

Diogo Alves Pinto

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Influência do HPV na Saúde Oral e a perspetiva da Medicina Dentária: Estado da Arte

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

Diogo Alves Pinto

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Influência do HPV na Saúde Oral e a perspetiva da Medicina Dentária: Estado da Arte

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2017

Diogo Alves Pinto

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Influência do HPV na Saúde Oral e a perspetiva da Medicina Dentária: Estado da arte

Orientador: *Professor Doutor Carlos Palmeira*

O Autor:

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa, como parte dos recursos para obtenção dos requisitos do grau de Mestre em Medicina Dentária.

Resumo:

A prevalência de HPV no cancro da orofaringe está a aumentar, contudo, cancros HPV positivos tm bom prognóstico, respondem bem à terapêutica e normalmente aparecem em zonas como a base da língua, amígdalas e palato mole. É importante conhecer este vírus e quais as lesões benignas, pré-malignas e malignas que este pode induzir.

Este vírus possui subtipos de alto ou de baixo risco e estão associados a lesões benignas ou malignas, sendo que o HPV 16 é o de maior perigo e as suas oncoproteínas uma das responsáveis pela transformação maligna das células do hospedeiro.

Um maior conhecimento destas lesões e a sua distinção irá permitir um diagnóstico precoce, melhorando o prognóstico, assim como a educação para a saúde oral e promoção do auto exame devem ser prática corrente na consulta de medicina dentária.

Das 60 referências pesquisadas, incluindo livros, artigos e revistas, os critérios de inclusão utilizados na seleção dos artigos foram: publicações compreendidas entre o ano 2010 a 2017, artigos escritos em português e inglês e, de acordo com a pertinência e enquadramento da informação recolhida, foram efectivamente utilizados 42 referências nesta dissertação.

Palavras-chave: “HPV cancro oral”, “epidemiologia do cancro oral e HPV”, “HPV proteínas oncogénicas”, “HPV lesões”, “HPV diagnóstico”, “HPV vacinação oral”, “HPV cancro cabeça e pescoço” e “HPV papel do dentista”.

Abstrat:

The prevalence of HPV in oropharyngeal cancer is increasing, however, HPV positive cancer has a good prognosis, respond well to therapy, and usually appear in areas such as the base of the tongue, tonsils, and soft palate. It is important to know this virus and what benign, pre-malignant and malignant lesions it can induce.

This virus has high or low risk subtypes and is associated with benign or malignant lesions, with HPV 16 being the most dangerous and its oncoproteins one off the responsible for malignant transformation of host cells.

Further knowledge of these lesions and their distinction will allow an early diagnosis, improving prognosis, as well as oral health education and self-examination promotion should be current practice in the dental clinic.

From the 60 references surveyed, including books, articles and journals, the inclusion criteria used in the selection of articles were: publications between 2010 and 2017 e articles written in Portuguese and English. According to consultation and classification of the information collected, 42 references were actually used in this dissertation.

Key words: “HPV oral cancer”, “ epidemiology oral cancer and HPV”, “HPV oncogene proteins”, “HPV oral lesions”, “HPV diagnostic”, “HPV oral vaccination”, “HPV head and neck cancer” e “HPV dentist role”.

Agradecimentos:

O espaço que se segue é dedicado a todos os que de alguma forma contribuíram para que esta dissertação se realizasse. Aqui deixo meu profundo e sincero agradecimento.

Em primeiro lugar quero agradecer ao meus pais que me inculcaram a vontade de fazer tudo da melhor maneira possível e a confiança necessária para a realização dos meus sonhos. E a toda a minha família mas em especial à minha avó que sempre me amou e acarinhou e que certamente estará muito orgulhosa da pessoa em que me tornei no final desta etapa.

Ao meu orientador, Dr. Palmeira, como me orientou, organizou e a forma cordial com que sempre me recebeu. Estou eternamente grato por toda a liberdade de ação que me proporcionou e que contribuiu para o meu desenvolvimento pessoal.

À minha namorada pelo amor, paciência e incentivo durante todo o meu percurso académico e por ser a mulher guerreira e humilde que me tornou um homem melhor.

À Tuna Académica da Universidade Fernando Pessoa, que me guiou na primeira fase da minha vida académica e com quem partilhei momentos que de certeza me marcaram para todo o sempre. À Associação de Estudantes e toda a Universidade, como funcionários, professores e diretores por contribuírem para um último ano de realizações pessoais e profissionais.

A todos os meus amigos e colegas um enorme obrigado pelas noites/dias de folia e aventura, pela companhia e pelo desabafo, pelos bons e maus momentos, e por serem meus dentro daquilo que é a memória e dentro dos momentos que são agora saudade, essa palavra expressa apenas na minha língua mãe.

Ao Dr. Filipe Castro pelos seus conselhos e sugestões que foram decisivos na fase final deste trabalho.

Muito obrigado!

Índice

Índice de Figuras	V
Índice de Tabelas	VI
Índice de Gráficos	VII
I - Introdução	1
1 - Materiais e métodos	1
II - Desenvolvimento	2
Epidemiologia do Cancro Oral/HPV	2
HPV, o vírus	3
1 - Classificação do vírus.....	3
2 - Estrutura viral	4
3 - Transmissão do vírus.....	5
4. Fatores de risco e a associação com o HPV	6
5. Transformação maligna e latência no hospedeiro.....	7
Indução de lesões - HPV	7
1 - HPV de baixo e alto risco.....	8
1.1 - Lesões benignas associadas ao vírus HPV	8
1.1.2 - Papiloma escamoso	8
1.1.3 - Condiloma Acuminado.....	9
1.1.4 - Hiperplasia epitelial focal	9
2 - Lesões pré-malignas associadas ao vírus HPV	10
3 - CCP HPV positivo e HPV negativo	10
4 - Prevalência do HPV 16 e a sua influência	11
III - Discussão	12
O papel do Médico Dentista e o HPV	12
1 - Importância do diagnóstico precoce e do exame clínico.....	12
2 - Vacinação e prevenção da infeção.....	13
3 - Biópsia e Métodos de deteção	13
IV - Conclusão	14
Referências Bibliográficas	16
Anexos	19

Índice de Figuras

Tabela 2 - Classificação do HPV segundo o ICTV	19
Figura 1 - Descapsidação	20
Figura 2 - Epitélio Infetado	20
Figura 3 - Verruga vulgaris no bordo da língua	22
Figura 4 - Papiloma	22
Figura 5 - Condiloma Acuminado na língua	22
Figura 7 - Leucoplasia.....	23
Figura 8 - Eritroplasia	24
Figura 9 - Líquen Plano	24
Figura 10 - Fibrose submucosa oral	24

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Síntese de tendências na prevalência de HPV no tempo e por região	19
Tabela 3 - Tipos de HPV e principais lesões associadas.....	21
Figura 6 - Hiperplasia epitelial focal	23
Tabela 4 - HPV de alto risco segundo a sua predominância nos CCP	23
Tabela 6 - Métodos de teste para o HPV em pacientes oncológicos.....	26

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Prevalência de HPV no CCP em diferentes partes anatómicas	25
---	----

Índice de abreviaturas

CCO - Cancro do Cavidade Oral.

CCE - Carcinoma das células escamosas

CCP - Cancro da cabeça e pescoço

DGS - Direção Geral de Saú

DNA - deoxyribonucleic acid.

DST - Doença Sexualmente Transmissível

HPV - Vírus do Papiloma Humano.

ICTV - International Committee on Taxonomy of Viruses

PNV - Programa Nacional de Vacinação

I - Introdução

Existem vários estudos que têm considerado o Papiloma Vírus Humano (HPV) como o primeiro fator etiológico num subconjunto de cancro da cabeça e pescoço (CCP), onde se verifica um aumento de 50% na incidência de casos associados ao HPV. A maioria de CCP relacionados com o HPV são os carcinomas de células escamosas (CCE) da orofaringe, afetando amígdalas palatinas e língua (Kim *et al.*, 2010).

A prática de comportamentos sexuais de risco, como o sexo oral e anal, relacionada com o aumento do número de parceiros sexuais ao longo da vida, têm contribuído para o desenvolvimento desta patologia na cavidade oral e orofaringe (D'Souza *et al.*, 2014).

Os médicos dentistas assumem um papel fundamental para diagnosticar lesões benignas, potencialmente malignas e malignas num estado ainda precoce e com possibilidade de cura. O médico dentista deve estar preparado para que em todas as práticas clínicas seja capaz de detetar lesões suspeitas (Saleh *et al.*, 2014).

A presente monografia suportada numa revisão bibliográfica focada nas patologias provocadas pelo HPV, na cabeça e pescoço, tem como objetivo abordar uma realidade atual, propondo aos médicos dentistas uma avaliação geral e cuidada da cavidade oral e da orofaringe, de forma a contribuímos para que estas lesões sejam diagnosticadas precocemente.

1 - Materiais e métodos

No âmbito desta dissertação foi realizada uma revisão sobre o tema cancro oral/HPV através da consulta na base de dados PubMed, no Google, no Pubmed-Medline, Biblioinsert, Scielo, Cancer Network, International Journal of Epidemiology, site da Ordem dos Médicos Dentistas e Direção Geral da Saúde (DGS), no Repositório Institucional da Universidade Fernando Pessoa, na biblioteca do Edifício das Clínicas Pedagógicas da Universidade Fernando Pessoa, na biblioteca do IPO do Porto e através dos diapositivos fornecidos nas aulas.

Palavras-chave: “HPV oral cancer”, “ epidemiology oral cancer and HPV”, “HPV oncogene proteins”, “HPV oral lesions”, “HPV diagnostic”, “HPV oral vaccination”, “HPV head and neck cancer” e “HPV dentist role”.

Das 60 referências pesquisadas, incluindo livros, artigos e revistas, os critérios de inclusão utilizados na seleção dos artigos foram: publicações compreendidas entre o ano 2010 a 2017, artigos escritos em português, espanhol e inglês e, de acordo com a pertinência e enquadramento da informação recolhida, foram efectivamente utilizados 42 referências nesta dissertação.

II - Desenvolvimento

Epidemiologia do Cancro Oral/HPV

O carcinoma espinocelular da cabeça e do pescoço, que inclui o cancro da cavidade oral (CCO) da orofaringe e laringe, é o sexto cancro mais comum no Mundo (Monteiro *et al.*, 2012).

“Os últimos números disponibilizados pela Federação Dentária Internacional referem-se a 2012 e dão conta de mais de 299 mil casos de cancro oral em todo o mundo, tendo provocado mais de 145 mil mortos. A taxa de sobrevivência do cancro oral a 5 anos ronda os 50% e é uma das mais baixas de todos os cancros. Ou seja, é dos cancros que mata mais doentes ao fim de cinco anos.” (Dados disponíveis no sítio oficial da Ordem dos Médicos Dentistas)

Numa meta-análise realizada por Mehanna *et al.*, (2013), que reúne estudos de todo o Mundo, verificou-se que a prevalência de HPV no cancro oral varia consoante a zona geográfica e em três períodos de tempo distintos (anterior ao ano 2000, entre 2000-2004 e de 2005 em diante) (**Tabela1**).

A prevalência média de todas as regiões na relação entre o HPV e o cancro da orofaringe foi de 47,7%, no entanto, houve um aumento significativo entre o período “<2000” e “2005+” na América do Norte (de 59,9% para 69,7%) e na Europa (de 39,7% para 73,1%), sendo que neste último o aumento foi exponencial, mas os valores destes dois continentes aproximam-se um do outro em estudos do período mais recente. Já em todas as outras regiões, não se encontrou dados suficientes que permitissem tirar conclusões, pois são poucos os estudos realizados nestes países sobre a temática.

Alguns autores defendem que o aumento abrupto da prevalência deve-se a melhorias na sensibilidade e técnicas de detecção utilizadas. No entanto, se analisarmos os casos

“non-OPC” como controlo, percebemos que apesar das melhorias nos testes os valores da prevalência para estes se mantém constante ou chega a diminuir, mas não significativamente (Mehanna *et al.*, 2013; Taberna *et al.*, 2017).

Em Portugal, existem poucos estudos sobre a infeção por este vírus, sendo difícil mencionar os números de prevalência da infeção e quais os genótipos mais frequentes na população. No entanto, segundo Santos et Teixeira., (2011), o cancro oral é diagnosticado tardiamente no nosso país e, anualmente, morrem cerca de 300 portugueses vítimas desta patologia. Em 2001, a taxa de incidência do CCO foi de 11,4/100 000 habitantes para o sexo masculino e de 2,8/100 000 habitantes para o sexo feminino.

Tanto nos Estados Unidos da América como na Europa, as taxas de incidência do cancro oral nas zonas relacionadas com o HPV, como a amígdala, orofaringe e base da língua estão a aumentar e estima-se que 25% dos casos na área da orofaringe sejam HPV positivos. (Santos *et Teixeira.*, 2011). Em 2008, The Centers for Disease Control and Prevention, categorizaram o HPV de alto risco como a doença sexualmente transmissível (DST) mais comum nos Estados Unidos.

Pensa-se que na próxima década os casos de CCP HPV positivos vão ultrapassar os casos de cancro do colo do útero devido à dificuldade em elaborar exames citológicos de diagnóstico, pois os locais onde estes se desenvolvem são de difícil acesso (amígdalas, base da língua, e orofaringe)(Mehanna *et al.*, 2013; Davies *et al.*, 2010).

HPV, o vírus

1 - Classificação do vírus

O papilomavírus humano é um tipo de vírus sem invólucro, com genoma deoxyribonucleic acid (DNA) que pertence a uma extensa família de vírus, os *papovaviridae*. São vírus com distribuição ubíqua e tropismo específico para o epitélio ou mucosa (Barroso *et al.*, 2014). O HPV não tem atividade citolítica e por isso, não se faz acompanhar por inflamação quando entra no hospedeiro (Barroso *et al.*, 2014).

Apresenta um genoma com cerca de 6,8 - 8,4 Kpb pares de base com uma pequena dimensão molecular de 55 nm de diâmetro. Não possui invólucro lipoproteico nas moléculas circulares duplas de DNA e é formado por uma cápside organizada em 72

capsómeros (constituídos pelas proteínas L1 e L2) de estrutura icosaédrica (Barroso *et al.*, 2014). O genoma viral subdivide-se em três regiões que serão abordadas posteriormente.

Os papilomavírus humanos estão agrupados por cinco categorias: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* e *Nupapillomavirus*. No entanto, a maioria dos HPV com significado clínico são encontrados nos genes *Alphapapillomavirus* (Jorgensen *et al.*, 2015).

Os papilomavírus humanos também são classificados de alto e baixo risco de acordo com o tropismo celular (cutâneo, mucocutâneo e mucoso), lesões causadas, e ainda, em função do seu risco oncogénico, mas nem todos os HPV se traduzem em risco oncológico (Barroso *et al.*, 2014).

Barroso, H. *et al* classificam os HPV em tropismos absolutos (mucoso e cutâneo) e mistos (mucocutâneo). A **(Tabela 2)** mostra a classificação elaborada pelo Comité Internacional de Taxonomia Viral (ICTV) segundo o potencial carcinogénico e o tropismo. Nesta tabela verificamos que os HPV tem uma preferência para infetar epitélio do tipo mucoso afetando também outros tipo de epitélio.

2 - Estrutura viral

O genoma do HPV contém três tipos de genes agrupados em três regiões: os genes precoces, os genes tardios e os genes reguladores.

Os genes precoces “E - early”, classificados de E1 a E8, codificam as proteínas responsáveis pela regulação e replicação do vírus. Apenas as funções de E3 e E8 são mal conhecidas. A E1 é responsável pela iniciação e replicação do DNA, assim como E2 regula a transcrição e replicação viral. A função de E4 está relacionada com a interação com o citoesqueleto da célula hospedeira levando a um eventual rompimento da citoqueratina.

Quando falamos no início da infecção, transformação e progressão maligna, falamos em E5 pois, esta proteína liga-se à membrana celular estimulando factores oncogénicos de crescimento e transformação celular bloqueando a apoptose na etapa tardia do ciclo celular.

A E6 e E7 são as principais oncoproteínas pois, têm um papel fundamental para a carcinogénese. A E6 por si só não se estabiliza, precisa formar um complexo ubiquitina

(E6-AP) com a proteína do hospedeiro AP (Associated Protein) promovendo uma maior degradação proteossomal da proteína supressora tumoral p53. Também E7 inativa outra proteína supressora tumoral, a retinoblastoma (Rb). O conjunto de ambas as proteínas (E6 e E7) promove a progressão do ciclo celular e replicação do DNA viral, favorecendo assim a imortalização celular. Se estiver presente em grandes concentrações, a E7 tem a capacidade de imortalizar os queratinócitos humanos ao contrário da E6 que necessita de outra proteína para estabilizar (Taberna *et al.*, 2017).

Os genes tardios “L - late”, designados de L1 e L2, são responsáveis pela codificação das proteínas da cápside viral, sendo a L1 designada por “proteína major” por apresentar 83% das proteínas do vírus e ser a responsável pela adesão do vírus à camada basal da célula epitelial. A tarefa da L2, proteína “minor”, intervém no transporte de L1 para o núcleo da célula.

Existem ainda regiões não codificadoras ou regiões de regulação/controlo (LCR - long control region, NCR - non coding region e URR - upstream regulatory region), que têm a função de separar, regular e controlar os genes precoces e tardios, E e L. (Barroso *et al.*, 2014; Ghittoni., 2010; Jorgensen *et al.*, 2015; Taberna *et al.*, 2017).

3 - Transmissão do vírus

O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum, com uma incidência de cerca de 5.5 milhões de pessoas em todo o mundo. A transmissão ocorre por via direta epitélio-a-epitélio e mucosa-a-mucosa, mas não acontece através de fluídos corporais como é registado em outras infeções virais (Martin-Hernan *et al.*, 2013).

Este processo é facilitado pela existência de microlesões/microabrasões aquando da actividade sexual. Para iniciar um processo de replicação infeccioso, o vírus, utilizando recetores da célula hóspede, penetra no interior das camadas basais lesadas do epitélio, pois estas são as únicas células com capacidade de se dividir, maturando-se posteriormente e progredindo até às camadas supra-basais (Barroso *et al.*, 2014; Jorgensen *et al.*, 2015; Martin-Hernan *et al.*, 2013).

O ciclo replicativo começa pela infeção de uma célula da camada basal por endocitose, transportando para o núcleo o DNA viral através da libertação e descapsidação, onde posteriormente se iniciará a transcrição dos genes precoces, proteínas precoces e

replicação viral. Esta primeira fase acontece também nas células supra-basais sendo que, as fases seguintes ocorrem nos queratinócitos diferenciados (**Figura 1**).

Através da regulação das proteínas E1, E2, E6 e E7 as células em divisão expandem-se no sentido vertical, mas a diferenciação epitelial atrasa-se e não se completa existindo apenas maturação nas camadas mais superficiais onde são produzidos virões maduros (**Figura 2**) (Taberna *et al.*, 2017).

4. Fatores de risco e a associação com o HPV

Os doentes com cancro oral geralmente possuem hábitos tabágicos e etílicos acentuados, maus hábitos de higiene oral, maus cuidados dentários e baixo poder económico (Santos *et Teixeira.*, 2011). No entanto, não existe um consenso científico em relação ao tabaco e ao álcool como factores de risco no cancro oral HPV positivo. O que na verdade se sugere é que o HPV é um fator de risco aditivo ao tabaco/álcool no desenvolvimento de carcinoma espino celular (Taberna *et al.*, 2017).

O fumo do tabaco causa alterações celulares e estruturais que podem pôr em risco a capacidade das células recuperarem de danos mutagénicos, facilitando a infeção pelo HPV. Por outro lado, o tabaco suprime os mediadores do sistema imunitário, facilitando também a infeção pelo HPV. Assim, um aumento da frequência de integração do HPV nos fumadores pode aumentar o risco de carcinogénese na presença de infeção por HPV (Sinha *et al.*, 2012; Hoefling *et al.*, 2013).

A doença periodontal representa um factor de risco para o desenvolvimento de CCP e está muitas vezes associado à má higiene oral dos indivíduos tornando-os propensos ao desenvolvimento da doença (Meurman *et Bascones-Martinez.*, 2011).

Sendo o HPV um vírus de transmissão pele-a-pele e mucosa-a-mucosa, o cancro oral HPV positivo é considerado uma doença sexualmente transmissível. Os comportamentos sexuais, como o crescente número de parceiros sexuais e uma iniciação sexual prematura, são factores de riscos relacionados com o aumento da incidência de infeção por HPV em jovens adultos (Taberna *et al.*, 2017).

Num estudo realizado pelo Heck JE., *et al.*, e publicado no International Journal of Epidemiology (2010), verificou-se que o cancro da orofaringe está significativamente associado com o facto de ter seis ou mais parceiros sexuais e quatro ou mais parceiros de sexo oral (Martin-Hernan *et al.*, 2013). Enquanto que o tabagismo e o alcoolismo são

factores de risco do HPV negativo, juntam-se a estas o sexo oral no caso do HPV positivo (Santos *et Teixeira.*, 2011; Taberna *et al.*, 2017).

5. Transformação maligna e latência no hospedeiro

Evitar a apoptose é uma das formas de manter vivas as células mutadas, no entanto, existem também mecanismos de escape ao sistema imunitário que são uma das particularidades do HPV. Este vírus evita as linhas de defesa do sistema imunitário, utilizando mecanismos como a mimetização molecular ou inibição e modulação da expressão de elementos imprescindíveis à atuação do sistema imunitário. Numa grande parte dos casos, a infeção dos queratinócitos por parte deste vírus desaparece devido à actividade imunológica. No entanto, há indivíduos que desenvolvem uma resposta imunitária deficitária ao combate do vírus, permitindo a integração do DNA viral no genoma das células do hospedeiro.

Existem estudos que tentam explicar a tendência do cancro da orofaringe se originar principalmente nas amígdalas por estas possuírem invaginações que podem funcionar como um reservatório para o vírus e por terem um tecido linfóide no seu interior que pode deixar que o HPV não seja detetado pelo sistema imunitário (Lyford-Pike *et al.*, 2013).

Como referido anteriormente, a imortalização pode envolver a desativação de proteínas supressoras de tumores pré-formadas pelas oncoproteínas virais (E6 e E7), onde a transcrição de genes supressores de tumores p53 e Rb são bloqueadas e consequentemente, poderá ocorrer transformação maligna (Martin-Hernan *et al.*, 2013).

Indução de lesões - HPV

Após a infeção é possível: o vírus ficar em estado latente, quando há deteção do DNA do HPV, mas não existe lesão identificável; o estado sub-clínico-quando há detecção do DNA do HPV e as lesões são detectadas apenas por métodos histopatológicos; e a doença clínica que apresenta diferentes graus de expressão e comprometimento do organismo. O desenvolvimento de lesões, clínicas ou subclínicas, benignas ou malignas, está relacionada com uma interação entre o HPV e o hospedeiro (Ferraro *et al.*, 2011).

1 - HPV de baixo e alto risco

O HPV de baixo risco tem uma relação patogénica com lesões proliferativas epiteliais orais benignas, como o papiloma das células escamosas, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal. O HPV de alto risco, em particular HPV-16 e 18, têm sido associados a lesões epiteliais da cavidade oral e orofaringe pré-malignas e malignas (**Tabela 3**) (Messadi., 2013).

1.1 - Lesões benignas associadas ao vírus HPV

O papiloma escamoso, a verruga vulgar, o condiloma acuminado e a hiperplasia epitelial focal são proliferações benignas do epitélio escamoso estratificado e todas têm em comum a origem epitelial, o crescimento acima da superfície, são assintomáticas e podem regredir espontaneamente e/ou apresentar recidiva. Podem apresentar também áreas brancas puntiformes ou extensas, podem ser pediculadas ou sésseis e a superfície pode variar de fina e granular a papilar. É comum o HPV de baixo risco está associado ao desenvolvimento de lesões benignas (Ferraro *et al.*, 2011; McCord *et al.*, 2014).

1.1.1 - Verruga Vulgaris

A verruga vulgaris tem crescimento lento, geralmente menos de 1 cm de tamanho, as protuberâncias consistem em pápulas ou nódulos individualizados, com superfície áspera. As lesões podem ser únicas ou múltiplas, de tamanhos variados, e quase sempre são assintomáticas. A porção exofítica da lesão é estreita em comparação com a base larga e as recidivas são raras. Desenvolve-se normalmente no lábio, no palato e no terço anterior língua. A localização e o tamanho comparativo da base da lesão são características distintas entre a verruga e o papiloma das células escamosas. As verrugas não se transformam em lesões malignas e dois terços desaparecem espontaneamente no prazo de 2 anos (**Figura 3**) (Barreto *et al.*, 2014; Leto *et al.*, 2011; Ferraro *et al.*, 2011).

1.1.2 - Papiloma escamoso

Os locais escolhidos pelo papiloma incluem a língua, principalmente no bordo lateral, palato duro e mole, mas qualquer superfície de mucosa oral poderá ser afetada. É uma lesão firme, assintomática e normalmente exofítica pediculada, com numerosas

projeções que lhe confere uma aparência de “couve-flor” ou “verruga”. As lesões podem ser brancas, vermelho-claras, ou de cor normal. São normalmente solitários e caracteristicamente aumentam rapidamente para o tamanho máximo (0,5 cm) com pequena ou nenhuma alteração depois disso. Contudo, já foram noticiadas lesões que chegam a 3 cm de diâmetro. O diagnóstico diferencial do papiloma quando solitário inclui a verruga vulgar e mais raramente o condiloma acuminado. O papiloma escamoso é a proliferação mais frequente e ocorre igualmente em homens e mulheres, predominantemente na língua e no palato, mas a sua recidiva é rara excepto em indivíduos imunodeprimidos (**Figura 4**) (Ferraro *et al.*, 2011).

1.1.3 - Condiloma Acuminado

As lesões orais ocorrem geralmente, na mucosa labial, palato mole e freio da língua, mas podem ocorrer em qualquer dos tecidos moles da cavidade oral. O tamanho médio da lesão é de 1 a 1,5 cm, no entanto lesões orais até 3 cm têm sido observadas. Em pacientes HIV positivos podem apresentar-se tomando extensas áreas da mucosa (Barreto *et al.*, 2014). O condiloma apresenta lesões como pápulas, nódulos ou vegetações macias, filiformes, róseas, sésseis ou pediculadas, normalmente mais alongadas que o papiloma e a verruga. Podem apresentar crescimento exofítico semelhante à couve-flor, de maior crescimento no eixo horizontal e geralmente são assintomáticas. Os condilomas mostram alterações virais mais proeminentes que verrugas e papilomas de células escamosas (**Figura 5**) (Ferraro *et al.*, 2011).

1.1.4 - Hiperplasia epitelial focal

Esta lesão é uma proliferação localizada e induzida por vírus no epitélio escamoso oral, sendo produzida pelos subtipos do HPV- 13 e 32. Normalmente apresenta pápulas e placas achatadas, com cor idêntica à mucosa normal. Desenvolve-se nos lábios e mucosa jugal. Ocasionalmente, as lesões individuais são pequenas (0,3 a 1 cm), discretas e bem demarcadas, são assintomáticas e quando a secagem revela uma superfície finamente granular. É a condição de maior semelhança com a hiperplasia epitelial focal. Também devem ser incluídos no diagnóstico diferencial a verruga vulgar e os papilomas escamosos múltiplos. Quando ocorrem múltiplas lesões aglutinadas na

mucosa jugal, os grânulos de Fordyce apresentam-se clinicamente muito parecidos à doença de Heck, neste caso deve-se proceder ao exame histopatológico (**Figura 6**) (Barreto *et al.*, 2014; Ferraro *et al.*, 2011).

2 - Lesões pré-malignas associadas ao vírus HPV

Blitzer *et al* (2014) consideram mais de 20 tipos de HPV como de alto risco por estarem relacionados com a causa de CCP, colo de útero, ânus, vagina e pênis. A prevalência da presença de HPV numa mucosa oral normal ronda os 13.5%, contudo a sua presença única não é de progressão maligna, é necessário outros factores adicionais na sua transformação maligna (**Tabela 4**), como tal, as lesões pré-malignas são importantes para o diagnóstico diferencial devido às suas parecenças. Estas podem ser: a leucoplasia (**Figura 7**), eritroplasia (**Figura 8**), líquen plano (**Figura 9**) e fibrose submucosa (**Figura 10**). O HPV, nomeadamente os subtipos 16 e 18, tem vindo a ser os mais identificados em algumas das lesões pré-malignas e também nos carcinomas (Tommasi., 2015; Santos *et Teixeira.*, 2011; Messadi., 2013; Gorsky *et Epstein.*, 2011).

3 - CCP HPV positivo e HPV negativo

Os cancros relacionados com o HPV positivo e HPV negativo são duas entidades biológica e clinicamente distintas. Sendo o assunto principal desta dissertação o HPV, é importante percebermos as diferenças entre a presença ou não deste vírus no carcinoma oral, pois os perfis dos indivíduos afectados são também diferentes.

Cerca de 20% dos tumores da cabeça e do pescoço são HPV positivos e têm, geralmente, um prognóstico favorável. Por outro lado, 80% são HPV negativos e destes, 65% têm elevado risco de instabilidade cromossómica, mutações do gene TP53, são aneuplóides e têm um mau prognóstico (Santos *et Teixeira.*, 2011).

A língua móvel é sede dos tumores HPV negativos e, os HPV positivos predominam no terço posterior (amígdalas, base da língua e palato mole).

A disseminação linfática dos tumores relacionados com o HPV positivo tende a ser mais rápida, mas por outro lado e ao contrário do que acontece nos CCP, a resistência destes tumores à radioterapia e à quimioterapia parece ser menor devido a maior taxa de apoptose, observando-se uma maior sobrevivência especialmente nos tumores malignos da orofaringe (Santos *et Teixeira.*, 2011; Syrjanen, 2010; Taberna *et al.*, 2017).

Em doentes com CCP medicados com certos medicamentos, como o Nimorazol, as células sofrem modificações por hipóxia, sendo mais facilmente induzidas para apoptose. Estes aspectos melhoram o prognóstico dos doentes que são HPV positivos (Lajer *et Von Buchwald.*, 2010; Lassen *et al.*, 2010).

Entre os dois tipos de carcinomas (HPV positivo ou negativo), verificou-se que os carcinomas relacionados com o HPV atingem idades mais jovens, não fumadores, mas associado a outros comportamentos de risco. Por outro lado, lesões sem associação ao HPV tendem a aparecer em indivíduos de faixas etárias maiores, muitas vezes associadas a outros factores de risco como o tabaco, o álcool e o consumo de marijuana (Martin-Hernan *et al.*, 2013; Field *et Lechner.*, 2015; Taberna *et al.*, 2017).

Por último, os carcinomas HPV positivos estão normalmente associados a maior sobrevida e reagem melhor à terapêutica, pois respondem melhor à quimioterapia e à radiação. Por outro lado, os cancros HPV negativos têm mau prognóstico e estão associados a uma percentagem inferior da sobrevida (**Tabela 5**) (Martin-Hernan *et al.*, 2013; Marur *et al.*, 2010; Taberna *et al.*, 2017).

Gillison e os restantes autores (2015), considera ainda existir uma redução de 28% do risco de morte em indivíduos CCP HPV positivo, comparativamente a indivíduos com patologia oncológica HPV negativa.

4 - Prevalência do HPV 16 e a sua influência

Vários estudos revelam que o tipo de HPV mais comum para os resultados de cancro da cabeça e pescoço é o HPV16, estando presente em mais de 90% dos cancros da orofaringe associados ao HPV (Blitzer *et al.*, 2014; Santos *et Teixeira.*, 2011).

Ndaiye *et al* (2014) reuniram vários estudos que relacionam o CCP e a presença de HPV. O subtipo 16 contribuiu para a maioria dos cancros espinocelulares HPV positivos nas amígdalas, base da língua e palato mole. Desta forma, demonstra não só um papel importante nos carcinomas da orofaringe mas também confirma uma predominância em mais de 50% das restantes regiões anatómicas, sendo que a menor predominância foi verificada no carcinoma labial e da supraglote (**Gráfico 1**).

Embora existam vários tipos de HPV de alto risco, o HPV 16 e 18 são os mais encontrados mas, vários estudos, também identificam outros com potencial maligno mas com menor prevalência nos CCP (Blitzer *et al.*, 2014; Taberna *et al.*, 2017).

III - Discussão

O papel do Médico Dentista e o HPV

1 - Importância do diagnóstico precoce e do exame clínico

Perante uma situação de cancro oral, uma intervenção precoce poderá ser a chave para travar a doença, pois melhor será o prognóstico e maior probabilidade de cura. No entanto, a descoberta numa fase tardia é mais comum. Como anteriormente referido, este tipo de cancro pode desenvolver-se em indivíduos jovens sem factores de risco associados e o médico dentista deve envolver-se mais na detecção precoce destas lesões mesmo que sem fatores de risco associados (Davies *et al.*, 2010; Martin-Hernan., *et al.*, 2013).

O médico dentista em todas as suas consultas e prática clínica, deve sempre verificar a integridade dos tecidos moles e deve estar preparado para detectar lesões suspeitas nos mesmos. Deve realizar ainda exames intra e extra-oral e exames complementares de diagnóstico para despiste de lesões (Saleh *et al.*, 2014; MacCarthy *et al.*, 2011).

Na avaliação da cavidade oral, a inspeção e a palpação são importantes ferramentas na deteção de assimetrias, tumefacções, ulcerações, alterações da cor, lesões esbranquiçadas e lesões avermelhadas ou mistas na cavidade oral. Avaliar o pescoço é também importante pois os carcinomas também se disseminam através do sistema linfático afectando a região cervical e submandibular (Santos *et Teixeira.*, 2011).

Taberna *et al.*, (2017) e Paiva *et al.*, (2010), lembra que os pacientes com CCP relacionados com HPV têm uma idade média mais jovem, a morbilidade associada aos tratamentos atuais (xerostomia, osteoradionecrose, mucosite, disfagia e disgeusia, infeções fúngicas, bacterianas e herpéticas e problemas dentários) pode ter um grande impacto para os indivíduos sob o ponto de vista clínico, psicológico, social e económico. O facto de que esses pacientes apresentaram melhor prognóstico devido à idade jovem, resultou num interesse em desenvolver testes fora da norma científica no sentido de reduzir a toxicidade aguda e tardia derivado dos tratamentos.

Num estudo realizado a profissionais da saúde oral na Universidade de Alberta (Canadá), foi realizado um inquérito no sentido de perceber se existia sensibilidade para a temática do HPV e cancro oral e se estes o aplicavam na sua prática clínica. Neste

estudo, Clark A. K., (2017) obteve resultados baixos e preocupantes quanto à rotina do exame extra-oral pois este é muitas vezes negligenciado pelo médico dentista em detrimento da urgência em tratar a dor do paciente, o tempo reduzido para as consultas e muitas vezes a dificuldade sentida na realização desses exames intra e extra-orais. Considera também ser importante adoptar estratégias que enfatizem a importância dos exames de triagem junto dos profissionais de saúde oral.

2 - Vacinação e prevenção da infeção

A vacina contra o HPV faz parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV) desde Outubro de 2008. (Direção - Geral da Saúde, 2014). A vacinação contra o HPV apenas funciona como prevenção da infeção, por isso, é errado pensar que a vacina, depois da infeção pelo vírus poderá extingui-lo (Woods et al., 2014). A vacina poderá reduzir a incidência de infeções orais contraídas por comportamentos sexuais, contudo, a prevenção primaria deve ser feita em indivíduos que não tenham iniciado a sua actividade sexual. As mulheres devem também fazer exames de rotina (papanicolau), pois a protecção para o HPV só terá resultados mais tarde, necessitando então de ser despistados habitualmente. Os homens devem também realizar exames de rotina junto do seu urologista (Blitzer *et al.*, 2014; Chai *et al.*, 2015; Taberna *et al.*, 2017).

3 - Biópsia e Métodos de deteção

Nas lesões orais é indicada a biópsia (incisional ou excisional), porém podem ser removidas por crioterapia, eletrocirurgia ou mesmo ablação a laser mas, estas últimas apenas devem ser utilizadas em lesões benignas e despistar o potencial maligno. A biópsia, incisional ou excisional, é determinada consoante o tamanho, localização, tratamentos global e multidisciplinar (pré e pós tratamento oncológico). Nos casos de leucoplasias de risco elevado quer pela morfologia, quer histologia são displasias ou carcinomas *in situ* e, por isso, deve realizar-se a excisão da lesão com margens livres e de segurança, monitorizando de 6 em 6 meses. A amostra objeto de biópsia, deve ser colocada num frasco, 20 vezes superior ao seu tamanho e deve ser colocado em formol (Santos *et Teixeira.*, 2011).

Técnicas histopatológicas que incluem a deteção por reacção de polimerização em cadeia (PCR), hibridação *in situ*, *southern blot* e *imunohistoquímica*, detetam o DNA viral

(**Tabela 6**). No que diz respeito à segurança com que se identifica tumores relacionados com o HPV de alto risco, o tema é controverso (Mirghani *et al.*, 2014).

O médico dentista ao enviar a amostra para análise histológica ou citológica, deve mencionar: a história clínica, identificação do paciente, contacto do médico e do paciente, local e caracterização da lesão, bem como diagnóstico hipotético e método utilizado para a obtenção da amostra (Santos *et Teixeira.*, 2011; Taberna *et al.*, 2017).

IV - Conclusão

A presente revisão bibliográfica sugere, de acordo com os diversos autores, que a infecção por HPV e a existência de lesões malignas ou pré-malignas, podem ser acontecimentos independentes ou ambos podem ser agentes iniciadores na transformação maligna de lesões. O HPV tem também a particularidade de conseguir permanecer latente no organismo podendo não ser ele o impulsionador da carcinogénese mas podendo desenvolver lesões benignas a qualquer altura.

O cancro HPV positivo e negativo são um problema de Saúde Pública pois há um aumento do número casos HPV positivos e para além dos casos de cancro oral HPV negativos associados ao tabaco e álcool. Apesar da controvérsia, é do consenso geral da literatura e estudos que há um aumento exponencial da prevalência de HPV nos CCP e que houve de facto uma melhoria da sensibilidade dos testes de detecção de HPV, contudo em casos de CCP HPV negativo verificamos que estes se mantiveram ao longo dos anos ou chegaram até a diminuir, independentemente da melhoria dos testes, concluindo assim, que a melhoria da sensibilidade veio apenas encontrar ainda mais casos de CCP HPV positivos.

Os CCP HPV negativos e positivos são diferentes em diversos aspectos mas, segundo a literatura, os carcinomas orais HPV positivos tem indicação para biópsia e tem melhor prognóstico, respondem melhor à terapêutica (radioterapia) e abrangem faixas etárias mais jovens, possivelmente por comportamentos sexuais desprotegidos, resultando em micro lesões e conseqüente infecção pelo vírus HPV.

O médico dentista deve alertar os seus pacientes para os diferentes factores de risco e para o impacto do álcool, tabaco, hábitos de higiene oral e das relações sexuais desprotegidas que podem vir a ter na sua saúde oral e geral. Deve ainda promover os

hábitos de vida saudáveis, educação para a saúde, o auto-exame e as visitas de rotina ao dentista, por forma a monitorar o aparecimento de lesões e prevenir a proliferação de doenças sexualmente transmissíveis.

A avaliação e o diagnóstico diferencial são de extrema relevância pois a sua negligência pode resultar numa consequência indesejada e neste sentido, ter conhecimentos abrangentes sobre as diferentes patologias e vírus que podem afectar a cavidade oral e saber as ferramentas de que dispomos para a elaboração de um diagnóstico mais correcto, torna-se fundamental no dia-a-dia da consulta do Médico Dentista.

O diagnóstico e atuação precoce por parte do médico dentista é, sem dúvida, o caminho a seguir para prevenir a evolução da patologia oncológica. Cabe ao Médico Dentista saber quais as *guidelines* e quais podem ser as consequências da terapêutica oncológica no caso da suspeita de lesão se confirmar (xerostomia, osteoradionecrose, mucosite, disfagia e disgeusia, infeções fúngicas, bacterianas e herpéticas e problemas dentários).

A vacinação confere esperança na diminuição do número de casos de cancro associados ao HPV, nomeadamente os tipos 16 e 18 mas esta em jovens do sexo masculino ainda é fonte de controvérsia sendo que já existem alguns dados que fundamentam a sua vacinação. Medidas de vacinação no sexo masculino são hoje em dia fomentadas, contudo ainda não se encontra contemplado no PNV, talvez por medidas economicistas devido ao alto valor da vacina e por subvalorizar as relações sexuais entre casais do mesmo sexo. Desta forma parece ser insuficiente a vacinação apenas do sexo feminino e existe conteúdo que alimenta a problemática da vacinação também para os homens.

Por fim, existe ainda muito a fazer no que diz respeito a estudos recentes sobre o tema e portanto é necessário trabalhar para travar a proliferação deste tipo de infeção, tanto pela abordagem clínica e consultas de rotina, tanto através de rastreios e ações de sensibilização para as DST, Cancro Oral e HPV. Essas ações de sensibilização são importantes para pacientes e profissionais da saúde oral pois a falta de sintomatologia das lesões muitas vezes leva à desvalorização por parte dos pacientes, piorando o cenário quer para os médicos (prognóstico), quer para os indivíduos (diagnóstico).

Referências Bibliográficas

Barreto, R. *et al.* (2014). *Relação Papilomavírus (HPV) e Tumor Maligno da Cavidade Bucal*. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 18 (3). pp. 261-270.

Barroso, H. *et al.* (2014). *Microbiologia Médica*. Lidel, 2, pp. 46-56.

Blitzer, G. *et al.* (2014). Review of the clinical and biologic aspects of human papillomavirus-positive squamous cell carcinomas of the head and neck. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 88 (4), pp.761–770.

Chai, R. *et al.* (2015). Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Cancer Medicine*, 4(4), pp. 596-607.

Clarke, A. K., Kobagi, N., et Net Yoon, M. N. (2017). Oral cancer screening practices of Canadian dental hygienists. *International Journal of Dental Hygiene*, 15(1), pp. 1-8.

Davies, A. *et Epstein, J.* (2010). *Oral Complications of Cancer and its Management*. *Oxford University Press*, pp. 1-341.

D'Sousa, G. *et al.* (2014). Oral human papillomavirus (HPV) infection in HPV-positive patients with oropharyngeal cancer and their partners. *Journal of Clinical Oncology*, 32(23), pp. 2408-2415.

Ferraro, C., *et al.* (2011). Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 47(4), pp. 451-459.

Field, N. *et Lechner, M.* (2015). Exploring the implications of HPV infection for head and neck cancer. *Sexually Transmitted Infections*, 91(4), pp. 229-230.

Gillison, M. L. *et al.* (2015). Epidemiology of Human Papillomavirus - Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal Clinical Oncology*, 33(29), pp. 3235-42.

Gorsky, M. *et Epstein, J.* (2011). Oral lichen planus: Malignant transformation and human papilloma virus: A review of potential clinical implications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 111(4), pp. 461-464.

Guittoni, R. *et al.* (2010). The biological properties of E6 and E7 oncoprotein from human papilloma viruses. *Virus Genes*, 40(1), pp.1-13.

Heck, JE. *et al.* (2010). Sexual Behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *International Journal of Epidemiology*, 39(1), pp.168-181.

Hou, J., *et al.* (2015). P53 codon 72 polymorphism, human papillomavirus infection, and their interaction to oral carcinoma susceptibility. *BMC Genetics*, 16 (1), pp. 72.

Jorgensen, J., *et al.* (2015). *Manual of Clinical Microbiology*. 11^a Edition, American Society of Microbiology, 2, pp. 1783-1795.

Kim, L., King, T., *et al.* Agulnik, M. (2010). Head and neck cancer: changing epidemiology and public health implications. *Oncology*, 24(10), pp. 915-919.

Lajer, C. *et al.* Von Buchwald, C. (2010). The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *Apmis*, 118(6-7), pp. 510-9.

Lassen, P. *et al.* (2010). HPV-associated p16-expression and response to hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 94(1), pp. 30-35.

Leto, M. *et al.* (2011). Infecção pelo papilomavírus humano: Etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *Annals Brazilian Dermatology*, 86(2), pp. 306-317.

Lyford-Pike, S. *et al.* (2013). Evidence for a role of the PD-1: PD-L1 pathway in immune resistance of HPV associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Research*, 73(6), pp. 1733-1741.

MacCarthy, D. *et al.* (2011). Oral an neck examination for early detection of oral cancer - a practical guide. *Journal of the Irish Dental Association*, 57(4), pp. 195-199.

Martin-Hernan, F. *et al.* (2013). Oral Cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Medicina Oral Patologia Oral e Cirurgia Bucal*, 18(1), pp. 439-444.

Marur, S. *et al.* (2010). HPV-associated head and neck cancer: A virus-related cancer epidemic. *The Lancet Oncology*. 11(8), pp. 781-789.

McCord, C. *et al.* (2014). Association of human papilloma virus with atypical and malignant oral papillary lesions. *Oral Surg., Med., Path. and Rad.*, 117(6), pp. 722-732.

Medina, M. *et al.* (2010). Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral. *Avances en Odontoestomatología*, 26(2), pp. 71-80.

Mehanna H. *et al.* (2013). Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region, *Head and Neck*, 35(5), pp. 747-755.

Messadi, D. (2013). Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *International Journal of Oral Science*, 5(2), pp. 59-65.

Meurman, J.H. *et al.* Bascones-Martinez, A. (2011). Are oral and dental diseases linked to cancer?. *Oral Diseases*, 17(8), pp. 779-784.

Mirghani, H. *et al.* (2014). Human papilloma vírus testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinical should know. *Oral Oncology*, 50(1), pp. 1-9.

Monteiro, L. *et al.* (2012). Incidence rates and trends of lip, oral and oropharyngeal cancers in portugal. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 42(4), pp. 346-351.

Nagaraj, M. (2013). Verruca Vulgaris of the Tongue. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 12(3), pp. 329-332.

Ndiaye, C. *et al.* (2014). HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology*, 15(12), pp. 1319-1331.

Paiva, M. *et al.* (2010). Complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica. *Arquivos em Odontologia*, 46(1), pp. 46-58.

Percinoto, A. *et al.* (2014). Condyloma acuminata in the tongue and palate of a sexually abused child: a case report. *BMC Research Notes*, 7(1), pp. 467.

Ordem dos Médicos Dentistas. [Em linha] Disponível em <<https://www.omd.pt/noticias/2016/02/contra-cancro-diagnostico>>. [Consultado em 10/12/2016].

Ram, H. *et al.* (2011). Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. J. Maxillofac. *Oral Surgery*, 10(2), pp. 132-137.

Saleh, A. *et al.* (2014). Dentists' Perception of the role they play in early detection of Oral Cancer. *Asian Pacific Journal Cancer Prevision*, 15(1), pp. 229-237.

Santos, L. *et Teixeira, L.* (2011). *Oncologia Oral*. Lisboa, Editora Lidel.

Sinha, P. *et al.* (2012). Human papillomavirus, smoking, and head and neck cancer. *American Journal of Otolaryngology*, 33(1), pp. 130-136.

Syrjanen, S. (2010). The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Annals of Oncology*, 21(7), pp. 243-245.

Taberna, M. *et al.* "Human papillomavirus related oropharyngeal cancer." *Annals of Oncology* (2017), pp.1-40.

Tommasi M. (2015) *Diagnóstico em Patologia Bucal*, 4ª edição, Elsevier - Brasil, pp. 305-349.

Woods, R. *et al.* (2014). Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review. *World Journal of Clinical Cases*, 2(6), pp. 172-93.

Anexos

Tabela 1 - Síntese de tendências na prevalência de HPV no tempo e por região (adaptado de Mehanna et al., 2013)

Table 1. Synthesized human papillomavirus prevalence trends over time and by region.

Group	Overall prevalence (95% CI)	Midyear <2000 (95% CI)	Midyear 2000–2004 (95% CI)	Midyear 2005+ (95% CI)	Midyear NK	p value (midyear trend)	p value (year group trend)
OPC							
All regions	47.7 (42.9, 52.5) S = 102 n = 5396 0.89	40.5 (35.1, 46.1) S = 54 n = 2690 0.82	64.3 (56.7, 71.3) S = 22 n = 2037 0.9	72.2 (52.9, 85.7) S = 4 n = 150 0.8	40.5 (31.1, 50.7) S = 22 n = 519	<.0001	<.0001
N. America	59.9 (54.7, 64.9) S = 43 n = 2550 0.8	50.7 (42.6, 58.7) S = 19 n = 696 0.73	67.6 (61.7, 72.9) S = 17 n = 1678 0.79	69.7 (46.8, 85.7) S = 2 n = 45 0.76	55.6 (41.4, 69.0) S = 5 n = 131	0.0002	0.002
Europe	39.7 (32.8, 47.0) S = 46 n = 2278 0.87	35.3 (28.7, 42.5) S = 27 n = 1704 0.82	59.0 (30.2, 82.7) S = 4 n = 164 0.87	73.1 (39.4, 91.9) S = 2 n = 105 0.87	36.2 (24.3, 50.0) S = 13 n = 305	0.07	0.004
Other, NK, and mixed regions	32.5 (23.9, 42.4) S = 13 n = 568 0.73	32.2 (21.0, 45.9) S = 8 n = 290 0.78	— S = 1 n = 195	— S = 0 n = 0	35.4 (18.5, 56.9) S = 4 n = 83	0.46	—
Non-OPC							
All regions	21.8 (18.9, 25.1) S = 236 n = 13,972 0.93	22.2 (18.4, 26.4) S = 140 n = 2260 0.96	17.2 (11.9, 24.4) S = 37 n = 186 0.88	6.1 (0.7, 39.0) S = 5 n = 2419 0.91	26.3 (19.3, 34.8) S = 54	0.97	0.07
N. America	12.8 (9.7, 16.6) S = 62 n = 3803 0.86	14.1 (10.1, 19.5) S = 38 n = 2212 0.87	9.8 (5.2, 17.5) S = 13 n = 1204 0.85	— S = 2 n = 40	15.1 (7.3, 28.7) S = 9 n = 347	0.03	0.08
Europe	23.7 (19.4, 28.7) S = 90 n = 4625 0.9	23.6 (18.5, 29.5) S = 53 n = 29490 0.9	23.2 (12.7, 38.4) S = 14 n = 539 0.87	11.7 (0.9, 67.0) S = 3 n = 146 0.93	25.9 (16.3, 38.5) S = 20 n = 991	0.27	0.66
Other, NK, and mixed regions	28.8 (22.5, 36.1) S = 84 n = 5364 0.95	28.6 (20.4, 38.5) S = 49 n = 3766 0.96	23.9 (14.5, 36.7) S = 10 n = 517 0.84	— S = 0 n = 0	31.7 (19.8, 46.7) S = 25 n = 1081	0.53	0.55

Tabela 2 - Classificação do HPV segundo o ICTV (adaptado de Jorgensen et al., 2015)

Especies (ICTV)	Genotipos HPV	Risco de cancro	Tipo de infecção epitelial mais comum e manifestações clínicas
HPV 32	32,42	Baixo	Mucosa;
HPV 10	3,10,28,29,77,78, 94, 117	Baixo	Cutâneo > Mucosa;
HPV 61	61, 62, 72, 81, 83, 89, 84,86, 87, 102, 114	Baixo	Mucosa;
HPV 2	2,27,57	Baixo	Verrugas cutâneas; crianças com lesões genitais;
HPV 26	26,52,69, 82	Baixo e Alto	Mucosa;
HPV 53	30,53, 56,66	Baixo e Alto	Mucosa;
HPV 18	18,45, 39 ,59, 68, 70, 85, 97	Alto	Mucosal; o HPV 18 é o segundo tipo mais comum em carcinomas cervicais invasivos, particularmente o AdCa;
HPV 7	7,40,43, 91	Baixo	Mucosal e cutâneo; HPV 7 frequente em indivíduos HPV positivos e com verrugas;
HPV 16	16, 31,33, 35,52, 58, 67	Alto	HPV 16 é o tipo mais comum em cancros invasivos;
HPV 6	6,11, 13, 44, 74	Baixo	Comum nas verrugas genitais benignas; Associado com Papilomatose respiratória recorrente; HPV 6 pode estar associado com o carcinoma verrugoso;
HPV 34	34,73	Probabilidade de alto	Mucosal;
MMPV1	34	Baixo	Mucosal;
HPV 90	16,71,90	Baixo	Mucosal;

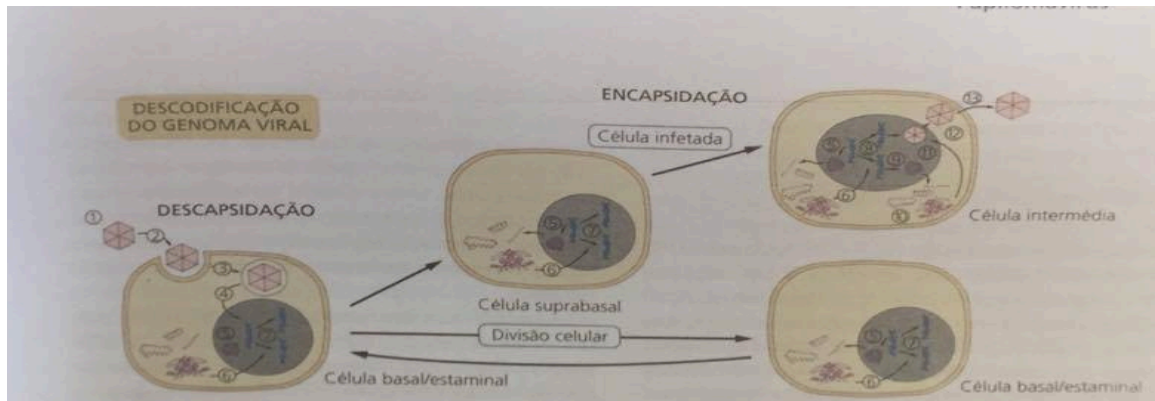


Figura 1 - Descapsidação
(adaptado de Barroso, H. *et al.*, 2014)

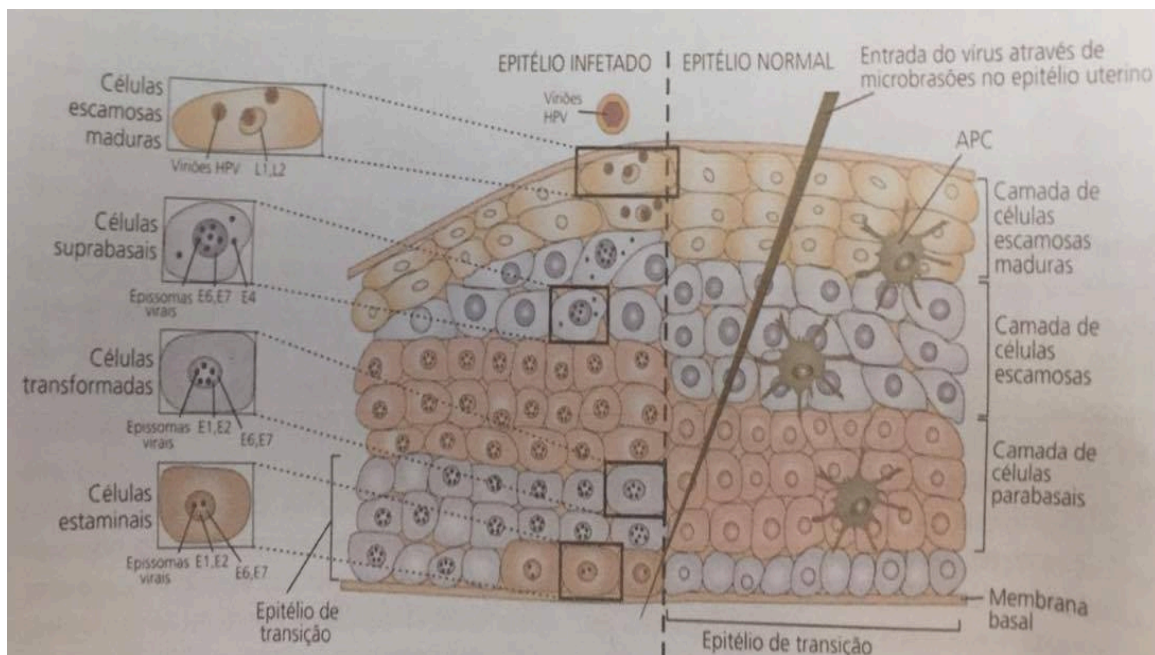


Figura 2 - Epitélio Infetado
(adaptado de Barroso et al., 2014)

Tabela 3 - Tipos de HPV e principais lesões associadas
(adaptado de Leto et al., 2011)

Tipo de HPV	Quadros clínicos associados	Tipo de HPV	Quadros clínicos associados
1	Verruga plantar profunda, verrugas palmares, verrugas vulgares	32	Hiperplasia epitelial focal, papiloma laríngeos
2	Verrugas vulgares	33	NIC, NIV, câncer cervical
3	Verrugas planas	34	Verrugas orogenitais, doença de Bowen cutânea
4	Verrugas vulgares, verrugas plantares endofíticas	35	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
5	EV, CEC em EV	36 – 38	EV
6	Verrugas anogenitais, papilomas laríngeos, tumor de Buschke-Löwenstein, NIC	39	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
7	Verruga do açougueiro	40	Verrugas anogenitais, NIC, NIV, NIP, lesões cutâneas (raro)
8	EV, CEC em EV	41	Verrugas planas, CEC
9	EV	42, 43	Verrugas anogenitais
10	Verrugas planas	44	Verrugas orogenitais
11	Verrugas anogenitais, NIC, papilomas laríngeos	45	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
12	EV	46	Reclassificado como HPV-20b, EV
13	Hiperplasia epitelial focal	47	EV, CEC em EV
14	EV, CEC em EV	48	Verrugas cutâneas (raro), CEC em imunodeprimido
15	EV	49	EV, verrugas planas em imunodeprimido
16	Verrugas anogenitais, NIC, NIV, NIP, carcinoma cervical	50	EV
17	EV, CEC em EV	51	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
18	Verrugas genitais, NIC, carcinoma cervical	52, 53	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
19	EV	54	Verrugas anogenitais, tumor de Buschke-Löwenstein (raro)
20	EV, CEC em EV	55	Verrugas orogenitais, papulose Bowenóide
21 – 25	EV	56	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
26	Lesões cutâneas em imunodeprimidos, raramente lesões genitais	57	Verrugas orogenitais, verrugas cutâneas
27	Verrugas vulgares	58	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical
28	Verrugas planas e vulgares	59	Verrugas orogenitais
29	Verrugas vulgares (raro)	60	Cisto plantar epidermóide
30	Lesões anogenitais, carcinoma laríngeo	61, 62	NIV
31	Verrugas anogenitais, NIC, carcinoma cervical	63	Verrugas cutâneas (raro), verrugas pares
64	Verrugas orogenitais, NIV	84	Lesões mucosas de baixo risco
65	Verrugas planas pigmentadas	85	Lesões mucosas de alto risco
66 – 68	Verrugas anogenitais, NIC, câncer cervical	86	Lesões mucosas de baixo risco
69	NIC	87	Lesões mucosas de baixo risco
70	Verrugas anogenitais	88	Lesões cutâneas
72	Lesões cervicais	89	Lesões mucosas de baixo risco
73	Verrugas anogenitais	90	Lesões mucosas de baixo risco
75 – 77	Lesões cutâneas em imunodeprimidos	91	Lesões mucosas de baixo risco e lesões cutâneas
78	Lesões cutâneas, lesões mucosas (raro)	92	EV, lesões cutâneas pré-malignas, CEC
80	EV, CEC	93	EV, lesões cutâneas pré-malignas, CEC
81	Lesões mucosas de baixo risco	94	Lesões cutâneas, lesões mucosas (raro)
82	Lesões mucosas de alto risco, lesões benignas	95	Lesões cutâneas
83	Lesões mucosas de baixo risco	96	EV, lesões cutâneas pré-malignas, CEC
		107	EV, CEC



Figura 3 - Verruga vulgaris no bordo da língua
(adaptado de Nagaraj 2013)



Figura 4 - Papiloma
(<http://estomatologiaonlinepb.blogspot.pt/2015/06/papiloma-escamoso-verruga-vulgar-e.html>)



Figura 5 - Condiloma Acuminado na língua
(adaptado de Percinoto, 2014)



Figura 6 - Hiperplasia epitelial focal
(adaptado de Leto et al., 2011)

Tabela 4 - HPV de alto risco segundo a sua predominância nos CCP
(adaptado de Blitzer et al., 2014)

Alto risco	16,18, 31, 45
Outros de alto risco	33,35,39,51,52,56,58,59
Probabilidade de alto risco	26,53,66,68,73,82



Figura 7 - Leucoplasia
(adaptado de Medina et al., 2010)

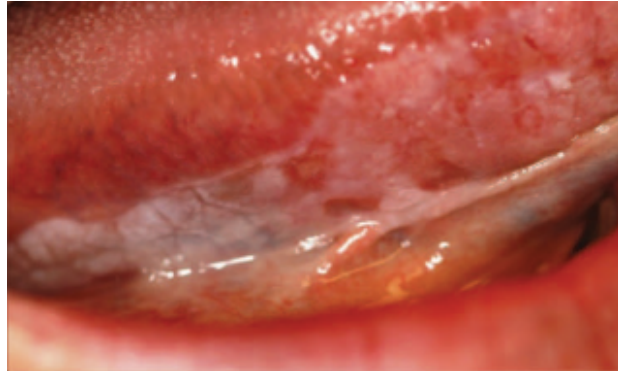


Figura 8 - Eritroplasia
(adaptado de Messadi, 2013)



Figura 9 - Líquen Plano
(adaptado de Santos et Teixeira, 2011)



Figura 10 - Fibrose submucosa oral
(**Website:** <https://www.slideshare.net/gustoribeiro/leses-potencialmente-malignas-da-cavidade-oral>, **consultado em:** 23/05/2017)

)Tabela 5 - Diferenças entre o carcinoma da orofaringe HPV positivo e negativo adaptado de Jorgensen et al., 2015

	HPV - positivos	HPV - negativos
Age	Indivíduos mais jovens (30-50 anos)	Indivíduos mais velhos (50-70 anos)
Risk factor	Sexo oral, beijo, vários parceiros sexuais e historial de DSTs	Longo historial de consumo de tabaco e álcool
Incidência	A aumentar	A diminuir
Localização	Base da lingua, amígdalas e Palato mole	Mucosa oral
Cancerização em campo	Não	Sim
Mutações cromossômicas	Pouco frequente	Frequente
Prognostico	Muito bom, sensibilidade à radioterapia e quimioterapia	Mau
Metastases à distância	Raro	Frequente
Sobreviva a 5 anos	60% - 90%	20% - 70%

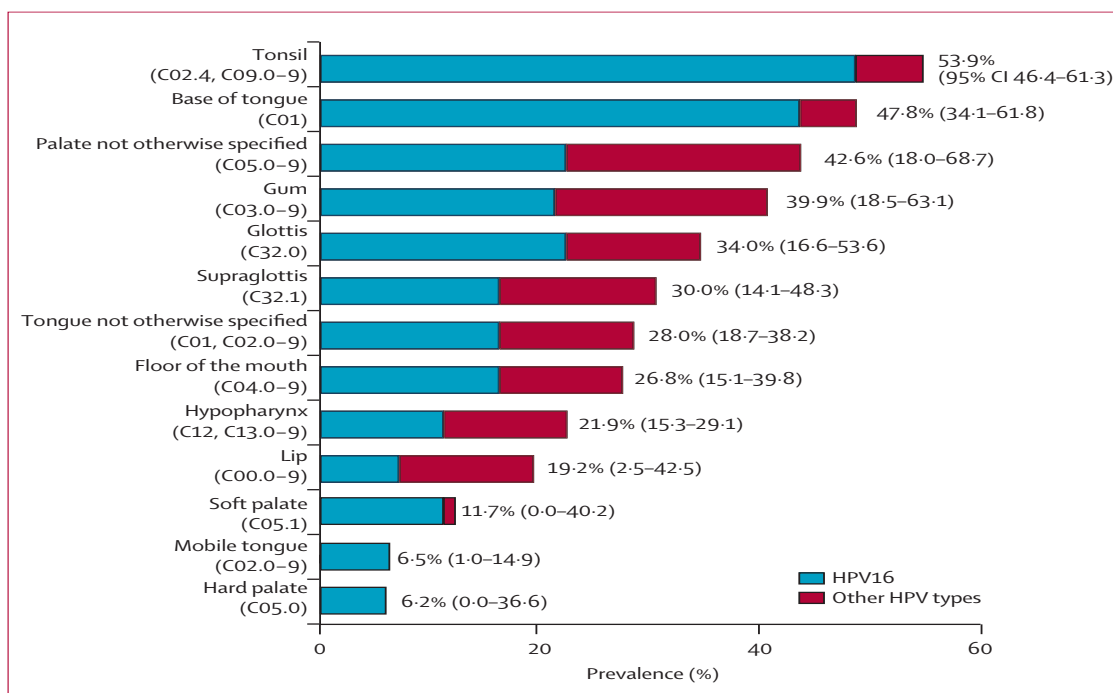


Gráfico 1 - Prevalência de HPV no CCP em diferentes partes anatómicas adaptado de Ndiaye et al, 2014

Tabela 6 - Métodos de teste para o HPV em pacientes oncológicos adaptado de Blitzer et al., 2014

Teste	Comentários
P16 IHC	Prática comum em laboratórios clínicos, alta correlação com resultados, mas pode ser elevado em casos de HPV negativos.
ISH	Altamente específica e pode realizar-se embebendo em parafina simples, mas baixa sensibilidade para tumores com pouco número de cópias - genoma HPV
PCR	Altamente específico e rápido tempo de viragem mas, combinações com o ambiente pode levar a resultados falsos positivos.
RT-PCR	Sensível e específico porque detecta infecção por HPV ativa mas requer, RNA intacto para melhores resultados de tecido fresco e congelado, em contrário ao tecido embebido em parafina.
Serologia	De fácil execução mas sem relação directa com a associação viral nos carcinomas

Abreviaturas: IHC - Imunohistoquímica; ISH - Hibridação *in situ*; PCR - Reacção em cadeia da polimerase; RT-PCR - Transcriptase reversa PCR