

Maria Armanda de Araújo e Silva

**Cancro Oral e vacinação do Vírus Papiloma Humano (HPV)**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020



Maria Armanda de Araújo e Silva

**Cancro Oral e vacinação do Vírus Papiloma Humano (HPV)**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Maria Armanda de Araújo e Silva

**Cancro Oral e vacinação do Vírus Papiloma Humano (HPV)**

Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do

grau de Mestre em Medicina Dentária

---

(Maria Armanda de Araújo e Silva)

## **RESUMO**

**Introdução:** O aumento de casos de cancro orofaríngeo associado ao HPV+, tem promovido interesse na importância da profilaxia na diminuição da incidência da infecção do HPV no cancro oral.

**Material e Métodos:** Foi desenvolvida uma revisão bibliográfica narrativa, utilizando palavras-chaves estabelecidas e critérios de inclusão e exclusão definidos. Setenta e oito referências integram a presente dissertação. Adicionalmente foi realizado um inquérito a alunos finalistas de medicina dentária e Médicos Dentistas, sobre a importância da vacinação contra o HPV no cancro oral.

**Resultados:** A amostra constituída no inquérito de 39 alunos e 99 Médicos Dentistas foram comparados e analisados, evidenciando conhecimento sobre a relação da infecção pelo HPV e o Cancro oral e sua vacinação.

**Conclusão:** A recomendação da vacinação contra o HPV de forma a melhorar a saúde dos pacientes, e o reconhecimento que o aconselhamento sobre vacinação contra o HPV é considerada, de elevada importância para a saúde dos pacientes.

**Palavras-chave:** Cancro Oral, HPV, imunização, vacina

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The increase in cases of oropharyngeal cancer associated with HPV + has promoted interest in the importance of prophylaxis in reducing the incidence of HPV infection in oral cancer.

**Material and Methods:** A narrative bibliographic review was developed, using established keywords and defined inclusion and exclusion criteria. Seventy-eight references are part of this dissertation. In addition, a survey was carried out with finalist students of dental medicine and dentists about the importance of HPV vaccination in oral cancer.

**Results:** The sample constituted in the survey of 39 students and 99 dentists were compared and analyzed, showing knowledge about the relationship between HPV infection and oral cancer and its vaccination.

**Conclusion:** The recommendation of vaccination against HPV in order to improve the health of patients, and the recognition that counseling on vaccination against HPV is considered, of high importance for the health of patients.

**Keywords:** Oral Cancer, HPV, Immunization, vaccine

## DEDICATÓRIA

“I’d rather attempt to do something great and fail than to attempt nothing and succeed.”

Robert H. Suchuller

## **AGRADECIMENTOS**

Neste espaço faço o agradecimento mais sincero a todos aqueles que, diretamente ou indiretamente, contribuíram para a minha evolução pessoal, humana e académica.

Dedico ao meu Pai pelo seu sorriso, a sua força, os seus conselhos, a sua coragem, o seu incentivo para atingir os meus objetivos e sua fé que sempre depositou em mim. Ele é responsável por quem eu sou hoje.

À minha mãe pelo amor e dedicação, a sua experiência guiou os meus passos, pela sua paciência mesmo nos momentos menos bons. Também é responsável por eu ter conseguido chegar a bom porto e ao fim de um ciclo de trabalho árduo.

Às minhas irmãs por tudo o que me ensinaram, colaboração constante e infundável que sempre prestaram. A vossa energia, o carinho, os sorrisos e amor fez com que mantivesse o meu foco em mente. Obrigada por serem minhas irmãs e amigas.

Aos meus dois amigos de Curso de Medicina Dentária, Hélder e Rodolfo, que estiveram sempre presentes, em todos os momentos durante 4 anos muito intensos. A nossa maturidade, a nossa cumplicidade, a nossa liberdade e o nosso carinho fizeram com que o caminho que decidimos trilhar fosse bem mais leve. Eu tenho a certeza que será uma amizade para a vida.

Obrigada a todos os meus professores e especialmente ao meu orientador Carlos Alberto Palmeira de Sousa pelo seu apoio incondicional, sabedoria, disponibilidade e força que sempre mostrou para me apoiar.

Aos professores da Universidade Fernando Pessoa, em particular, ao Professor Lúcio Lara e ao Professor Pedro Trancoso, gostaria de agradecer por me terem orientado no aconselhamento sobre a formulação das questões inseridas no questionário, e ao Professor Paulo Macedo por ter cedido conteúdo fotográfico sobre a temática. Obrigada pela orientação, total apoio, disponibilidade, pelas opiniões e críticas e palavras de incentivo, durante o meu percurso académico.

A todos vocês, ficarei eternamente grata.

## ÍNDICE

RESUMO .....	v
ABSTRACT .....	vi
DEDICATÓRIA.....	vii
AGRADECIMENTOS.....	viii
ÍNDICE DE TABELAS .....	xiv
ABREVIATURAS .....	xv
I. INTRODUÇÃO .....	1
1. Epidemiologia .....	1
2. Vírus do Papiloma Humano (HPV).....	3
i. Classificação do Vírus .....	3
3. HPV, Ciclo Celular e p16.....	4
4. Transmissão do vírus .....	6
5. Prevenção da infecção por HPV.....	7
6. Objetivo do estudo.....	8
II. Materiais e Métodos .....	9
1. Revisão Narrativa .....	9
2. Inquéritos .....	9
3. Tratamento estatístico .....	10
III. RESULTADOS .....	10

IV. DISCUSSÃO .....	13
V. CONCLUSÃO.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	16
ANEXOS.....	25
Figura 1: Carcinoma das células escamosas no ventre lateral da língua, cavidade oral. (Cedido pelo Prof Dr. Paulo Macedo (Macedo, 2020)) .....	25
Tabela 1: Resumo das diferenças entre CCECP HPV (+) e HPV (-) (Adaptado de: Leemans <i>et al.</i> , 2011).....	26
Tabela 2: Diferentes proteínas da região Early e Long do HPV, e respetivas funções (Adaptado de: Ferraro <i>et al.</i> , 2011) .....	27
Figura 2: Mapa genómico do HPV: importante no controlo da replicação e da transcrição viral (Adaptado de: Ferraro <i>et al.</i> , 2011) .....	28
Tabela 3: Classificação da Categoria genótipo do HPV (Adaptado de: Fernández <i>et al.</i> , 2014).....	28
Figura 3: Infecção pelo HPV e integração do HPV ao DNA da célula hospedeira infetada (Adaptado: Ferraro <i>et al.</i> , 2011) .....	29
Figura 4: Regulação da atividade da E2F durante o ciclo celular (Adaptado de: Sousa, 2018).....	29
Tabela 4: Características das três vacinas contra o HPV (Adaptado de: Hastings <i>et al.</i> , 2015).....	30
Tabela 5: Comparação do programa de vacinação, entre Portugal e Estados Unidos (ACIP). Adaptado de (DR, 2019; Hastings <i>et al.</i> , 2015).....	30
Tabela 6a: Alunos - O HPV causa cancro .....	31
Tabela 6b: Alunos - O HPV causa cancro anal .....	31
Tabela 6c: Alunos - O HPV pode causar na cavidade oral .....	31

Tabela 6d: Alunos - Na cavidade oral, as lesões ocorrem principalmente.....	31
Tabela 6e: Alunos - A infeção por HPV tem contribuído para o aumento da incidência de cancro oral .....	32
Tabela 6f: Alunos - Perante uma lesão oral suspeita de infeção por HPV, o que deve ser feito.....	32
Tabela 6g: Alunos - As mães infetadas pelo vírus de HPV podem transmitir o vírus para o feto, durante a gestação, ou para o recém-nascido durante o parto .....	32
Tabela 6h: Alunos - A infeção por HPV na cavidade oral está relacionada com.....	33
Tabela 6i: Alunos - A vacina contra o HPV faz parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV) em Portugal destina-se ao grupo .....	33
Tabela 6j: Alunos - A criança deve ser vacinada .....	33
Tabela 6k: Alunos - A idade recomendada para vacinação contra o HPV é entre.....	33
Tabela 6l: Alunos - A vacina em uso é.....	34
Tabela 6m: Alunos - O consenso nacional sobre vacinas descreve como esquema de imunização, 2 doses da vacina, dos 9-14 anos .....	34
Tabela 6n: Alunos - As vacinas demonstram eficácia na prevenção da reativação e reinfeção pelos genótipos presentes na vacina em mulheres previamente infetadas .....	34
Tabela 6o: Alunos - Os pacientes não abrangidos pelo Plano Nacional de Vacinação podem adquirir a vacina contra o HPV nas farmácias, mediante prescrição médica.....	34
Tabela 6p: Alunos - A vacinação contra o HPV poderá ajudar a diminuir a incidência de cancro oral .....	35
Tabela 7a: Médicos Dentistas - O HPV causa cancro .....	36
Tabela 7b: Médicos Dentistas - O HPV causa cancro anal .....	36
Tabela 7c: Médicos Dentistas - O HPV pode causar na cavidade oral .....	36

Tabela 7d: Médicos Dentistas - Na cavidade oral, as lesões ocorrem principalmente.....	36
Tabela 7e: Médicos Dentistas - A infeção por HPV tem contribuído para o aumento da incidência de cancro oral .....	37
Tabela 7f: Médicos Dentistas - Perante uma lesão oral suspeita de infeção por HPV, o que deve ser feito.....	37
Tabela 7g: Médicos Dentistas - As mães infetadas pelo vírus de HPV podem transmitir o vírus para o feto, durante a gestação, ou para o recém-nascido durante o parto .....	37
Tabela 7h: Médicos Dentistas - A infeção por HPV na cavidade oral está relacionada com .....	37
Tabela 7i: Médicos Dentistas - A vacina contra o HPV faz parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV) em Portugal destina-se ao grupo .....	38
Tabela 7j: Médicos Dentistas - A criança deve ser vacinada .....	38
Tabela 7k: Médicos Dentistas - A idade recomendada para vacinação contra o HPV é entre .....	38
Tabela 7l: Médicos Dentistas - A vacina em uso é.....	38
Tabela 7m: Médicos Dentistas - O consenso nacional sobre vacinas descreve como esquema de imunização, 2 doses da vacina, dos 9-14 anos.....	39
Tabela 7n: Médicos Dentistas - As vacinas demonstram eficácia na prevenção da reativação e reinfeção pelos genótipos presentes na vacina em mulheres previamente infetadas.....	39
Tabela 7o: Médicos Dentistas - Os pacientes não abrangidos pelo Plano Nacional de Vacinação podem adquirir a vacina contra o HPV nas farmácias, mediante prescrição médica.....	39
Tabela 7p: Médicos Dentistas - A vacinação contra o HPV poderá ajudar a diminuir a incidência de cancro oral .....	39
Tabela 8a: Grau de Confiança - Possui os conhecimentos adequados sobre a vacinação contra o HPV .....	40

Tabela 8b: Tabela de Confiança - Sinto-me confortável em conversar com os meus pacientes sobre as vacinas contra o HPV .....	40
Tabela 8c: Tabela de Confiança - Estou confiante em minha capacidade de fornecer aconselhamento sobre imunização contra o HPV com os pacientes .....	40
Tabela 8d: Tabela de Confiança - Atualmente, presto aconselhamento sobre imunização contra o HPV aos pacientes que estão na faixa etária recomendada .....	41
Tabela 8e: Tabela de Confiança - Atualmente, presto aconselhamento sobre imunização contra o HPV a pacientes que têm filhos na faixa etária recomendada.....	41
Tabela 8f: Tabela de Confiança - Acho que o aconselhamento sobre vacinação contra o HPV faz parte do papel do medico dentista .....	41
Tabela 8g: Tabela de Confiança - Acho que recomendar a vacinação contra o HPV melhoraria a saúde dos meus pacientes .....	42
Tabela 8h: Tabela de Confiança - O aconselhamento sobre imunização com HPV é tão importante quanto as instruções de higiene oral para a saúde dos pacientes .....	42

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela A: Respostas corretas às questões da secção A do grupo de alunos e de Médicos Dentistas .....	11
Tabela B: Média do grau de confiança (secção B, questões S1-S8) dos Médicos Dentistas em função dos anos de exercício ( $\leq 7$ e $> 7$ anos) .....	12

## ABREVIATURAS

ACIP:	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
BAX	regulador apoptótico
CCE	carcinoma de células escamosas
CCECP:	carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço;
CCEO:	carcinomas de células escamosas da orofaringe
CCP:	cancro da cabeça e pescoço
CDC:	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CDK 4/6	cinases dependentes de ciclina 4/6
CDKIs	proteína inibidora de cinase dependente de ciclina
DGS	Direção Geral de Saúde
DNA	ácido desoxirribonucleico
DR:	Diário da República
DST:	doenças sexualmente transmissíveis
E1-E7:	genes de região precoce
E2F	fator de transição
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
HPV:	vírus papiloma humano
HPV +:	vírus papiloma humano positivo

HPV-:	vírus papiloma humano negativo
HPV6	vírus papiloma humano tipo 6
HPV11	vírus papiloma humano tipo 11
HPV16	vírus papiloma humano tipo 16
HPV18	vírus papiloma humano tipo 18
HPV31	vírus papiloma humano tipo 31
HPV33	vírus papiloma humano tipo 33
HPV45	vírus papiloma humano tipo 45
HPV52	vírus papiloma humano tipo 52
HPV58	vírus papiloma humano tipo 58
IARC	<i>Internacional Agency for Research against Câncer</i>
ICTV	<i>International Committee on the Taxonomy of Viruses</i>
IHQ	imunohistoquímica
KUKI:	<i>Karolinska Institute, Karolinska University</i>
L1-L2:	genes da região tardia
LCR:	região longa de controle
N:	metástases
NCCN:	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHAMES:	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMD:	Ordem dos Médicos Dentistas
p16:	proteína 16

p16INK4a	proteína supressora de tumor
p21	proteína 21
p27	proteína 27
p53	proteína 53
p53 mutada:	proteína de tumor mutada
p53 Wild-type:	proteína de tumor Wild-type
PNV	plano nacional de vacinação
pRb:	proteína do retinoblastoma
Rb	retinoblastoma
RNA	ácido ribonucleico
T:	tumor
vs	versus
WHO:	<i>World Health Organization</i>

## I. INTRODUÇÃO

O cancro da cabeça e pescoço (CCP) descreve um grupo heterogéneo de tumores malignos e de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, o cancro oral é definido pelo conjunto de tumores malignos que afetam qualquer localização da cavidade oral, dos lábios à garganta (incluindo amígdalas e faringe) (OMD, 2020). Desenvolvem-se, maioritariamente, a partir da mucosa, sendo estes classificados em Carcinomas de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço (CCECP), e representam o sexto tumor mais frequente a nível mundial, constituindo um desafio urgente a nível dos cuidados de saúde (Elrefaey *et al.*, 2014).

No início da década de 80 foi estabelecida pela primeira vez uma relação entre a infeção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) e o desenvolvimento de cancro, por Harald zur Hausen, a quem iria a ser atribuído, o Prémio Nobel da Medicina, pela descoberta de que o carcinoma do colo do útero é induzido pela infeção por HPV. Essa descoberta deu origem ao desenvolvimento da vacinação contra o HPV (Zur Hausen, 2009; Blitzer *et al.*, 2014).

A noção de que o HPV causa carcinoma da cabeça e pescoço, surgiu após ser observado através de microscópio eletrónico, os efeitos citopáticos do HPV (coilocitose) em lesões orais. Mais tarde, a *hibridização in situ* veio confirmar a presença de DNA do HPV em lesões potencialmente malignas e lesões malignas, denotando uma forte associação causal do HPV e carcinogénese (Gillepsi *et al.*, 2009).

A primeira vacina contra o HPV foi introduzida no mercado em 2006 (WHO, 2011; WHO, 2017). Em 2017, a vacina de rotina contra o HPV, passou a fazer parte do Plano de Vacinação de 71 países incluindo Portugal, pelo menos para o sexo feminino (WHO, 2017).

### 1. Epidemiologia

De acordo com dados provenientes da *Internacional Agency for Research against Câncer* (IARC) e do *Global Câncer Statistics de 2018*, surgiram cerca de 706 mil novos casos de Cancro Oral a nível mundial (incluindo 354.864 cancros da cavidade oral; 177.422 na laringe e 92.887 na orofaringe) e 323.160 mortes por este tipo de cancro (Bray *et al.*, 2018; IARC, 2018).

Em 2016, o registo oncológico nacional assinala uma taxa de incidência de 15,2% na população portuguesa relativamente ao cancro oral e laringe (RORENO, 2016).

O CCECP é a neoplasia mais comum da cavidade oral e representa mais de 90% dos tumores malignos dessa região (Krisanaprakornkit e Iamaroon, 2012; Vargas-Ferreira *et al.*, 2012).

Relativamente à associação entre HPV e cancro oral, a IARC, em 1995 reconheceu os HPV de alto risco 16 e 18 como carcinogéneos. Nos tumores cervicais o papel do HPV é bem conhecido, no entanto, os HPV de alto risco estão também associados aos CCECP e a tumores ano-genitais (Woods *et al.*, 2014).

Em 2005, foi realizado um estudo epidemiológico onde foram identificados 5046 casos de carcinoma de células escamosas (CCE), onde foram incluídos tumores da cavidade oral, laringe e orofaringe. A prevalência global estimada de HPV nestes casos foi de 26%. A prevalência geral de HPV foi consideravelmente maior nos casos da orofaringe (35,6%) do que nos casos da laringe (24%) e da cavidade oral (23,5%). O HPV16 foi o subtipo mais frequentemente detetado, em 30,9% dos casos de CCE da orofaringe, 16,60% dos casos da laringe e 16,0% dos casos da cavidade oral. O HPV18 foi o segundo subtipo mais associado (Kreimer *et al.*, 2005).

Relativamente aos Carcinomas de Células Escamosas da Orofaringe (CCEO), nas últimas décadas, tem-se vindo a observar um aumento da incidência, dos quais fazem parte os tumores das amígdalas e da base da língua, com uma incidência estimada em 13.510 e 12.770 casos, respetivamente (Siegel *et al.*, 2012; Dalianis, 2014; Gillison *et al.*, 2015) (Figura 1 em Anexos).

O aumento da incidência de CCEO tornou-se particularmente evidente em doentes sem antecedentes de tabagismo ou abuso de álcool, sugerindo a existência de outro possível agente etiológico. Este aumento foi mostrado, ser o caso em vários países como Dinamarca, Países Baixos, Reino Unido e Suécia (Tribius e Hoffman, 2013).

Os tumores HPV+ são reconhecidos, por alguns estudos, como entidade biológica e clínica distinta dos tumores HPV-, estando associados a um melhor prognóstico (Boscolo-Rizzo *et al.*, 2013; Bixofis *et al.*, 2014; Rosenthal *et al.*, 2016).

Diversos ensaios clínicos indicam que pacientes com HPV+ para CCEO apresentam uma melhor resposta terapêutica e uma melhor sobrevivência geral e livre de doença, devido em parte ao aumento da sensibilidade do tumor à quimioterapia e radioterapia (Fakhry *et al.*, 2008; Ziemann *et al.*, 2015). Estes tumores possuem, também, potencial para prevenção através da

vacinação, podendo esta constituir uma abordagem chave no futuro (Simon, 2013). Na tabela 1 (Tabela 1 em Anexos) apresentam-se as características destes dois tipos de tumores, HPV+ vs HPV-.

Um protocolo baseado em evidências clínicas, recomenda o teste de deteção do HPV, mais especificamente para os tumores CCECP, utilizando a imunohistoquímica (IHQ) para avaliar a expressão p16, seguido de deteção molecular em casos considerados p16 positivos (Robinson *et al.*, 2012; NCCN, 2014).

## **2. Vírus do Papiloma Humano (HPV)**

### **i. Classificação do Vírus**

O HPV é classificado como membro pertencente à família dos *Papillomaviridae*, oficialmente reconhecida pela *International Committee on the Taxonomy of Viruses* (ICTV) (De Villiers *et al.*, 2004). O HPV é um vírus pequeno de DNA, não envolvido por cápsula, de simetria icosaédrica, com capacidade para infetar células epiteliais escamosas da camada basal. É um vírus cujo genoma é constituído por uma dupla cadeia de DNA circular, com cerca de 8.000 pares de bases, ligada a histonas e rodeado por uma cápside proteica composta por 72 capsómeros. A cápside é formada por duas proteínas estruturais: a proteína de capsídeo maior (L1) e a proteína de capsídeo menor (L2). O genoma do HPV possui cerca de oito genes que podem ser divididos em três componentes funcionais: região E (*Early*) que corresponde a 45% do genoma viral, região L (*Late*) que corresponde a 40% do DNA viral e a região longa reguladora LCR (*Long Control Region*). A região E (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) é essencial para a replicação e transcrição vírica; a região L (L1 e L2) codifica proteínas estruturais, com capacidade para se auto-agregarem, de modo a formar a cápside do vírus e a LCR é fundamental para regular a replicação e transcrição do vírus, englobando locais de ligação para DNA e ácido ribonucleico (RNA), fatores que inibem ou estimulam a expressão viral dos genes e polimerases (Prabhu e Wilson; Woods *et al.*, 2014) (Tabela 2 em Anexos; Figura 2 em Anexos).

Atualmente, estão identificados mais de 220 genótipos diferentes do vírus do papiloma humano, que são classificados de acordo com a capacidade de induzir alterações a nível celular ou com a capacidade para promoverem malignização no tipo de células que infetam, podendo assim,

ser separados em vírus cutâneos (género beta, afetam a pele) e mucosos (género alfa, afetam a mucosa do trato ano-genital e a mucosa da orofaringe) (Muhr *et al.*, 2018; KUKI, 2020 ).

De acordo com o seu potencial oncogénico, os vírus mucosos podem ser classificados como alto risco ou baixo risco, sendo os de alto risco encontrados, maioritariamente, em lesões pré-malignas ou carcinomas (Santos e Teixeira, 2011; Gorsky e Epstein, 2011; Syrjanen, 2011; Messadi, 2013) (Tabela 3 em Anexos).

Os HPV de alto risco, HPV16 e HPV18, estão associados a 70% dos cancros cervicais. O HPV16 está associado a cerca de 85 a 95% em cancros HPV+ da orofaringe (Theelen *et al.*, 2009).

### **3. HPV, Ciclo Celular e p16**

O HPV é um dos agentes carcinogénicos mais poderosos. Evidências sugerem que a transmissão do HPV é iniciada quando uma partícula viral infeta o epitélio, como por exemplo, por microtraumatismos da mucosa através da prática de sexo oral, por autoinoculação e durante o parto (Dalianis, 2014; D'Souza *et al.*, 2016).

Posteriormente, o vírus percorre a camada basal das células epiteliais, ocorrendo a replicação no núcleo das células infetadas, e maturação na camada basal. Independentemente de o vírus ser altamente transmissível, a sua infeção pode acontecer sob 3 formas: latente, não ocorre transmissão pois as cópias de DNA do HPV são insuficientes; subclínica, no caso de a infeção estar ativa, mas sem sinais clínicos visíveis e clínica, no caso de presença de lesões benignas ou malignas (Feller *et al.*, 2009). No entanto, não se sabe exatamente o porquê de o HPV infetar numa primeira instância as camadas basais de células epiteliais e, não as células epiteliais de outras camadas. Presume-se que esteja relacionado com os recetores de superfície específicos para estas células basais. O vírus entra na célula, através do processo de endocitose, quando se liga ao recetor de membrana basal mediada por sulfato de heparina. Desse modo, à medida que as células basais se dividem, o gene E2 intervêm na distribuição de algumas copias de DNA de HPV para as células filhas, permanecendo algumas copias nas células progenitoras (Blitzer *et al.*, 2014) (Figura 3 em Anexos).

O ciclo celular é regulado negativamente quando o gene p16INK4a codifica a proteína p16, agindo como inibidor das CDK 4/6 e, dessa forma, bloqueia a fosforilação da pRb. A pRb, no

que lhe concerne, desempenha efeitos anti-proliferativos através do controle da transição entre as fases G1 e S do ciclo celular. O pRb, na sua forma ativa, hipofosforilada, está ligada ao fator de transcrição E2F, bloqueia a sua ação e mantém a célula na fase G1. Quando a pRb é fosforilada torna-se inativa e liberta E2F, induzindo a progressão do ciclo celular para a fase S (Ferraz *et al.*, 2012; Pannone *et al.*, 2012; Oguejiofor *et al.*, 2013) (Figura 4 em Anexos).

O processo de carcinogénese tem como ponto de partida dois genes virais, respetivamente, E6 e E7. Os genes E6 e E7 são responsáveis pela produção das oncoproteínas E6 e E7 que conferem ao vírus potencial oncogénico através da inibição de duas proteínas oncosupressoras: a p53 e a pRb (proteína do retinoblastoma). O p53 tem como função normal suspender as células na fase G1 do ciclo celular ou provocar a apoptose para que ocorra a reparação do DNA do hospedeiro. O desenvolvimento tumoral é favorecido quando a oncoproteína viral E6 se liga à p53, permitindo a sua degradação, estimulando instabilidade a nível cromossómico, imortalização e proliferação anormal das células modificadas. Além disto, a oncoproteína E6 impede que ocorra a apoptose ao degradar a proteína BAX em queratinócitos humanos (Ferraz *et al.*, 2012; Pannone *et al.*, 2012).

A proteína E7 liga-se e inativa a pRb, estimulando a entrada da célula na fase S, promovendo a continuação do ciclo celular, proliferação e transformação maligna. A oncoproteína E7 detém a capacidade de se ligar e inativar a p21 e p27, que atuam como proteínas inibidoras de cinase dependente de ciclina (CDKIs) ou seja inibidoras do ciclo celular, colaborando para a desregulação do ciclo celular em diferentes pontos de controlo (Ferraz *et al.*, 2012; Pannone *et al.*, 2012; Oguejiofor *et al.*, 2013). Essa inativação funcional da pRb faz com que ocorra uma resposta compensatória, com sobre-expressão - proteína oncosupressora importante na regulação do ciclo celular – atrasando a progressão celular da fase G1-S. A sobre-expressão da p16 compõe outra diferença entre os tumores HPV+ e HPV- (Lajer e Buchwald, 2010).

O gene E5 através da repressão do Complexo de Histocompatibilidade Major, contribui como potencial maligno. A oncoproteína E5, no HPV16, estimula a sinalização da via do EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), que regula a transcrição de genes, proliferação celular, apoptose, angiogénese, invasão tumoral e metastização (Langer, 2012).

A sobre-exposição da proteína p16 aparenta ser um marcador da integração do HPV no DNA nuclear do hospedeiro e a coloração por IHQ para p16 é usada como fator de prognóstico de presença de HPV nos CCEO (El-Naggar e Westra, 2012). O mecanismo de ação através do qual

o vírus induz CCEO ainda não é totalmente esclarecido, no entanto, parece haver semelhanças com o mecanismo de carcinogénese dos tumores cervicais (Adams *et al.*, 2014).

A biologia de CCEO relacionado com o HPV é singular, com a degradação da p53, inativação da via Rb e a regulação positiva do p16. Através de IHQ, a identificação de níveis elevados da proteína p16, proporciona-lhe reconhecimento como biomarcador que melhor se conhece, para detetar atividade transcricional do HPV (Chandarana *et al.*, 2013).

A p16 tem um papel significativo não só como biomarcador para o status do HPV, com 46%-98% dos CCEO-HPV+, com resultado positivo para a sua sobre-expressão (Wang *et al.*, 2013), mas representa também um indicador importante de bom prognóstico (Lewis *et al.*, 2010; Park *et al.*, 2013; Stephen *et al.*, 2013).

#### **4. Transmissão do vírus**

A infeção por HPV é considerada uma das doenças de transmissão sexual, com maior prevalência em todo o mundo, que na maioria das vezes é assintomática e de regressão espontânea (Smith e Angarone, 2015).

Estima-se que, cerca de 75% a 80% da população sexualmente ativa será infetada, durante a sua vida. Aproximadamente, metade dos novos casos surgem nos três primeiros anos de atividade sexual e as infeções persistentes podem progredir para lesões cancerosas (Van der Burg e Palefsky, 2009; Pannato *et al.*, 2012).

Fatores como o início precoce da atividade sexual, elevado número de parceiros sexuais e a prática de sexo oral não protegido são incluídos nos fatores de risco para a infeção pelo HPV na cavidade oral e na mucosa orofaríngea (D'Souza *et al.*, 2016; Petito *et al.*, 2017; Schnelle *et al.*, 2017).

O sexo masculino é evidenciado como vetor de primeira linha para a transmissão de vários tipos de HPV para o sexo feminino (Palefsky, 2010; Zimet e Rosenthal, 2010; Hillman *et al.*, 2011).

Em 2017, o *Centers for Disease control and prevention*, estimava que quase 80 milhões de americanos estariam infetados com algum tipo de HPV e que cerca de 14 milhões, incluindo adolescentes, seriam infetados a cada ano (CDC, 2019).

## 5. Prevenção da infecção por HPV

Após a descoberta de que as proteínas L1 têm capacidade de se organizar em partículas de estrutura icosaédrica, análogas ao capsídeo viral sem DNA do vírus, o desenvolvimento de vacinas profiláticas foi impulsionado, através de melhor compreensão e conhecimento da imunogénese do HPV (Szentirmay *et al.*, 2005).

Os programas de vacinação detêm um alto impacto na população sendo necessário que os profissionais de saúde tenham um papel vital e ativo ao manter confiança pública na vacinação, para que exista uma garantia de proteção ao longo da vida (DGS, 2012).

Atualmente, existem 3 vacinas profiláticas contra o HPV, aprovadas pela *Food and Drugs Administration* (FDA), direcionadas contra os tipos de HPV de alto risco, disponíveis e comercializadas em vários países do mundo, para prevenção de doenças relacionadas com o HPV: a vacina Quadrivalente (HPV6, HPV11, HPV16, HPV18) foi licenciada em 2006, a vacina Bivalente (HPV16 e HPV 18) em 2007 e a vacina Nonavalente (HPV6, HPV11, HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 e HPV58) em 2014 (Tabela 4 em Anexos).

A *Advisory Committee on Immunization Practices and the College* (ACIPC) recomenda a vacinação de rotina contra o HPV nos rapazes e raparigas entre os 10-12 anos, com 2 doses, para homens que tenham práticas sexuais com outros homens, indivíduos imunodeprimidos e mulheres e homens até aos 26 anos, com 3 doses (Eckert e Moscicki, 2017; FDA, 2017) (Tabela 5 em Anexos).

Segundo o *Centers for Disease Control & Prevention*, a eficácia da vacinação contra a doença cervical foi avaliada em dois ensaios clínicos. No primeiro ensaio, protocolo 015, a eficácia da vacinação foi de 100% na prevenção de HPV16 ou HPV18 relativamente às neoplasias intraepiteliais cervicais e adenocarcinomas *in situ*, em 12.157 mulheres, entre os 16 e 26 anos. No segundo, protocolo 013, a eficácia da vacinação foi de 100% na prevenção de neoplasias cervicais (grau 1, 2 e 3), adenocarcinomas *in situ* ou tumores cervicais, em 5.442 mulheres, entre os 16 e 23 anos (Markowitz *et al.*, 2016).

Corroborando esta ideia, em 2013, um estudo clínico randomizado conduzido pela IARC, com a vacina bivalente, usada na prevenção de carcinoma cervical, permitiu observar uma redução nas infeções orais de HPV16 e 18 em 93,3% (Herrero *et al.*, 2013).

Três das vacinas utilizadas na prevenção de tumores cervicais HPV+ englobam dois serótipos de HPV mais frequentemente observados nos tumores orais, o HPV16 e o HPV18. Por esta razão, alguns autores sugerem que a vacinação, em ambos os sexos, poderá vir a reduzir o número de casos de tumores da cabeça e pescoço, particularmente, os da orofaringe (Dayyani *et al.*, 2010).

Mais recentemente, em 2018, foi realizado um estudo transversal na *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHAMES) relativo aos anos entre 2011 a 2014, onde se verificou que a prevalência de infeções orais por HPV16/ 18/ 6/ 11 foi significativamente reduzida nos indivíduos vacinados versus não vacinados (Chaturvedi *et al.*, 2018).

A FDA fortaleceu a indicação da vacina Gardasil-9 ser incluída na prevenção de tumores da orofaringe e outros tipos de cancro da cabeça e pescoço, causados pelo HPV tipo 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (Nelson, 2020).

O Estado Português, em conjunto com a Direção Geral de Saúde, promulgou a integração no Programa Nacional de Vacinação da vacina contra o HPV também para os rapazes, a partir de outubro de 2020 (DR, 2019).

Dada a crescente evidencia da relação entre a infeção pelo HPV e o cancro oral, e o impacto que a vacinação tem na prevalência desta infeção, o papel do Médico Dentista assume um papel fundamental na prevenção desta infeção e, em última análise, da incidência de cancro oral HPV+

## **6. Objetivo do estudo**

O estudo apresentado nesta dissertação de mestrado, teve como principais objetivos:

- avaliar o “estado de arte” sobre a relação da infeção do HPV e Cancro oral, através de uma revisão narrativa da literatura.
- avaliar, numa amostra de alunos finalistas de medicina dentária e de Médicos Dentistas, o grau de conhecimento sobre a infeção pelo HPV e sua relação com o cancro oral, e sobre a vacina contra o HPV.
- avaliar, numa amostra de Médicos Dentistas, a sensibilidade para o aconselhamento da vacina contra o HPV.

## II. Materiais e Métodos

### 1. Revisão Narrativa

A revisão narrativa da Literatura foi conduzida através dos motores de busca online *Pubmed*, *Medline*, *Google Scholar*, *Google* e no Repositório da Universidade Fernando Pessoa.

A consulta das bases de dados online decorreu no período compreendido entre outubro de 2019 e abril de 2020, recorrendo às palavras-chave HPV, cancro oral e Imunização, em combinações entre si e individualmente, sem especificações no intervalo de tempo.

Os critérios de inclusão incluíram a maior analogia com a temática do trabalho, a data de publicação mais recente, a importância da vacinação contra o HPV, o impacto a nível mundial da infeção do HPV no cancro oral e artigos de língua inglesa.

Utilizando as palavras-chave, foram lidos 275 títulos e resumos, e destes, foram escolhidos 127 artigos referentes ao HPV e cancro da cabeça e pescoço (CCP). 47 artigos acabaram por ser excluídos *a posteriori* por não terem cumprido com os pré-requisitos fixados.

### 2. Inquéritos

O modelo de inquérito, incluído neste estudo contém questões relacionadas com o processo de infeção pelo HPV e sua relação com o cancro oral (secção A), e questões relativas ao grau de confiança dos inquiridos no aconselhamento da vacina contra o HPV (secção B) (Inquérito 1 em Anexo). A criação do inquérito teve como base, a partir de um estudo realizado a higienistas (Cotter *et al.*, 2019). Este inquérito foi criado e formatado através da aplicação *Google Forms*, com critérios de inclusão: alunos do 5º ano de Mestrado Integrado de Medicina Dentária da UFP e Médicos Dentistas que estejam a exercer funções em Portugal. Como critérios de exclusão: alunos de outros anos letivos do curso de Mestrado Integrado de Medicina Dentária da UFP, alunos de outros cursos da UFP ou de outras instituições de ensino superior e Médicos Dentistas a exercer fora de Portugal.

Relativamente à abordagem aos participantes: aos alunos, foi solicitado ao Gabinete de Comunicação e Imagem da UFP, a divulgação e participação no inquérito, através da plataforma da UFP. Em relação aos Médicos Dentistas foram utilizados os contactos disponíveis no Facebook e *LinkedIn*, bem como da rede de contactos de outros profissionais. A

cada participante foi enviado um *link* de acesso ao questionário para possível participação no estudo, através do preenchimento do referido inquérito. Após o seu preenchimento, foi reenviado automaticamente e de forma anónima para a caixa de correio do investigador.

Local da realização do estudo: O local utilizado para a realização deste projeto foi a Universidade Fernando Pessoa no âmbito da UC de Apoio à Investigação e elaboração da referida dissertação de mestrado.

Cada participante, após ter tido conhecimento do âmbito e dos objetivos propostos pelo estudo, relativamente a este tema da maior importância para os Médicos Dentistas, deu o seu Assentimento Informado antes de poder iniciar o preenchimento do respetivo inquérito.

Neste estudo os dados solicitados e recolhidos não são de carácter pessoal, sendo garantida a sua total confidencialidade. Os dados recolhidos foram analisados e tratados no âmbito da UC de Apoio à Investigação e elaboração da referida dissertação de Mestrado. Após a elaboração e conclusão da dissertação de mestrado todos os resultados serão destruídos.

### **3. Tratamento estatístico**

Para a análise estatística dos resultados obtidos nos inquéritos foi usado o programa SPSS (IBM SPSS Statistics v26).

Inicialmente foi feita uma análise descritiva de todas as variáveis (questões do inquérito). Para a comparação do número de respostas corretas entre o grupo de alunos e o grupo de Médicos Dentistas, foi usado o teste de Qui-Quadrado e teste exato de Fisher; para avaliar o grau de confiança entre Médicos Dentistas em função dos anos de exercício, foi usado o teste T para comparação de médias entre amostras independentes. Foi considerado diferenças estatisticamente significativas um valor de  $p < 0,05$ .

## **III. RESULTADOS**

A amostra deste inquérito é constituída por 39 alunos (28,3%) e 99 Médicos Dentistas (71,7%).

Na secção A do inquérito constavam 16 questões de avaliação do grau de conhecimento sobre a relação da infeção pelo HPV e Cancro oral e sobre a vacinação contra este vírus.

As respostas obtidas para cada uma destas questões, para os alunos e para os Médicos Dentistas, são apresentadas em Anexo como Tabela 6 e Tabela 7, respetivamente.

Em relação aos alunos, 35 alunos eram de nacionalidade portuguesa (89,7%), 2 italiana (5,1%) e 2 espanhola (5,1%).

Relativamente aos Médicos Dentistas, dos inquiridos 96 eram de nacionalidade portuguesa (97,0%), 2 italiana (2,0%) e 1 francesa (1,0%). Os anos de exercício variou entre 1 e 35, com uma mediana de 7 anos.

Quando se comparou o número de respostas corretas da secção A, entre o grupo de alunos e Médicos Dentistas, apenas se registaram diferenças significativas ou sugestivamente significativas entre os dois grupos nas seguintes questões: na Q6 sobre o que fazer perante uma lesão oral suspeita os Médicos Dentistas apresentaram uma maior frequência de respostas corretas (73,7% vs 53,8%); na Q7 sobre a transmissão do vírus ao feto, em que os alunos revelaram maior frequência de respostas corretas (76,9% vs 58,6%); na Q14 sobre a eficácia da vacina em mulheres previamente infetadas em que os alunos apresentaram frequência superior de respostas corretas (71,8% vs 51,5%); e Q15 quanto à possibilidade de aquisição da vacina fora do PNV, em que os MD apresentaram maior frequência de respostas corretas (84,8% vs 64,1%) (Tabela A).

**Tabela A:** Respostas corretas às questões da secção A do grupo de alunos e de Médicos Dentistas

	Estudantes		Médicos Dentistas		p
	N	%	n	%	
O HPV causa cancro	35	89,7	96	97,0	0,099
O HPV causa cancro anal	25	64,1	66	66,7	0,843
O HPV pode causar cancro na cavidade oral	33	84,6	83	83,8	1,000
Na cavidade oral, as lesões ocorrem principalmente	23	59,0	68	68,7	0,321
A infeção por HPV tem contribuído para o aumento da incidência de cancro oral	34	87,2	84	84,8	0,796
Perante uma lesão oral suspeita de infeção por HPV, deve ser feito	21	53,8	73	73,7	<b>0,028</b>
As mães infetadas pelo vírus de HPV podem transmitir o vírus para o feto, durante a gestação, ou para o recém-nascido durante o parto	30	76,9	58	58,6	<b>0,050</b>
A infeção por HPV na cavidade oral está relacionada com	37	94,9	95	96,0	1,000
A vacina contra o HPV faz parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV) em Portugal destina-se ao grupo de	26	66,7	63	63,6	0,844
A criança deve ser vacinada no	12	30,8	21	21,2	0,270

A idade recomendada para vacinação contra o HPV é	25	64,1	62	62,6	1,000
A vacina em uso é a	9	23,1	21	21,2	0,821
O consenso nacional sobre vacinas descreve como esquema de imunização, 2 doses da vacina, dos 9-14 anos	25	64,1	54	54,5	0,344
As vacinas demonstram eficácia na prevenção da reativação e reinfeção pelos genótipos presentes na vacina em mulheres previamente infetadas	28	71,8	51	51,5	<b>0,036</b>
Os pacientes não abrangidos pelo Plano Nacional de Vacinação podem adquirir a vacina contra o HPV nas farmácias, mediante prescrição médica	25	64,1	84	84,8	<b>0,010</b>
A vacinação contra o HPV poderá ajudar a diminuir a incidência de cancro oral	36	92,3	87	87,9	0,556

As 8 questões (S1 a S8) constantes da secção B pretendiam avaliar o grau de confiança dos Médicos Dentistas relativamente ao aconselhamento da vacina contra o HPV. As respostas obtidas são apresentadas em Anexo (Tabela 8 em Anexo).

Para se analisar o grau de confiança entre os MD incluídos no estudo, dividiu-se este grupo em função do valor mediano dos anos de exercício: com menos de 7 anos e mais de 7 anos. Observou-se que os Médicos Dentistas com idade de exercício até 7 anos, apresentavam um nível de confiança médio maior em comparação aos Médicos Dentistas com mais de 7 anos de exercício, relativamente às seguintes questões: sobre a recomendação da vacinação contra o HPV de forma a melhorar a saúde dos seus pacientes, 4,14 vs 3,54 (S7) e o reconhecimento que o aconselhamento sobre imunização com HPV será tão importante quanto as instruções de higiene oral para a saúde dos pacientes, 3,96 vs 3,35 (S8). Na questão sobre o aconselhamento da vacinação contra o HPV fazer parte do papel do Médico Dentista (S6), de novo este grupo de médicos dentistas revelou maior grau médio de confiança, embora as diferenças não sejam estatisticamente significativas (Tabela B).

**Tabela B:** Média do grau de confiança (secção B, questões S1-S8) dos Médicos Dentistas em função dos anos de exercício ( $\leq 7$  e  $> 7$  anos)

	Anos de exercício	n	Média	p
S1	até 7 anos	51	2,98	0,370
	>7 anos	48	3,15	
S2	até 7 anos	51	3,06	0,772
	>7 anos	48	3,13	

S3	até 7 anos	51	2,86	0,255
	>7 anos	48	3,10	
S4	até 7 anos	51	2,06	0,718
	>7 anos	48	1,98	
S5	até 7 anos	51	2,14	0,611
	>7 anos	48	2,02	
S6	até 7 anos	51	3,71	0,086
	>7 anos	48	3,29	
S7	até 7 anos	51	4,14	<b>0,007</b>
	>7 anos	48	3,54	
S8	até 7 anos	51	3,96	<b>0,005</b>
	>7 anos	48	3,35	

#### IV. DISCUSSÃO

A revisão da literatura realizada sugere que o HPV, particularmente o genótipo 16, é um agente etiológico para os CCEO HPV+. Quando comparados aos induzidos pelo álcool e tabaco, eles distinguem-se a nível epidemiológico, molecular, prognóstico e características clínicas. Os doentes com CCEO HPV+ são caracterizados como sendo homem, caucasiano, com idade jovem inferior aos 60 anos, não fumador e sem hábitos alcoólicos acentuados, com a localização preferencialmente do tumor nas amígdalas e/ou língua, com nível alto de TNM e boa resposta terapêutica e uma melhor sobrevivência geral e livre de doença (Leemans *et al.*, 2011). No entanto, contrariamente ao modelo no cancro do colo uterino, o mecanismo de carcinogénese ainda não é bem conhecido e compreendido, sendo fundamental mais estudos para o desenvolvimento de modalidades de tratamento e de prevenção (Woods *et al.*, 2014).

Vários trabalhos descrevem que há diminuição da incidência de infeção por HPV nas lesões orais nos individuais vacinados (Herrero *et al.*, 2013). Até porque as três vacinas englobam os serótipos mais frequentemente encontrados nos tumores orais, o HPV16 e o HPV18. Por este motivo, alguns autores sugerem que a vacinação, no sexo feminino e sexo masculino, poderá vir a diminuir, particularmente, o número de casos de tumores da orofaringe (Dayyani *et al.*, 2010).

Esta ideia da vacinação como forma de prevenir o CCEO, não está ainda bem estabelecida. Apesar de alguns estudos sugerirem esta relação (Dayyani *et al.*, 2010, Beachler *et al.*, 2015) e a FDA recomendar a vacinação com a vacina Gardasil-9, na prevenção de tumores da orofaringe e outros tipos de cancro da cabeça e pescoço (Nelson, 2020), não foram encontrados estudos científicos que de forma clara estabeleçam esta relação, tal como é aceite para o cancro do colo do uterino.

No Inquérito na Secção A, relativamente ao grupo de alunos versus Médicos Dentistas, a maioria das respostas são consistentes indicando uma tendência de conhecimento sobre a Importância da Vacinação contra o HPV e aconselhamento de vacinação. Contudo, quanto à localização mais frequente para o aparecimento de casos de tumores HPV+ ser na orofaringe, apresentam resultados de 59%-68,7%, e perante uma lesão oral suspeita de infeção por HPV, os inquiridos referem que deve ser efetuado uma biópsia em apenas 53,8%-73,3% das respostas, respetivamente. Apesar dos inquiridos considerarem que as vacinas contra o HPV são uma ferramenta segura e eficaz para diminuir infeções por HPV, apenas 64,1%-62,6% sabiam a idade apropriada para o início da vacina, somente 30,8%-21,2% sabiam que a vacina deve ser administrada no mês do décimo aniversário e apenas 23,1%-21,2% conhecia qual a vacina em uso, respetivamente.

Relativamente à Secção B, a maioria dos Médicos Dentistas revelam tendência para o fato de acharem que, a vacinação contra o HPV melhoraria a saúde dos pacientes, que o aconselhamento sobre vacinação do HPV é tao importante quanto as instruções de higiene oral para a saúde dos pacientes e que o aconselhamento sobre vacinação contra o HPV faz parte do papel do médico dentista.

Tal como foi descrito e verificado, no grupo de higienistas, que fizeram parte de um estudo realizado nos Estados Unidos (Cotter *et al.*, 2019), a importância da formação sobre a relação entre a infeção pelo HPV e Cancro oral e sua vacinação seria fundamental no sentido de melhorar o conhecimento e confiança no desempenho de diagnóstico e aconselhamento dos pacientes.

Perante algumas evidências científicas de que a vacina contra o HPV é eficaz no sexo feminino e sexo masculino na proteção contra vários tipos de doenças causadas pelo HPV, é importante que os Médicos Dentistas se encontrem informados para poderem proporcionar

aconselhamento sobre a vacinação contra o HPV, tanto a pacientes que têm filhos na faixa etária recomendada, como aos próprios pacientes que estão na faixa etária recomendada.

O papel do Médico Dentista é de extrema importância não só pelo diagnóstico precoce do cancro oral e orofaringe, na identificação de fatores de risco, condições pré-malignas orais mais comuns, tratamento, como também no aconselhamento e esclarecimento da doença e respetiva vacinação, ainda numa fase inicial. Um diagnóstico tardio poderá ter complicações severas na vida dos doentes.

## **V. CONCLUSÃO**

Podemos concluir que:

O sexo masculino é evidenciado como vetor de primeira linha para a transmissão de vários tipos de HPV para o sexo feminino.

O aumento da incidência de carcinomas das células escamosas da orofaringe HPV+ está correlacionado com fatores de risco, relativamente a comportamentos sexuais.

A vacinação do sexo masculino é fundamental para diminuir a transmissão de vírus, travar a circulação dos tipos de HPV incluídos nas vacinas assim como de lesões e cancros causados por estes.

A vacina em uso em Portugal, Gardasil9, proporciona proteção direta contra 9 tipos de HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) o que constitui um enorme avanço científico, por conter 5 novos tipos oncogénicos, para além dos originais.

A vacinação deverá ser ponderada como método profilático e de prevenção nas infeções causadas pelo vírus do HPV.

Os Médicos Dentistas assumem um papel primordial na prática clínica bem como, no aconselhamento sobre a importância da vacinação contra o HPV no Cancro oral.

## BIBLIOGRAFIA

### A

Adams, A. K., *et al.* (2014). Human papillomavirus induced transformation in cervical and head and neck cancers, *Journal of Cancers*, 6(3), pp. 1793–1820.

### B

Baseman, J. G., e Koutsky, L. A. (2005). The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*, 32, pp. 16-24.

Beachler, D. C., *et al.* (2016). Multisite HPV16/18 vaccine efficacy against cervical, anal, and oral HPV infection. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(1), p. djv302.

Bixofis, R. B., *et al.* (2014). Significance of p16 positive expression in oropharyngeal cancers. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention*, 15(23), pp. 10289-10292.

Blitzer, G. C., *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.

Boscolo-Rizzo P., *et al.* (2013). New insights into human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma, *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 33(2), pp. 77–87.

Bray, F. *et al.* (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), pp. 394–424.

### C

CDC (2019). About HPV. *Center for Disease Control and Prevention*. [Em linha] Disponível em: [https://www.cdc.gov/hpv/parents/about-hpv.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fhpv%2Fparents%2Fwhatis-hpv.html](https://www.cdc.gov/hpv/parents/about-hpv.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fhpv%2Fparents%2Fwhatis-hpv.html). Acedido em: 20/03/2020.

Chandarana, S. P., *et al.* (2013). The Prevalence and predictive role of p16 and epidermal growth factor receptor in surgically treated oropharyngeal and oral cavity cancer, *Journal of the Sciences and specialties of Head and Neck*, 35(8), pp. 1083-1090.

Chaturvedi, A. K., *et al.* (2018). Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *Journal Clinic Oncology*, 36(3), pp. 262-267.

Cotter, J. C., *et al.* (2020). Impact of HPV Immunization Training on Dental Hygiene Students' Attitudes and Confidence Regarding HPV Preventive Education. *Journal of Dental Education*, 84(1), pp. 88-93.

## **D**

Dalianis, T. (2014). Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers or prediction of response to therapy, *International Journal of Oncology*, 44(6), pp. 1799–1805.

Dayyani, F., *et al.* (2010). Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC), *Journal of Head and Neck Oncology*, 2(15), pp. 1–11.

De Villiers, E. M., *et al.* (2004). Minireview: Heterogeneity of the human papillomavirus group, *Virology*, 324(1), pp. 17-27.

DGS (2012). *Comissão técnica da Vacinação. Vacinação contra infeções por Vírus do Papiloma Humano (HPV)*, Direção Geral de Saúde.

DR (2019). *Despacho n.º 12434/2019*. Diário da República, 2.<sup>a</sup> série.

D'Souza, G., *et al.* (2016). Sex Differences in Risk Factors and Natural History of Oral Human Papillomavirus Infection, *The Journal of Infectious Diseases*, 213(12), pp.1893–1896.

## **E**

Eckert, L. O. N., e Moscicki, A. B. (2017). Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstetrics and Gynecology*, 129(6), pp. E173-E178.

El-Naggar, A. K. e Westra, W. H. (2012). p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency. *Journal of Head and Neck*, 34(4), pp. 459–461.

Elrefaey, S., *et al.* (2014). HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice, *Acta Otorhinolaryngologica Italica: Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia E Chirurgia Cervico-Facciale*, 34(5), pp. 299–309.

## F

Fakhry, C., *et al.* (2008). Improved survival of patients with human papillomavirus positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial, *Journal of the National Cancer Institute*, 100(4), pp. 261–69.

FDA (2017). Gardasil 9. *Food and Drug Administration*. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>. Acedido em 02/06/2020.

Feller, L., *et al.* (2009). Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV. *Infectious Agents and Cancer*, 4(1), p. 16.

Fernández, A., *et al.* (2014). Human Papilloma Virus and oral cancer: Narrative review of the literature. *Journal of Oral Research*, 3(3), pp. 190-197.

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

Ferraz, L. D. C., *et al.* (2012). Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. *Journal of Health Sciences*, 30, pp. 107-111.

## G

Gaertner, L. M. K. (2016). *Prävalenz und klinischer Verlauf von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen von 1993 bis 2009 im Spiegel veränderter Therapie-Algorithmen*. Tese de Dissertação, Universidade de Leipzig.

Gillepsi, M. B., *et al.* (2009). Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer: What You Need to know in 2009. *Current Treatment Options in Oncology*, 10(1), pp. 296-307.

Gillison, M. L., *et al.* (2015). Epidemiology of human papillomavirus–positive head and neck squamous cell carcinoma, *Journal of Clinical Oncology*, 33(29), pp. 3235–3242.

Gorsky, M. e 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.

## H

Hastings, D. L., *et al.* (2015). Mycoplasma pneumoniae Outbreak in a Long-Term Care Facility - Nebraska, 2014. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 64(11), pp. 296–9.

Herrero, R., *et al.* (2013). Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica, *PLoS One*, 8(7), pp. 1-7.

Hillman, J. R., *et al.* (2012). Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus (Type6/11/16/18) Vaccine in Males 16 to 26 Years Old, *Jornal Clinical and Vaccine Immunology*, 19(2), pp. 261-267.

## I

IARC (2018). Lip, oral cavity. Source: Globocan 2018. *International Agency for the Research of Cancer*. Disponível em: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiLnZSk77rqAhUjzYUKHQaCCZIQFjAAegQIBRAB&url=https%3A%2F%2Fgco.iarc.fr%2Ftoday%2Fdata%2Ffactsheets%2Fcancers%2F1-Lip-oral-cavity-factsheet.pdf&usg=AOvVaw1Vx1WSfWvD7DEYdwfv\\_9zO](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiLnZSk77rqAhUjzYUKHQaCCZIQFjAAegQIBRAB&url=https%3A%2F%2Fgco.iarc.fr%2Ftoday%2Fdata%2Ffactsheets%2Fcancers%2F1-Lip-oral-cavity-factsheet.pdf&usg=AOvVaw1Vx1WSfWvD7DEYdwfv_9zO). Acedido em 28/06/2020.

## K

Kreimer, A. R., *et al.* (2005). Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14(February), pp. 467–475.

Krisanaprakornkit, S., e Iamaroon, A. (2012). Epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma. *International Scholarly Research Network ISRN Oncology*, 2012.

KUKI (2020). Karolinska International human papillomavirus (HPV) reference center. *Karolinska Institute, Karolinska University*. [Em Linha] Disponível em: [https://www.hpvcenter.se/human\\_reference\\_clones/](https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/). Acedido em: 09/02/2020.

## L

Lajer, C. B. e Buchwald, V. (2010). The role of human papillomavirus in head and neck cancer, *Journal Compilation APMIS*, 118(1), pp. 510–519.

Langer, C. J. (2012). Exploring biomarkers in head and neck cancer, *American Cancer Society*, 118(1), pp. 3882–3892.

Leemans, C. R., *et al.* (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nature Reviews Cancer*, 11(1), pp. 9-22.

Lewis, J. S., *et al.* (2010). p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *The American Journal of Surgical Pathology*, 34(8), pp.1088-1096.

## M

Macedo, P. (2020). Carcinoma das células escamosas no ventre lateral da língua, cavidade oral. (Imagem). *Universidade Fernando Pessoa*.

Markowitz, L. E., *et al.* (2016). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 56(March), pp. 1-23

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

Muhr, L. S. A., *et al.* (2018). Towards quality and order in human papillomavirus research, *Virology*, 519(1), pp. 74-6.

## N

NCCN (2016). NCCN Guidelines Version 1.2016 Head and Neck Cancers. *National Comprehensive Cancer Network* Disponível em: <https://oralcancerfoundation.org/wp-content/uploads/2016/09/head-and-neck.pdf>. Acedido em: 06/02/2020.

Nelson, R. (2020). Gardasil-9 Approved for Prevention of Head and Neck Cancers. *Medscape*. [Em Linha] Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/932369>. Acedido em: 16/05/2020.

## O

Oguejiofor, K. K., *et al.* (2013). The prognostic significance of the biomarker p16 in oropharyngeal squamous cell carcinoma, *Clinical Oncology*, 25(11), pp. 630–6388.

OMD (2020). Cancro oral. Ordem dos *Médicos Dentistas*. Disponível em: <https://www.omd.pt/publico/cancro-oral/>. Acedido em 02/07/2020.

## P

Palefsky, J. M. (2010). Human Papillomavirus – Related Disease in Men: Not just a Women`s Issue, *Journal of Adolescent Health*, 46(4), pp. 383-391.

Pannato, D., *et al.* (2012). Sexual behavior and risk factors for the acquisition of human papillomavirus infections in young people in Italy, *BMC Public Health*, 12(1). p. 623.

Pannone, G., *et al.* (2012). Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization. *Journal of Infectious Agents and Cancer*, 7(1), p. 4.

Park, K., *et al.* (2013). p16 immunohistochemistry alone is a better prognosticator in tonsil cancer than human papillomavirus in situ hybridization with or without p16 immunohistochemistr, *Acta Otolaryngologica*, 133(3), pp. 297-304.

Petito, G., *et al.* (2017). Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil, *Brazilian, Journal of Otorhinolaryngology*, 83(1), pp. 38-44.

Prabhu, S. R. e Wilson, D. F. (2013). Human papillomavirus and oral - disease emerging evidence: a review, *Australian Dental Journal*, 58(1), pp. 2–10.

## R

Robinson, M., *et al.* (2012). HPV specific testing: a requirement for oropharyngeal squamous cell carcinoma patients, *Journal of Head and Neck Pathology*, 6(1), pp. 83-90.

RORENO (2016). *Registo Oncológico Nacional 2010*. Porto, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil – EPE.

Rosenthal, D. I., *et al.* (2016). Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL9815 Phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *Journal of Clinical Oncology*, 34(12), pp. 1300–1308.

## S

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

Schnelle, C., *et al.* (2017). Past sexual behaviors and risks of oropharyngeal squamous cell carcinoma: A case-case comparison, *Intitute Journal of Câncer*, 140(5), pp. 1027–1034.

Siegel, R., *et al.* (2012). Cancers Statistics, 2012. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 62(1), pp. 10-29.

Simon, S. (2013). HPV Vaccine Shown to Protect Against Oral Form of Infection. *American Cancer Society*. Disponível em: <https://www.cancer.org/latest-news/hpv-vaccine-shown-to-protect-against-oral-form-of-infection.html>. Acedido em: 11/05/2020.

Smith, L. e Angarone, M. P. (2015). Sexually transmitted infections, *The Urologic Clinics North America*. 42(4), pp. 507-518.

Sousa, P. M. V. (2018). *O impacto da infeção por HPV no cancro oral*. Tese de Mestrado, Universidade Fernando Pessoa,

Stephen, J. K., *et al.* (2013). Significance of p16 in Sitespecific HPV Positive and HPV Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Cancer Clinical Oncology*, 2(1), pp. 51-61.

Syrjanen, S., *et al.* (2011). Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders:a systematic review, *Oral Diseases*, 17(1), pp. 58-72.

Szentirmay, Z., *et al.* (2005). Human papillomavirus in head and neck câncer: molecular biology and clinicopathological correlations. *Cancer and Metastasis Reviews*, 24(1), pp. 19-34.

## T

Theelen, W., *et al.* (2009). A new multiparameter assay to assess HPV 16/18, viral load and physical status together with gain of telomerase genes in HPV- related cancers, *International Journal of Cancer*, 126(4), pp. 959-975.

Tribius, S. e Hoffmann, M. (2013). Human papilloma virus infection in head and neck cancer. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(11), pp. 184–90.

## V

Van der Burg, S. H. e Palefsky, J. M. (2009). Human Immunodeficiency vírus and human papiloma vírus – why HPV – induced lesions do not spontaneously resolve and why therapeutic vaccination can be successful, *Journal of Translational Medicine*, 7(1), p. 108.

Vargas-Ferreira, F., *et al.* (2012). Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: a brief approach. *Brazilian Dental Journal*, 23(5), pp. 586-590.

## W

Wang, H., *et al.* (2013). P16INK4A as a surrogate biomarker for human papilloma virus associated oropharyngeal carcinoma: consideration of some aspects. *Cancer Science*, 104(12), pp. 1553-1559.

WHO (2011). The Immunological Basis for Immunization Series. Module 19: Human papillomavirus infection. Immunization, *Vaccines and Biologicals*, World Health Organization. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44604/9789241501590\\_eng.pdf;jsessionid=43E336D14D8A40B4C0BFB1B167218320?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44604/9789241501590_eng.pdf;jsessionid=43E336D14D8A40B4C0BFB1B167218320?sequence=1). Acedido em: 01/05/2020.

WHO (2017). Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. *World Health Organization*. 19(92), pp. 241-268. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf?sequence=1>. Acedido em: 01/05/2020.

Woods, R. S. R., *et al.* (2014). Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review. *World Journal Clinical Cases*, 2(6), pp. 172-193.

**Z**

Ziemann, F., *et al.* (2015). Increased sensitivity of HPV-positive head and neck cancer cell lines to x-irradiation±Cisplatin due to decreased expression of E6 and E7 oncoproteins and enhanced apoptosis. *American Journal of Cancer Research*, 5(3), p. 1017.

Zimet, G. D. e Rossenthal, S. L. (2010). HPV vaccine and males: Issues and challenges, *Journal of Gynecologic Oncology*, 117(2), pp. 26-31.

Zur Hausen, H. (2009). Papillomaviruses in the Causation of Human Cancers – A Brief Historical Account, *Virology*, 384(2), pp. 260-265.

**ANEXOS**



**Figura 1:** Carcinoma das células escamosas no ventre lateral da língua, cavidade oral.  
(Cedido pelo Prof Dr. Paulo Macedo (Macedo, 2020))

**Tabela 1:** Resumo das diferenças entre CCECP HPV (+) e HPV (-) (Adaptado de: Leemans *et al.*, 2011)

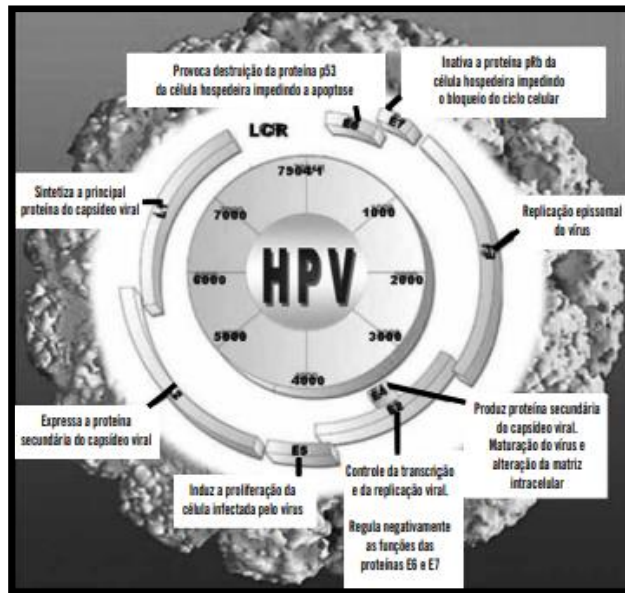
	<b>HPV +</b>	<b>HPV -</b>
<b>Incidência</b>	A aumentar	A diminuir
<b>Idade</b>	Indivíduos jovens (com menos de 60 anos)	Indivíduos velhos (com mais de 60 anos)
<b>Género (♀ ♂)</b>	3:1	3:1
<b>Fatores de risco</b>	Comportamentos sexuais Imunossupressão	Longa história de consumo de álcool e/ou tabaco
<b>Localização mais frequente</b>	Base da língua Amígdalas palatinas	Qualquer localização
<b>Malignização de campo</b>	Não	Sim
<b>Biomarcadores</b>	p16 ↑ pRb ↓ p53 <i>Wild-type</i>	p16 ↓ pRb ↑ p53 mutada
<b>Estádio diagnóstico</b>	ao T3-4; N2-3	Variável
<b>Prognóstico</b>	Muito bom: sensibilidade aumentada à radioterapia e quimioterapia	Mau
<b>Metástases/2º tumor primário</b>	Raro	Frequente
<b>Sobrevivência</b>	Melhor	Pior

CCECP: carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; HPV + vírus papiloma humano positivo; HPV -: vírus papiloma humano negativo; p16: proteína 16; pRb: proteína do retinoblastoma; p53 *Wild-type*: proteína de tumor *Wild-type*; p53 mutada: proteína de tumor mutada; T: tumor; N: metástases

**Tabela 2:** Diferentes proteínas da região Early e Long do HPV, e respetivas funções (Adaptado de: Ferraro *et al.*, 2011)

E1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Codifica proteínas para a manutenção do genoma viral</li> <li>- Importante na indução da replicação viral</li> </ul>
E2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Juntamente com a E1, induz a replicação viral</li> <li>- Tem efeitos positivos e negativos na transcrição viral</li> <li>- Importante na prevenção da transformação oncogénica em células contendo o DNA viral</li> </ul>
E4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pouca informação a respeito desta proteína</li> <li>- Associada a colapso da rede de citoqueratina celular, provavelmente auxiliando na saída do vírus da célula. É o que promove o característico aspeto de coilocitose nas células infetadas pelo HPV.</li> <li>- Possível papel na regulação da estabilidade do RNAm.</li> <li>- Não parece ser necessária para a transformação oncogénica.</li> </ul>
E5	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De maneira independente, pode causar transformação maligna, provavelmente associada à modificação das vias de fatores de crescimento. Parece ativar os recetores para o fator de crescimento da epiderme, resultando em estímulo do crescimento celular.</li> <li>- Em associação à proteína E7, pode promover a malignização das linhagens celulares afetadas. Pode inibir a expressão do gene supressor de tumor p21.</li> </ul>
E6 e E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O potencial oncogénico dos tipos de HPV de alto risco está relacionado às proteínas E6 e E7.</li> <li>- Inibem a função de proteínas supressoras de tumor, como p53 e Rb.</li> <li>- Promovem uma regulação negativa de genes, limitando a resposta imune do hospedeiro à infeção.</li> </ul>
L1 e L2	<p>Codifica proteínas do capsídeo vírico, necessárias para a produção de um novo vírus.</p>

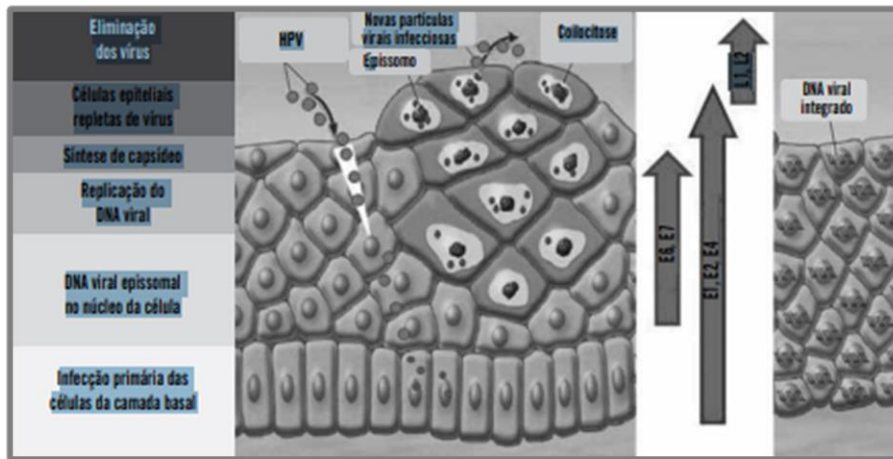
HPV: vírus papiloma humano; LCR: região longa de controle; E1-E7: genes de região precoce; L1-L2: genes da região tardia.



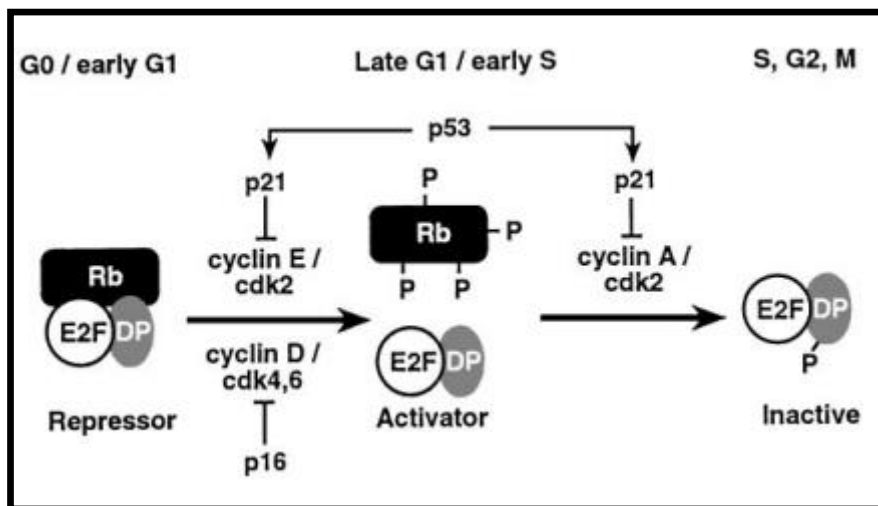
**Figura 2:** Mapa genómico do HPV: importante no controlo da replicação e da transcrição viral (Adaptado de: Ferraro *et al.*, 2011)

**Tabela 3:** Classificação da Categoria genótipo do HPV (Adaptado de: Fernández *et al.*, 2014).

Risco Oncológico	Genótipo de HPV
Alto	HPV16 e HPV18
Intermédio	HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52 e HPV58
Baixo	HPV6, HPV11, HPV42, HPV43 e HPV44



**Figura 3:** Infeção pelo HPV e integração do HPV ao DNA da célula hospedeira infetada (Adaptado: Ferraro *et al.*, 2011)



**Figura 4:** Regulação da atividade da E2F durante o ciclo celular (Adaptado de: Sousa, 2018)

**Tabela 4:** Características das três vacinas contra o HPV (Adaptado de: Hastings *et al.*, 2015)

Características	Bivalente (2vHPV)	Quadrivalente (4vHPV)	9-valente (9vHPV)
<b>Marca</b>	<b>Cervarix</b>	<b>Gardasil</b>	<b>Gardasil 9</b>
<b>VLPs</b>	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
<b>Fabricante</b>	GlaxoSmithKline	Merck na Co., Inc.	Merck na Co., Inc.
<b>Fabrico</b>	Linha celular do inseto <i>Trichoplusia ni</i> infetada com L1 que codifica o baculovírus recombinante	Expressão do L1 em leveduras de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Expressão do L1 em leveduras de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>Volume por dose</b>	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL
<b>Administração</b>	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular

**Tabela 5:** Comparação do programa de vacinação, entre Portugal e Estados Unidos (ACIP). Adaptado de (DR, 2019; Hastings *et al.*, 2015)

	<b>Portugal</b>	<b>Estados Unidos (ACIP)</b>
<b>Raparigas</b>	10-13anos Até aos 25 anos	11-12 anos (mínimo 9 anos) Até 26 anos
<b>Rapazes</b>	10 anos	Todos ate 11-12 anos (mínimo 9 anos) Até aos 21 anos Gays, Bissexuais até aos 26 anos Imunodeprimidos até aos 26 anos

ACIP: *Advisory Committee on Immunization Practices*

**Tabela 6a:** Alunos - O HPV causa cancro

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	35	89,7
	Não	4	10,3
	Total	39	100,0

**Tabela 6b:** Alunos - O HPV causa cancro anal

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	25	64,1
	Não	8	20,5
	Não sei	6	15,4
	Total	39	100,0

**Tabela 6c:** Alunos - O HPV pode causar na cavidade oral

		Frequência	Percentagem
Válido	Leucoplasia	33	84,6
	Fibroma	6	15,4
	Total	39	100,0

**Tabela 6d:** Alunos - Na cavidade oral, as lesões ocorrem principalmente

		Frequência	Percentagem
Válido	Lábio	3	7,7
	Pavimento da boca	13	33,3
	Orofaringe	23	59,0
	Total	39	100,0

**Tabela 6e:** Alunos - A infecção por HPV tem contribuído para o aumento da incidência de cancro oral

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	34	87,2
	Não	2	5,1
	Não sei	3	7,7
	Total	39	100,0

**Tabela 6f:** Alunos - Perante uma lesão oral suspeita de infecção por HPV, o que deve ser feito

		Frequência	Percentagem
Válido	Vigiar	4	10,3
	Biópsia	21	53,8
	Citologia	14	35,9
	Exfoliativa		
	Total	39	100,0

**Tabela 6g:** Alunos - As mães infetadas pelo vírus de HPV podem transmitir o vírus para o feto, durante a gestação, ou para o recém-nascido durante o parto

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	30	76,9
	Não	5	12,8
	Não sei	4	10,3
	Total	39	100,0

**Tabela 6h:** Alunos - A infeção por HPV na cavidade oral está relacionada com

		Frequência	Percentagem
Válido	Comportamentos sexuais	37	94,9
	Hábitos tabágicos e alcoólicos	2	5,1
	Total	39	100,0

**Tabela 6i:** Alunos - A vacina contra o HPV faz parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV) em Portugal destina-se ao grupo

		Frequência	Percentagem
Válido	Raparigas	26	66,7
	Raparigas e rapazes	10	25,6
	Não sei	3	7,7
	Total	39	100,0

**Tabela 6j:** Alunos - A criança deve ser vacinada

		Frequência	Percentagem
Válido	Quando a criança atinge a maior de idade	2	5,1
	No mês do seu décimo aniversário	12	30,8
	Antes de iniciar atividade sexual	20	51,3
	Não sei	5	12,8
	Total	39	100,0

**Tabela 6k:** Alunos - A idade recomendada para vacinação contra o HPV é entre

		Frequência	Percentagem
Válido	10-13 anos	25	64,1
	12-15 anos	6	15,4
	15-18 anos	4	10,3
	Não sei	4	10,3
	Total	39	100,0

**Tabela 6l:** Alunos - A vacina em uso é

		Frequência	Percentagem
Válido	Bivalente	9	23,1
	Tetraivalente	12	30,8
	Nonavalente	9	23,1
	Não sei	9	23,1
	Total	39	100,0

**Tabela 6m:** Alunos - O consenso nacional sobre vacinas descreve como esquema de imunização, 2 doses da vacina, dos 9-14 anos

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	25	64,1
	Não	5	12,8
	Não sei	9	23,1
	Total	39	100,0

**Tabela 6n:** Alunos - As vacinas demonstram eficácia na prevenção da reativação e reinfeção pelos genótipos presentes na vacina em mulheres previamente infetadas

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	28	71,8
	Não	1	2,6
	Não sei	10	25,6
	Total	39	100,0

**Tabela 6o:** Alunos - Os pacientes não abrangidos pelo Plano Nacional de Vacinação podem adquirir a vacina contra o HPV nas farmácias, mediante prescrição médica

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	25	64,1
	Não	5	12,8
	Não sei	9	23,1
	Total	39	100,0

**Tabela 6p:** Alunos - A vacinação contra o HPV poderá ajudar a diminuir a incidência de cancro oral

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	36	92,3
	Não	2	5,1
	3,00	1	2,6
	Total	39	100,0

**Tabela 7a:** Médicos Dentistas - O HPV causa cancro

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	96	97,0
	Não	2	2,0
	Não sei	1	1,0
	Total	99	100,0

**Tabela 7b:** Médicos Dentistas - O HPV causa cancro anal

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	66	66,7
	Não	17	17,2
	Não sei	16	16,2
	Total	99	100,0

**Tabela 7c:** Médicos Dentistas - O HPV pode causar na cavidade oral

		Frequência	Percentagem
Válido	Leucoplasia	83	83,8
	Fibroma	16	16,2
	Total	99	100,0

**Tabela 7d:** Médicos Dentistas - Na cavidade oral, as lesões ocorrem principalmente

		Frequência	Percentagem
Válido	Lábio	8	8,1
	Pavimento da boca	23	23,2
	Orofaringe	68	68,7
	Total	99	100,0

**Tabela 7e:** Médicos Dentistas - A infecção por HPV tem contribuído para o aumento da incidência de cancro oral

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	84	84,8
	Não	1	1,0
	Não sei	14	14,1
	Total	99	100,0

**Tabela 7f:** Médicos Dentistas - Perante uma lesão oral suspeita de infecção por HPV, o que deve ser feito

		Frequência	Percentagem
Válido	Vigiar	4	4,0
	Biópsia	73	73,7
	Citologia Exfoliativa	22	22,2
	Total	99	100,0

**Tabela 7g:** Médicos Dentistas - As mães infetadas pelo vírus de HPV podem transmitir o vírus para o feto, durante a gestação, ou para o recém-nascido durante o parto

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	58	58,6
	Não	17	17,2
	Não sei	24	24,2
	Total	99	100,0

**Tabela 7h:** Médicos Dentistas - A infecção por HPV na cavidade oral está relacionada com

		Frequência	Percentagem
Válido	Comportamentos sexuais	95	96,0
	Hábitos tabágicos e alcoólicos	4	4,0
	Total	99	100,0

**Tabela 7i:** Médicos Dentistas - A vacina contra o HPV faz parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV) em Portugal destina-se ao grupo

		Frequência	Percentagem
Válido	Raparigas	63	63,6
	Raparigas e rapazes	32	32,3
	Não sei	4	4,0
	Total	99	100,0

**Tabela 7j:** Médicos Dentistas - A criança deve ser vacinada

		Frequência	Percentagem
Válido	Quando a criança atinge a maior de idade	2	2,0
	No mês do seu décimo aniversário	21	21,2
	Antes de iniciar atividade sexual	64	64,6
	Não sei	12	12,1
	Total	99	100,0

**Tabela 7k:** Médicos Dentistas - A idade recomendada para vacinação contra o HPV é entre

		Frequência	Percentagem
Válido	10-13 anos	62	62,6
	12-15 anos	18	18,2
	15-18 anos	6	6,1
	Não sei	13	13,1
	Total	99	100,0

**Tabela 7l:** Médicos Dentistas - A vacina em uso é

		Frequência	Percentagem
Válido	Bivalente	17	17,2
	Tetraivalente	24	24,2
	Nonavalente	21	21,2
	Não sei	37	37,4
	Total	99	100,0

**Tabela 7m:** Médicos Dentistas - O consenso nacional sobre vacinas descreve como esquema de imunização, 2 doses da vacina, dos 9-14 anos

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	54	54,5
	Não	13	13,1
	Não sei	32	32,3
	Total	99	100,0

**Tabela 7n:** Médicos Dentistas - As vacinas demonstram eficácia na prevenção da reativação e reinfeção pelos genótipos presentes na vacina em mulheres previamente infetadas

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	51	51,5
	Não	15	15,2
	Não sei	33	33,3
	Total	99	100,0

**Tabela 7o:** Médicos Dentistas - Os pacientes não abrangidos pelo Plano Nacional de Vacinação podem adquirir a vacina contra o HPV nas farmácias, mediante prescrição médica

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	84	84,8
	Não	3	3,0
	Não sei	12	12,1
	Total	99	100,0

**Tabela 7p:** Médicos Dentistas - A vacinação contra o HPV poderá ajudar a diminuir a incidência de cancro oral

		Frequência	Percentagem
Válido	Sim	87	87,9
	Não	3	3,0
	3,00	9	9,1
	Total	99	100,0

**Tabela 8a:** Grau de Confiança - Possuo os conhecimentos adequados sobre a vacinação contra o HPV

		Frequência	Percentagem
Válido	Nada confiante	7	7,1
	Pouco confiante	13	13,1
	Moderadamente confiante	50	50,5
	Confiante	25	25,3
	Muito confiante	4	4,0
	Total	99	100,0

**Tabela 8b:** Tabela de Confiança - Sinto-me confortável em conversar com os meus pacientes sobre as vacinas contra o HPV

		Frequência	Percentagem
Válido	Nada confiante	10	10,1
	Pouco confiante	16	16,2
	Moderadamente confiante	40	40,4
	Confiante	21	21,2
	Muito confiante	12	12,1
	Total	99	100,0

**Tabela 8c:** Tabela de Confiança - Estou confiante em minha capacidade de fornecer aconselhamento sobre imunização contra o HPV com os pacientes

		Frequência	Percentagem
Válido	Nada confiante	8	8,1
	Pouco confiante	24	24,2
	Moderadamente confiante	36	36,4
	Confiante	24	24,2
	Muito confiante	7	7,1
	Total	99	100,0

**Tabela 8d:** Tabela de Confiança - Atualmente, presto aconselhamento sobre imunização contra o HPV aos pacientes que estão na faixa etária recomendada

		Frequência	Porcentagem
Válido	Nada confiante	40	40,4
	Pouco confiante	30	30,3
	Moderadamente confiante	20	20,2
	Confiante	5	5,1
	Muito confiante	4	4,0
	Total	99	100,0

**Tabela 8e:** Tabela de Confiança - Atualmente, presto aconselhamento sobre imunização contra o HPV a pacientes que têm filhos na faixa etária recomendada

		Frequência	Porcentagem
Válido	Nada confiante	38	38,4
	Pouco confiante	30	30,3
	Moderadamente confiante	22	22,2
	Confiante	3	3,0
	Muito confiante	6	6,1
	Total	99	100,0

**Tabela 8f:** Tabela de Confiança - Acho que o aconselhamento sobre vacinação contra o HPV faz parte do papel do médico dentista

		Frequência	Porcentagem
Válido	Nada confiante	10	10,1
	Pouco confiante	8	8,1
	Moderadamente confiante	23	23,2
	Confiante	38	38,4
	Muito confiante	20	20,2
	Total	99	100,0

**Tabela 8g:** Tabela de Confiança - Acho que recomendar a vacinação contra o HPV melhoraria a saúde dos meus pacientes

		Frequência	Percentagem
Válido	Nada confiante	6	6,1
	Pouco confiante	4	4,0
	Moderadamente confiante	21	21,2
	Confiante	36	36,4
	Muito confiante	32	32,3
	Total	99	100,0

**Tabela 8h:** Tabela de Confiança - O aconselhamento sobre imunização com HPV é tão importante quanto as instruções de higiene oral para a saúde dos pacientes

		Frequência	Percentagem
Válido	Nada confiante	5	5,1
	Pouco confiante	8	8,1
	Moderadamente confiante	27	27,3
	Confiante	34	34,3
	Muito confiante	25	25,3
	Total	99	100,0