a vacinação poderá ter um papel na prevenção.

Materiais e métodos: Foi feita uma recolha de artigos nas bases de dados PubMed® e ScienceDirect®. Depois de aplicados todos os critérios de seleção foram incluídos nesta revisão 26 artigos.

Resultados e discussão: Os 26 estudos científicos analisados acumulam diferenças entre si, nomeadamente, no que respeita à associação da infeção pelo HPV a grupos considerados não de risco para o cancro oral como adultos jovens, mulheres e não fumadores, e na associação da infeção pelo HPV com comportamentos sexuais de risco.

Conclusões: A associação do HPV-16 e -18 no desenvolvimento do CCE da cavidade oral carece de mais estudos que melhor esclareçam o papel do HPV na etiologia destes tumores. Os CCE associados ao HPV afetam sobretudo adultos jovens. Os comportamentos sexuais de risco nestas idades podem estar a contribuir para o número crescente de casos de CCE associados ao HPV. A identificação do HPV no diagnóstico de rotina do CCE da cavidade oral parece ser fundamental. No futuro, esclarecendo-se o papel etiológico do HPV nos CCE da cavidade oral, a vacinação como método preventivo poderá contribuir para uma diminuição da incidência do CCE nesta localização.

Palavras-chave: “HPV-16”, “HPV-18”, “vírus do papiloma humano”, “carcinoma de células escamosas”, “cancro oral”, “cancro da orofaringe”, “fatores de risco” e “etiologia”.

Abstract

Introduction: Oral cancer is a malignant neoplasm associated to a high mortality and morbidity. In this group of cancers, squamous cell carcinoma (SCC) is the most frequent. It has a multifactorial etiology, and the major risk factors are tobacco and alcohol. Human Papillomavirus (HPV) has been associated as an etiological risk factor for squamous cell carcinoma, in some particular cases that are not associated with the typical risk factors. Squamous cell carcinoma when associated to HPV has a better prognostic.

Objectives: To gather all the scientific knowledge about the association of HPV-16 and -18 in the development of oral and oropharyngeal cancer and to answer questions such as: what are the risk factors; should HPV identification make part of a routine diagnostic; and what is the role of vaccination in preventing a HPV infection.

Materials and methods: A literature search was made in the data bases PubMed® and ScienceDirect®. After all selection criteria were applied, 26 studies were included in this review.

Results/discussion: The 26 scientific studies analyzed have differences between them, particularly if one considers the association between HPV infection and groups that are not accounted for as being at risk of developing oral cancer, such as young adults, non-smoking women and the association of HPV infection to unsafe sexual behavior.

Conclusions: The association of HPV-16 and -18 in the development of oral cavity SCC requires further studies that better clarify the role of HPV in the etiology of these tumors. HPV-related SCC affects mainly young adults. Sexual risk behavior at this age may be contributing to the larger presence of HPV in SCC. The identification of HPV in a routine diagnosis of SCC of the oral cavity seems to be essential. In the future, vaccination as a preventive method might contribute to the reduction of SCC in this location.

Key-words: “HPV-16”, “HPV-18”, “human papillomavirus”, “squamous cell carcinoma”, “oral cancer”, “oropharyngeal cancer”, “risk factors” and “etiology”.

Introdução

O cancro da cabeça e do pescoço engloba um grupo de neoplasias malignas do qual fazem parte o cancro da cavidade oral e da orofaringe (1, 2). O cancro da cavidade oral é a 6ª neoplasia mais comum no mundo, porém a sua incidência tem uma grande variação consoante a localização geográfica (1, 3).

Em Portugal a taxa de mortalidade associada ao cancro da cavidade oral e da faringe no sexo masculino é superior à dos países do sul da Europa (4). Entre os anos de 1998 e 2007 observou-se um aumento da incidência do cancro oral e da orofaringe em Portugal. Este aumento foi mais pronunciado nas mulheres no que diz respeito ao cancro oral e nos homens ao cancro da orofaringe (3). No ano de 2008 a incidência do cancro oral e da faringe (excluindo a nasofaringe) em Portugal estimava-se em cerca de 1468 novos casos, sendo 1194 no sexo masculino e 274 no sexo feminino (3). Estes dados posicionam este cancro em Portugal como o 6º mais comum entre os homens e o 16º mais comum entre as mulheres (3).

O cancro da cavidade oral está associado a uma elevada mortalidade e morbilidade porque os sintomas iniciais são muitas vezes negligenciados pelos doentes, o seu diagnóstico geralmente é feito numa fase avançada da doença e por vezes os doentes quando são diagnosticados já apresentam metástases ganglionares regionais (5-10).

Nos tumores da cavidade oral e orofaringe, o carcinoma de células escamosas (CCE) é a histologia mais frequente, constituindo mais de 95% da totalidade dos casos (11, 12). Um segundo tumor primário é mais frequente nestes doentes. (7)

Apesar dos avanços terapêuticos que têm sido conseguidos e à implementação de medidas preventivas a taxa de sobrevivência aos 5 anos é baixa, cerca de 40 a 50% (10, 13).

O cancro oral tem uma etiologia multifatorial sendo os fatores principais a exposição a carcinogénicos exógenos como o álcool e o tabaco, sobretudo quando associados (1, 3, 5, 7, 9, 11, 14-20). O CCE da cavidade oral afeta homens e mulheres na razão de 3:1, e a sua ocorrência aumenta com a idade sendo mais frequente entre os 50 e os 70 anos (14, 15, 21).

Recentemente a comunidade científica tem vindo a deparar-se com o facto da incidência do CCE estar a aumentar em grupos da população considerados não de risco e com características particulares como: idades jovens, sexo feminino e sem história de hábitos tabágicos ou de consumo imoderado de álcool (3, 5, 15-17, 20, 22-24). Adicionalmente, vários estudos associam a infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV) como fator etiológico do cancro oral. (3, 5, 15-17, 20, 22-24).

O HPV é um vírus de DNA que pertence à família *Papoviridae* e ao género *Papillomavirus* (25). O seu alvo preferencial são as células basais do epitélio da mucosa e da pele. O genoma do HPV divide-se em 3 regiões: E (*early*) e L (*late*), que se designam por *open reading frames* (ORFs), e a terceira região é a LCR (*long control region*) (25). A região E é composta por vários genes (E1 a E7) e a região L codifica 2 genes (L1 e L2), bem como regiões não codificadas, sendo que são importantes na replicação viral, transcrição e carcinogénese (Figura 1) (26). Os genes E6 e E7 são importantes na inativação das proteínas p53 e pRb, que por sua vez estão envolvidas na inibição do ciclo celular quando o DNA é lesado (10, 25). Adicionalmente, a deteção da expressão dos genes E6 e E7 é considerada por *Lingen e colaboradores* como o principal critério para se classificar um tumor que está associado ao HPV (27).

O HPV tem mais de 100 estirpes, que se classificam de acordo com o tipo de células epiteliais que infetam e com a capacidade de provocar transformação celular. Essa capacidade divide-se em alto risco e baixo risco (26). A classificação baseia-se em dados que têm em conta o comportamento das lesões causadas por diferentes tipos de HPV (28). As estirpes de baixo risco estão associadas a transformações benignas enquanto as estirpes de alto risco se associam a transformações malignas (26).

Atualmente estão disponíveis 2 vacinas para o HPV, a Gardasil® que é específica para 4 estirpes de HPV, duas de alto risco (HPV-16 e HPV-18) e duas de baixo risco (HPV-6 e HPV-11) e a Cervarix® específica para 2 estirpes de HPV - 16 e 18 (29, 30). Estas vacinas foram desenvolvidas para a prevenção de lesões genitais benignas e malignas associadas ao HPV (30).

Os genótipos 16 e 18 são considerados de alto risco e estão associados ao cancro do colo do útero (5, 8, 12, 15, 20, 24, 31). Adicionalmente, a associação destes dois genótipos de alto risco ao cancro oral também foi descrita por *Jayaprakash e colaboradores* (22). A associação da infeção por HPV com o cancro oral não é nova. De facto, já tinha sido proposta em 1983 por *Syrjänen e colaboradores*, contudo há ainda algum grau de incerteza, não estando essa relação bem estabelecida (1, 7, 28). A prevalência do HPV nos CCE da cavidade oral e orofaringe aproxima-se dos 35% (22).

De acordo com *Rautava e colaboradores*, o HPV é o fator de prognóstico independente mais importante no CCE da cabeça e pescoço (32), porque os carcinomas associados a infeção por HPV têm melhor prognóstico do que os não associados a esta infeção, respondendo também melhor aos tratamentos como a quimiorradioterapia (11, 20, 28, 29, 33, 34). Neste contexto, o conhecimento da presença de infeção por HPV poderá ser utilizado no futuro para selecionar doentes para tratamentos menos intensivos (11).

Com este trabalho de revisão pretende-se reunir o conhecimento científico sobre a associação do HPV-16 e -18 no desenvolvimento do cancro oral e da orofaringe e responder a questões como: quais os grupos de risco; qual a importância da identificação do HPV no diagnóstico de rotina, e em que medida a vacinação poderá ter um papel na prevenção da infeção pelo HPV.

Materiais e métodos

A recolha dos artigos científicos seguiu o processo ilustrado na Figura 1. Com a pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed® (*Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e ScienceDirect, utilizando as palavras-chave: “HPV-16”, “HPV-18”, “human papillomavirus”, “squamous cell carcinoma”, “oral cancer”, “oropharyngeal cancer”, “risk factors” e “etiology” obtiveram-se 2023 artigos científicos. Destes foram selecionados meta-análises e artigos de revisão sistemática, assim como estudos comparativos e estudos multicêntricos, publicados em língua inglesa e portuguesa e com texto integral até março de 2014. Foram obtidos 80 artigos científicos.

Depois de uma breve leitura dos artigos, foram excluídos os que não apresentavam dados relativos ao genótipo do HPV, os que incluíam no estudo locais que não a cavidade oral ou a orofaringe, artigos que apenas se focavam na taxa de sobrevivência dos doentes com cancro oral, no método de deteção do HPV ou só em doentes pediátricos.

No total para a revisão sistemática foram incluídos 26 artigos de estudos comparativos e de estudos multicêntricos.

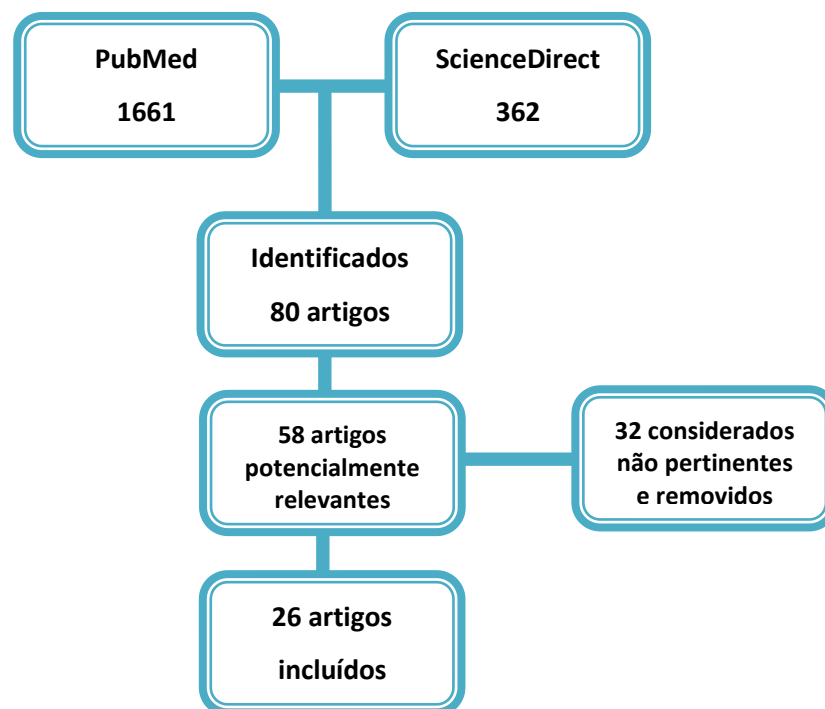


Fig.1 – Esquema ilustrativo da metodologia de pesquisa utilizada para seleção da bibliografia a utilizar na revisão sistemática.

Resultados

Tabela I – Resultados dos 26 estudos selecionados e os parâmetros considerados para comparação: tipo de estudo, país, pacientes com CCE, método de deteção do HPV, género, idade, hábitos tabágicos, história de contacto oro-genital, localização do tumor, HPV positivo e genótipo do HPV.

Estudo	Tipo de estudo	País	Pacientes com CCE (N)	Método de deteção do HPV	Género		Idade (anos)	Hábitos tabágicos			História de contacto oro-genital	Localização do tumor	HPV +	Genótipo do HPV
					M	F		NF	EX	F				
Smith e colaboradores (35)	Transversal	EUA	193	PCR e sequenciação do DNA	125 (64,8%)	68 (35,2%)	<55 >55	40 (20,7%)	52 (26,9%)	101 (52,3%)	77 (40,0%)	CO e Orofaringe	38 (19,7%)	16(87%), 18(3%), 33(11%)
Cruz e colaboradores (36)	Caso – controlo	Holanda	35	PCR	21 (60%)	14 (40%)	27-87	-	-	-	-	CO	19 (54,3%)	16 (78,9%)
Ryerson e colaboradores (14)	Retrospectivo multicêntrico	EUA	44160	-	33946 (76,9%)	10214 (23,1%)	0-80+	-	-	-	-	CO e Orofaringe	7360 (16,7%)	16,18
Anaya-Saavedra e colaboradores (37)	Caso – controlo	México	62	PCR	33 (53,2%)	29 (46,8%)	31-83	30 (48,4%)	7 (11,3%)	25 (40,3%)	17 (27,4%)	CO	27 (43,5%)	16 (55,6%), 18 (18,5%)
Oliveira e colaboradores (38)	Transversal	Brasil	88	PCR, hibridização <i>dot-blot</i> e imunohisto-química para p53 e bcl-2	57 (64,8%)	31 (35,2%)	30-93	-	-	-	-	CO	26 (29,5%)	16 (3,8%), 18 (80,8%) co-infecção (15,4%)
Tachezy e colaboradores (39)	Transversal	República Checa	68	PCR e sequenciação do DNA	54 (79,4%)	14 (20,6%)	40-77	7 (10,3%)	27 (39,7%)	34 (50%)	66 (91,7%)	CO e Orofaringe	51,50%	16 (80%), 33 (8,6%)
Boy e colaboradores (40)	Transversal	África do Sul	59	PCR e hibridização <i>in situ</i>	41 (69,5%)	18 (30,5%)	38-79	-	-	-	-	CO	7 (11,9%)	18 (100%)

**Associação do HPV-16 e HPV-18 no carcinoma de células escamosas – Revisão sistemática
Mestrado Integrado em Medicina Dentária**

Campisi e colaboradores (41)	Transversal	Itália	63	PCR	28 (44,4%)	35 (55,6%)	32-93	31 (49,2%)	12 (19,0%)	20 (31,7%)	-	CO	24 (38,1%)	16 (33,3%), 18 (41,7%), 6 (16,7%), 53 (12,5%)
Herrero e colaboradores (42)	Caso-controlo Multicêntrico	Austrália, Canadá, Cuba, Espanha, Índia, Irlanda do Norte, Itália, Polónia, e Sudão	1670	PCR	1094 (65,5%)	576 (34,5%)	≤44 - ≥65	1091 (65,3%)	-	565 (33,8%)	413 (24,7%)	CO e Orofaringe	235 (14,1%)	16,18,33,35
St Guily e colaboradores (43)	Retrospectivo multicêntrico	França	523	Teste <i>INNOLiPA</i> <i>HPV</i> <i>Genotyping</i> <i>Extra</i>	402 (76,9%)	121 (23,1%)	59 idade média	-	-	-	-	CO e Orofaringe	168 (32,1%)	16,18, 33, 39, 35, 51, 52, 59
Elaine M. Smith e colaboradores (44)	Caso – controlo	EUA	201	PCR e sequenciação do DNA	132 (65,7%)	69 (34,3%)	18- >70	41 (20,4%)	-	159 (79,1%)	77 (38,3%)	CO e Orofaringe	57 (28,4%)	16 (19%), 18 (3%), 33 (1%)
Soares e colaboradores (45)	Transversal	Brasil	75	PCR	49 (65,3%)	26 (34,7%)	30-93	-	-	-	-	CO	18 (24,0%)	16 (5,6%), 18 (77,8%) co-infecção (16,7%)
Pintos e colaboradores (46)	Caso – controlo	Canadá	72	PCR	51 (70,8%)	21 (29,2%)	25-84	11 (15,3%)	26 (36,1%)	35 (48,6%)	-	CO e Orofaringe	14 (19,4%)	16 (92,9%)
Schwartz, SR e colaboradores (47)	Transversal	EUA	254	PCR	64,2%	35,80%	18-65	-	82%	-	-	CO	62 (24,4%)	16 (15,7%) outros (8,7%)

**Associação do HPV-16 e HPV-18 no carcinoma de células escamosas – Revisão sistemática
Mestrado Integrado em Medicina Dentária**

Ritchie e colaboradores (48)	Transversal	EUA	139	PCR	89 (64,0%)	50 (36%)	20-93	25 (18,0%)	-	114 (82,0%)	59 (42,4%)	CO e Orofaringe	29 (20,9%)	16 (82,8%), 18(3,4%), 33 (13,8%)
Kristoffersen e colaboradores (49)	Caso – controlo	Noruega	50	PCR	26 (52,0%)	24 (48%)	20-89	-	-	-	-	CO	0 (0%)	-
Zhang e colaboradores (12)	Caso – controlo	China	73	PCR	48 (65,8%)	25 (34,2%)	29-84	31 (42,5%)	-	42 (57,5%)	-	CO	54 (74,0%)	16 (79,6%), 18 (33,3%) co-infecção (13%)
Luo e colaboradores (50)	Caso – controlo	Taiwan	51	PCR	48 (94,1%)	3 (5,9%)	33-71	-	-	49 (96,1%)	-	CO	13 (25,5%)	alto risco (84,6%) baixo risco (15,4%)
Niv e colaboradores (51)	Transversal	Israel	23	PCR	17 (73,9%)	6 (26,1)	38-83	-	-	-	-	CO e Orofaringe	4 (17,4%)	16 (100%)
M. Schwartz e colaboradores (52)	Caso – controlo	EUA	284	PCR e ELISA	165 (58,1%)	119 (41,9%)	18-65	16,70%	25,20%	58,10%	H - 73,4% M - 49.1%	CO e Orofaringe	64 (25,8%)	16 (16,5%), 18 (7,4%), 6, 11, 31, 33 e 35
Mathew e colaboradores (53)	Caso – controlo	Índia	45	PCR	31 (68,9%)	14 (31,1%)	32-85	-	-	-	-	CO e Orofaringe	-	16 (73,3%), 18 (71,1%) co-infecção (57,7%)
Liang e colaboradores (5)	Coorte	EUA	51	PCR	60%	45%	29-85	-	-	-	-	Língua	1 (2,0%)	16 (100%)
da Silva e colaboradores (54)	Caso – controlo	Brasil	50	PCR	50 (100%)	0 (0%)	>40	-	-	50 (100%)	-	Língua	37 (74%)	16, 18
Lee e colaboradores (55)	Caso – controlo	Coreia do Sul	36	PCR	-	-	-	-	-	-	-	Língua	13 (36%)	16 (84,8%) e outros de alto risco e baixo risco (15,2%)
Wong e colaboradores (11)	Caso – controlo	Malásia	50	ELISA	27 (54,0%)	23 (46%)	55,90 (idade média)	26 (52%)	-	24 (48%)	-	CO	24 (48%)	16 (100%)

**Associação do HPV-16 e HPV-18 no carcinoma de células escamosas – Revisão sistemática
Mestrado Integrado em Medicina Dentária**

Hansson e colaboradores (56)	Caso – controlo	Suécia	131	PCR	91 (69,5%)	40 (30,5%)	36-87	-	-	-	-	CO e Orofaringe	52 (39,7%)	16 (71%), 18 e outros
------------------------------	-----------------	--------	-----	-----	------------	------------	-------	---	---	---	---	-----------------	------------	-----------------------

Legenda da tabela: M – masculino; F – feminino; NF – nunca fumou; EX F – não fumador mas com história do hábito; F – fumador; PCR - *polymerase chain reaction*; ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*

Na Tabela I apresentam-se as características dos 26 artigos científicos selecionados, onde se reuniram parâmetros que dizem respeito ao tipo de estudo, país onde se realizou, tamanho da amostra de pacientes com CCE, método de deteção do HPV, distribuição do género, distribuição dos grupos etários, hábitos tabágicos, história de contacto oro-genital, localização do tumor, HPV positivo e genótipo do HPV.

Tendo em conta o tipo de estudo, os 26 artigos corresponderam a: 13 estudos casos-controlo, 9 estudos transversais, 2 estudos retrospectivos multicêntricos, 1 caso-controlo multicêntrico e 1 estudo coorte.

Os países incluídos no estudo distribuíram-se por quatro continentes, nomeadamente, continente americano (EUA, Canadá, México, Brasil, Cuba), continente europeu (Noruega, Suécia, Holanda, França, Itália, Espanha, Irlanda do Norte, Polónia, Republica Checa), continente africano (África do Sul e Sudão), continente asiático (China, Índia, Israel, Taiwan, Coreia do Sul e Malásia) e Oceânia (Austrália). Os valores mais altos de prevalência do HPV foram na China e no Brasil (74%) e os valores mais baixos foram encontrados na Noruega (0%), nos EUA (2%) e na África do Sul (11.9%) (Tabela I).

O número de doentes com CCE incluídos nos estudos variou entre 23 e 44160 no estudo de *Niv e colaboradores* e *Ryerson e colaboradores*, respetivamente.

O método de deteção do HPV mais utilizado foi a deteção por PCR (*Polymerase Chain Reaction*), que foi utilizado em 23 dos estudos, sendo que em 6 deles foi utilizado o método PCR juntamente com outros métodos (sequenciação do DNA, hibridização dot-blot, imunohistoquímica para p53 e bcl-2, hibridização *in situ* e ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*). O método ELISA foi utilizado em apenas 2 estudos, sendo que num deles foi usado juntamente com o PCR. Num outro estudo foi realizado o Teste *INNOLiPA HPV Genotyping Extra*.

Em todos os estudos as amostras eram compostas por elementos do sexo masculino e feminino, exceto num estudo realizado por *da Silva e colaboradores* que foi realizado apenas em homens. Os elementos do sexo masculino predominavam em todos os estudos e a amostra variava desde 100% de homens, no estudo realizado por *da Silva e colaboradores*, a 44.4% de homens no estudo realizado por *Campisi e colaboradores*. A percentagem de mulheres variou entre 55.6% no estudo de *Campisi e colaboradores* e 0% no estudo de *da Silva e colaboradores*.

As idades dos doentes que participaram nos estudos variaram entre os 18 e os 93 anos. O estudo de *Tachezy e colaboradores* foi o que teve uma amplitude de idades menor e que variou entre 40 a 77 anos.

Nos casos em que os autores dividiram apenas os grupos por faixas etárias a amplitude de idades não estava referida.

A informação acerca dos hábitos tabágicos estava apenas disponível em 14 dos estudos e foi dividida em indivíduos que nunca fumaram (não fumadores), indivíduos que não fumam atualmente mas têm história do hábito (ex-fumadores) e fumadores, sendo que em 2 dos estudos apenas havia informação sobre os doentes que eram fumadores, em 4 estudos apenas havia informação acerca dos fumadores e dos não fumadores, e num estudo as categorias fumador e ex-fumador estavam juntas.

A informação relativa à história de comportamentos sexuais considerados de risco (contacto oro-genital) estava disponível em 7 dos artigos e a sua frequência variou de 24.7% a 91.7%, sendo que no artigo realizado por *M. Schwartz e colaboradores* fizeram a distinção entre géneros: masculino - 73.4% e feminino - 49.1%.

Do total de estudos analisados apenas 11 englobavam tumores da cavidade oral, 12 incluíam tumores da cavidade oral e orofaringe e 3 apenas tumores da língua.

A incidência do HPV variou entre 0%, num estudo realizado por *Kristoffersen e colaboradores* e 74% em estudos realizados por *Zhang e colaboradores* e *da Silva e colaboradores*. Os genótipos de HPV mais frequentemente encontrados foram o -16 e o -18, sendo também encontrados em alguns estudos os genótipos -6, -33, -35, -39, -51, -52, -53 e -59, embora em percentagens muito menores e por vezes até residuais.

Tabela II – Resultados de 12 estudos em que foi estudada a relação da infeção pelo HPV com as variáveis género, idade, hábitos tabágicos e contacto oro-genital.

Associação do HPV				
Estudo	Género	Idade	Hábitos Tabágicos	História de contacto oro-genital
Smith e colaboradores N=38 (35)	Mulheres	≤ 55	Nunca 5(13.2%)	Sim
	Homens	≥55	Ex fumador 13(34.2%)	Não
			Fumador 20(52.6%)	15 (39.5%)
Cruz e colaboradores N=19 (36)	Mulheres	<40 n=3		
		3(100%)		
	Homens	40-60 n=15	-	-
		11(73.3%)		
		>60 n=17		
		5(29.4%)		
Anaya-Saavedra e colaboradores n=27 (37)	ND	ND	Não fumador 56%	Sim 9 (47.4%)
			Fumador 26.1%	Não 10(52.6%)
Oliveira e colaboradores N=26 (38)	Mulheres	≤60		
		5 (19.2%)		
	Homens	≥60	-	-
		13 (50%)		
		Sem informação		
		8 (30.8%)		
Tachezy e colaboradores 51.5% (39)	Mulheres	<56	Nunca n=7 7 (100%)	Sim
		42.3%	Ex fumador n=27 16 (59.3%)	53.5%
	Homens	>56	Fumador n=34 12 (35.3%)	Não
		57.1%		50%
Campisi e colaboradores N=24 (41)	Mulheres	<53	Nunca 13 (41.9%)	-
		1 (4.2%)	Ex fumador 3(25%)	
	Homens	53-73	Fumador 8 (40%)	
		17 (70.8%)		
		>73		
		6 (25%)		
St Guily e colaboradores N=168 (43)	Cavidade oral			
	Mulheres n=146			
	40 (63.5%)			
	Homens			
	106 (42.2%)			
	Orofaringe n=22			
	Mulheres			
	10 (17.2%)			
	Homens			
	12 (7.9%)			
Soares e colaboradores N=18 (45)	Mulheres			
	Homens			
	13(72.2%)			

**Associação do HPV-16 e HPV-18 no carcinoma de células escamosas – Revisão sistemática
Mestrado Integrado em Medicina Dentária**

Schwartz, SR e colaboradores N=40 (47)	Mulheres 35% Homens 65%	HPV+ idade média de 50.2 ± 1.49 HPV- idade média de 55.0 ± 0.60	-	-
Ritchie e colaboradores N=29 (48)	Mulheres 8 (28%) Homens 21(72%)	≤ 60 20 (69%) ≥ 60 9 (31%)	Não fumador 3(10%) Fumador 26(90%)	Sim 20 (69%) Não 9 (31%)
Zhang e colaboradores N=54 (12)	Mulheres 15 (60%) Homens 39(81.3%)	<60 38 (82.6%) ≥60 16 (59.2%)	Não fumador 20 (64.5%) Fumador 34 (80.9%)	-
Luo e colaboradores N=13 (50)	Mulheres 1 (7.7%) Homens 12 (92.3%)	-	Fumador 12 (92.3%)	-

Legenda da tabela: M – masculino; F – feminino; NF – nunca fumou; EX F – não fumador mas com história do hábito; F – fumador

Os resultados apresentados na tabela II reúnem os 12 artigos que possuíam informação acerca da prevalência do HPV entre géneros, por faixas etárias, com os hábitos tabágicos e com comportamentos sexuais de risco (contacto oro-genital). Em alguns dos artigos não foi possível retirar informação sobre todos os parâmetros e foram apenas colocados os parâmetros referidos nos artigos.

Em 8 dos 11 artigos com informação acerca da prevalência do HPV entre géneros, essa prevalência foi maior nos homens, tendo sido nos outros 3 artigos maior nas mulheres.

Em 4 artigos dos 7 que relacionavam informação da relação do HPV com a faixa etária, a prevalência foi maior em faixas etárias mais jovens, sendo que nos restantes 3 essa prevalência se verificou em idades mais avançadas (superior a 60 anos).

Em relação aos hábitos tabágicos, 4 de 7 artigos que relacionavam estes 2 parâmetros apresentaram valores mais elevados de infeção pelo HPV em fumadores enquanto os restantes 3 apresentaram valores mais elevados em não fumadores/ex-fumadores.

Quanto aos comportamentos sexuais de risco (história de contacto oro-genital) apenas foi possível encontrar dados a relacioná-los com a infeção pelo HPV em 4 artigos. Em 3 dos 4 artigos que relacionam estes parâmetros, a presença de HPV é maior nos doentes que já tinham praticado sexo oral.

Discussão

Com este estudo pretendeu-se reunir a informação científica disponível até ao momento sobre a associação do HPV-16 e HPV-18 no CCE, tendo em conta o género, a idade, a história de hábitos tabágicos e de contato oro-genital, assim como o método de deteção do HPV e a localização do tumor (cavidade oral e orofaringe).

Mais de metade das amostras dos estudos aqui incluídos era de tamanho pequeno ou médio (<100), e a prevalência de infeção por HPV observada muito variável (0-74%) (12, 49, 54). Numa revisão realizada por *Termine e colaboradores* foi concluído que em estudos com amostras mais pequenas a prevalência varia sempre mais do que em estudos com amostras maiores (57). Isto pode explicar a grande variação na prevalência do HPV encontrada nesta revisão, pois foram analisados estudos com amostras muito pequenas (N=23) e muito grandes (N=44160) (57).

O método de deteção do HPV maioritariamente utilizado nos estudos aqui apresentados foi o PCR, que é um método de alta sensibilidade (50). Adicionalmente, em alguns estudos foram utilizados outros métodos menos sensíveis, individualmente ou em conjunto com o PCR, como é o caso da hibridização *in situ* e da hibridização *dot-blot* (50). Tendo em conta as diferenças observadas na metodologia dos estudos para a identificação do HPV, compreende-se que os diferentes estudos apresentem resultados e conclusões divergentes.

Em todos os estudos analisados (Tabela I) foi observado que prevalência do CCE era superior nos homens do que nas mulheres, o que vai de encontro ao que está descrito na literatura (17).

Nesta revisão foi observado que as estirpes de HPV que estiveram mais associadas ao CCE foram as estirpes de alto risco como o HPV-16 e -18. De um modo geral, a estirpe de HPV mais vezes detetada e mais prevalente foi a -16. No entanto a estirpe -18 foi mais prevalente em regiões particulares como na África do Sul, em Itália e em 2 estudos realizados no Brasil (38, 40, 41, 45). *Campisi e colaboradores*, referiram que num estudo realizado no mesmo grupo populacional que o seu, que analisou amostras provenientes da cavidade oral, foram observados resultados com valores de HPV-18 semelhantes aos seus, ou seja em níveis mais elevados (41). Este autor propôs que pode haver uma distribuição dos genótipos consoante a origem geográfica das amostras (41).

Syrjanen e colaboradores realizaram uma revisão sistemática em que concluíram que é necessária mais evidência científica para comprovar se o HPV tem relevância como fator etiológico do CCE na cavidade oral, apesar de terem detetado uma grande associação entre o HPV e o CCE neste local (58). Numa outra revisão realizada por *Kansy e colaboradores*, foi concluído que o HPV é um fator de risco para o CCE da cavidade oral, não sendo, muito provavelmente o mais importante para o desenvolvimento desta neoplasia (17). Numa meta-análise realizada por *Miller e colaboradores* foi confirmado que o HPV é um fator de risco importante para o CCE na cavidade oral (59). Contudo, apesar de referirem que os estudos moleculares comprovam que o HPV é um agente carcinogénico, não determinaram qual o papel do HPV na etiologia do HPV no CCE da cavidade oral (59). Os resultados dos estudos acima mencionados vão de acordo com os resultados encontrados nesta revisão sistemática e apontam para a necessidade de investigação no sentido de esclarecer qual o papel do HPV na etiologia e evolução do CCE da cavidade oral e orofaringe.

A prevalência do HPV na maioria dos estudos analisados (Tabela II), foi também superior nos homens do que nas mulheres, apesar de terem havido resultados discordantes. No estudo de *Luo e colaboradores* a prevalência do HPV nos homens foi de 92.3% e nas mulheres foi de 7.7% (50), enquanto no estudo de *St Guily e colaboradores* essa prevalência foi maior nas mulheres (63.5% na cavidade oral e 17.2% na orofaringe) do que nos homens (42.2% na cavidade oral e 7.9% na orofaringe) (43). Perante estes resultados estes autores propuseram como possível explicação, o facto de os homens serem por norma maiores consumidores de tabaco e álcool do que as mulheres, e portanto os fatores de risco para ambos os sexos serem diferentes. Deste modo, a infeção pelo HPV pesa mais como fator etiológico, nas mulheres do que nos homens (43). Esta mesma hipótese foi também sugerida por *Ritchie e colaboradores* (48).

Nos três estudos que analisaram a relação da idade com o HPV (*Smith e colaboradores*, *Cruz e colaboradores* e *Zhang e colaboradores*) foram encontrados resultados significativos na prevalência do HPV em adultos mais jovens quando comparados com faixas etárias mais velhas (12, 35, 36), o que reforça a hipótese de que os carcinomas associados ao HPV surgem maioritariamente em adultos mais jovens. Por outro lado, outros estudos relevaram uma distribuição por faixas etárias muito semelhante (38, 39).

No estudo de *Smith e colaboradores* que associou comportamentos sexuais de risco, como o sexo oral, à presença de HPV, foi concluído que estes comportamentos se associavam a maior risco de deteção de infeção por HPV e que podiam ser responsáveis pela incidência de CCE relacionado com HPV em pessoas mais jovens (35). Concluíram ainda que o início precoce da atividade sexual se correlaciona com

um aumento do risco de desenvolvimento de neoplasia, tal como se verifica com o cancro do colo do útero (35). *Anaya-Saavedra e colaboradores* verificaram que ter um grande número de parceiros sexuais bem como o início mais precoce da atividade sexual estava associado a infeção por estirpes de alto risco de HPV (37). No estudo de *Ritchie e colaboradores* a probabilidade do HPV ser detetado era 4 vezes maior em doentes que tinham praticado sexo oral (48). Por outro lado, *Tachezy e colaboradores* não encontraram diferenças significativas na relação entre a presença de HPV nos carcinomas da cavidade oral e orofaringe e comportamentos sexuais de risco (39).

Na relação do consumo de tabaco com o HPV também se observaram resultados díspares. No estudo de *Anaya-Saavedra e colaboradores*, no grupo de não fumadores mais de 50% acusaram a presença de HPV (37). Esta relação positiva também foi observada num estudo de *Tachezy e colaboradores* onde a incidência do HPV foi maior em indivíduos não fumadores ou em ex-fumadores, do que no grupo dos fumadores (39). Deste modo, estes autores propuseram o HPV como sendo um fator etiológico, independente do tabaco e álcool, causador de cancro oral e da orofaringe (39). *Smith e colaboradores* não encontraram resultados relevantes quanto à relação do tabaco com o HPV, apenas detetaram que nos doentes que consumiam tabaco de forma mais leve ou moderada a possibilidade de se detetar HPV era superior do que naqueles que tinham um consumo maior de tabaco (35). *Zhang e colaboradores* também não obtiveram nenhuma relação relevante entre o consumo de tabaco e a presença de HPV (12).

Num estudo de *Schwartz, SR e colaboradores* a sobrevivência de doentes com CCE associado a infeção por HPV-16 estava aumentada, mesmo em estádios mais avançados (47). Esta associação entre a presença do HPV e aumento da sobrevida também foi observado noutros estudos (20, 48). Numa meta-análise realizada por *Dayyani e colaboradores* foi concluído que os tumores associados ao HPV têm um comportamento biológico diferente, melhor resposta aos tratamentos como a quimiorradioterapia e maior sobrevivência quando comparados com tumores não associados ao HPV (60). Noutra meta-análise, realizada por *O'Rorke e colaboradores* verificaram que os CCE associados à infeção por HPV tinham uma taxa de recorrência e de progressão inferior à dos tumores não associados ao HPV (61). *Schwartz, SR e colaboradores* referem que as razões ainda não estão esclarecidas, mas sugerem que os tumores associados ao HPV têm menos mutações da p53 do que os que não estão associados ao HPV, sendo que as células tumorais sem mutações da p53 são mais sensíveis à radiação, respondendo por isso melhor à radioterapia(47).

D'Souza e colaboradores reviram o papel da vacinação contra o HPV na incidência de CCE da cabeça e pescoço e referiram que o papel da vacinação está bem estabelecido na prevenção de tumores da região anogenital, contudo, a informação relativa à eficácia a longo prazo da sua utilização na prevenção de tumores da cabeça e pescoço é escassa, sendo necessários mais estudos (30). *Zandberg e colaboradores* sugerem que a vacinação contra o HPV poderá ter grande importância na erradicação da infeção e na prevenção dos tumores associados a esta infeção (29).

Conclusões

Os estudos publicados, reunidos neste trabalho de revisão, com o objetivo determinar a associação do HPV-16 e 18 como agente etiológico independente para o desenvolvimento do CCE da cavidade oral e da orofaringe, apresentam diferenças metodológicas no que respeita ao método de deteção do HPV, estratificação da amostra por grupos etários, e caracterização da amostra nomeadamente no que diz respeito aos hábitos tabágicos e comportamentos sexuais de risco.

A associação do HPV-16 e -18 no desenvolvimento do CCE da cavidade oral carece de mais estudos que melhor esclareçam o papel do HPV na etiologia destes tumores.

Os CCE associados ao HPV afetam uma população mais jovem do que casos não associados ao HPV e os comportamentos sexuais de risco nestas idades podem explicar esta diferença.

A identificação do HPV no diagnóstico de rotina do CCE da cavidade oral parece ser fundamental.

No futuro, esclarecendo-se o papel do HPV na etiologia dos CCE da cavidade oral, o recurso à vacinação como método de prevenção, poderá ter um impacto favorável na redução do número de casos de CCE nesta localização.

Bibliografia

1. Tsantoulis PK, Kastrinakis NG, Tourvas AD, Laskaris G, Gorgoulis VG. Advances in the biology of oral cancer. *Oral oncology*. 2007;43(6):523-34.
2. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *The lancet oncology*. 2010;11(8):781-9.
3. Monteiro LS, Antunes L, Bento MJ, Warnakulasuriya S. Incidence rates and trends of lip, oral and oropharyngeal cancers in Portugal. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2013;42(4):345-51.
4. Pinheiro PS, Tyczynski JE, Bray F, Amado J, Matos E, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in Portugal. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2003;39(17):2507-20.
5. Liang XH, Lewis J, Foote R, Smith D, Kademani D. Prevalence and significance of human papillomavirus in oral tongue cancer: the Mayo Clinic experience. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2008;66(9):1875-80.
6. Massano J, Regateiro FS, Janeiro G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;102(1):67-76.
7. da Silva SD, Ferlito A, Takes RP, Brakenhoff RH, Valentin MD, Woolgar JA, et al. Advances and applications of oral cancer basic research. *Oral oncology*. 2011;47(9):783-91.
8. Nair S, Pillai MR. Human papillomavirus and disease mechanisms: relevance to oral and cervical cancers. *Oral diseases*. 2005;11(6):350-9.
9. Bettendorf O, Piffko J, Bankfalvi A. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral oncology*. 2004;40(2):110-9.
10. Popovic B, Jekic B, Novakovic I, Lukovic L, Konstantinovic V, Babic M, et al. Cancer genes alterations and HPV infection in oral squamous cell carcinoma. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2010;39(9):909-15.
11. Wong G, Ha K, Himratul-Aznita W, Yang Y, Wan Mustafa W, Yuen K, et al. Seropositivity of HPV 16 E6 and E7 and the risk of oral cancer. *Oral diseases*. 2013.
12. Zhang ZY, Sdek P, Cao J, Chen WT. Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;33(1):71-4.
13. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *The lancet oncology*. 2014;15(1):23-34.
14. Ryerson AB, Peters ES, Coughlin SS, Chen VW, Gillison ML, Reichman ME, et al. Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998-2003. *Cancer*. 2008;113(10 Suppl):2901-9.
15. Wei W, Shi Q, Guo F, Zhang BY, Chen C, Zhang NS, et al. The distribution of human papillomavirus in tissues from patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology reports*. 2012;28(5):1750-6.
16. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *International journal of epidemiology*. 2010;39(1):166-81.
17. Kansy K, Thiele O, Freier K. The role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma: myth and reality. *Oral and maxillofacial surgery*. 2012.
18. Machado J, Reis PP, Zhang T, Simpson C, Xu W, Perez-Ordóñez B, et al. Low prevalence of human papillomavirus in oral cavity carcinomas. *Head & neck oncology*. 2010;2:6.
19. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):612-9.
20. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(9):709-20.
21. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral oncology*. 2009;45(4-5):301-8.

22. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, Merzianu M, Rigual N, Marshall J, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985-2010. *Oral oncology*. 2011;47(11):1048-54.
23. Li R, Koch WM, Fakhry C, Gourin CG. Distinct epidemiologic characteristics of oral tongue cancer patients. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2013;148(5):792-6.
24. Dahlstrom KR, Adler-Storthz K, Etzel CJ, Liu Z, Dillon L, El-Naggar AK, et al. Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003;9(7):2620-6.
25. Leto M, Santos Junior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2011;86(2):306-17.
26. Huang B, Chen H, Fan M. A postulated role for human papillomavirus (HPV) in the transformation and proliferation of oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Medical hypotheses*. 2008;70(5):1041-3.
27. Lingen MW, Xiao W, Schmitt A, Jiang B, Pickard R, Kreinbrink P, et al. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral oncology*. 2013;49(1):1-8.
28. Rautava J, Syrjanen S. Human papillomavirus infections in the oral mucosa. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2011;142(8):905-14.
29. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, Cullen KJ. The role of human papillomavirus in nongenital cancers. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63(1):57-81.
30. D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Preventive medicine*. 2011;53 Suppl 1:S5-s11.
31. Cleveland JL, Junger ML, Saraiya M, Markowitz LE, Dunne EF, Epstein JB. The connection between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinomas in the United States: implications for dentistry. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2011;142(8):915-24.
32. Rautava J, Kuuskoski J, Syrjanen K, Grenman R, Syrjanen S. HPV genotypes and their prognostic significance in head and neck squamous cell carcinomas. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2012;53(2):116-20.
33. Ringstrom E, Peters E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kelsey KT. Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2002;8(10):3187-92.
34. Sugiyama M, Bhawal UK, Kawamura M, Ishioka Y, Shigeishi H, Higashikawa K, et al. Human papillomavirus-16 in oral squamous cell carcinoma: clinical correlates and 5-year survival. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2007;45(2):116-22.
35. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klusmann JP, Lee JH, Wang D, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2004;108(5):766-72.
36. Cruz IB, Snijders PJ, Steenbergen RD, Meijer CJ, Snow GB, Walboomers JM, et al. Age-dependence of human papillomavirus DNA presence in oral squamous cell carcinomas. *European journal of cancer Part B, Oral oncology*. 1996;32b(1):55-62.
37. Anaya-Saavedra G, Ramirez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, Garcia-Cuellar CM, Guido-Jimenez M, Mendez-Martinez R, et al. High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case-control study. *Archives of medical research*. 2008;39(2):189-97.
38. Oliveira MC, Soares RC, Pinto LP, Souza LB, Medeiros SR, Costa Ade L. High-risk human papillomavirus (HPV) is not associated with p53 and bcl-2 expression in oral squamous cell carcinomas. *Auris, nasus, larynx*. 2009;36(4):450-6.
39. Tachezy R, Klozar J, Salakova M, Smith E, Turek L, Betka J, et al. HPV and other risk factors of oral cavity/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Oral diseases*. 2005;11(3):181-5.
40. Boy S, Van Rensburg EJ, Engelbrecht S, Dreyer L, van Heerden M, van Heerden W. HPV detection in primary intra-oral squamous cell carcinomas--commensal, aetiological agent or contamination? *Journal of oral pathology &*

medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. 2006;35(2):86-90.

41. Campisi G, Giovannelli L, Calvino F, Matranga D, Colella G, Di Liberto C, et al. HPV infection in relation to OSCC histological grading and TNM stage. Evaluation by traditional statistics and fuzzy logic model. *Oral oncology*. 2006;42(6):638-45.
42. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(23):1772-83.
43. St Guily JL, Jacquard AC, Pretet JL, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France--The EDiTH VI study. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011;51(2):100-4.
44. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang DH, Haugen TH, et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(6):449-55.
45. Soares RC, Oliveira MC, Souza LB, Costa AL, Medeiros SR, Pinto LP. Human papillomavirus in oral squamous cells carcinoma in a population of 75 Brazilian patients. *American journal of otolaryngology*. 2007;28(6):397-400.
46. Pintos J, Black MJ, Sadeghi N, Ghadirian P, Zeitouni AG, Viscidi RP, et al. Human papillomavirus infection and oral cancer: a case-control study in Montreal, Canada. *Oral oncology*. 2008;44(3):242-50.
47. Schwartz SR, Yueh B, McDougall JK, Daling JR, Schwartz SM. Human papillomavirus infection and survival in oral squamous cell cancer: a population-based study. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2001;125(1):1-9.
48. Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang D, Klussmann JP, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2003;104(3):336-44.
49. Kristoffersen AK, Enersen M, Kverndokk E, Sunde PT, Landin M, Solheim T, et al. Human papillomavirus subtypes in oral lesions compared to healthy oral mucosa. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2012;53(4):364-6.
50. Luo CW, Roan CH, Liu CJ. Human papillomaviruses in oral squamous cell carcinoma and pre-cancerous lesions detected by PCR-based gene-chip array. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2007;36(2):153-8.
51. Niv A, Sion-Vardi N, Gatot A, Nash M, Fliss DM. Identification and typing of human papillomavirus (HPV) in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *The Journal of laryngology and otology*. 2000;114(1):41-6.
52. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(21):1626-36.
53. Mathew A, Mody RN, Patait MR, Razoooki AA, Varghese NT, Saraf K. Prevalence and relationship of human papilloma virus type 16 and type 18 with oral squamous cell carcinoma and oral leukoplakia in fresh scrapings: a PCR study. *Indian journal of medical sciences*. 2011;65(5):212-21.
54. da Silva CE, da Silva ID, Cerri A, Weckx LL. Prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2007;104(4):497-500.
55. Lee SY, Cho NH, Choi EC, Baek SJ, Kim WS, Shin DH, et al. Relevance of human papilloma virus (HPV) infection to carcinogenesis of oral tongue cancer. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2010;39(7):678-83.
56. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta oto-laryngologica*. 2005;125(12):1337-44.
57. Termine N, Panzarella V, Falaschini S, Russo A, Matranga D, Lo Muzio L, et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(10):1681-90.
58. Syrjanen S, Lodi G, von Bultzingslowen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral diseases*. 2011;17 Suppl 1:58-72.

59. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2001;91(6):622-35.
60. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head & neck oncology*. 2010;2:15.
61. O'Rorke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral oncology*. 2012;48(12):1191-201.

Anexos

A

DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

29/05/2014

Inês Raimalho
O / A investigador(a)

A

PARECER
(Entrega do trabalho final de Monografia)

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pelo(a)
Estudante Inês Ferreira da Silva Romalho
com o título: "Associação do HPV-16 e HPV-18 no carcinoma de células escamosas -
Revisão - sistemática"
está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e
encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

29/05/2014

O(A) Orientador(a)

