

Pedro Miguel Valente de Sousa

**O impacto da infeção por HPV no cancro oral: revisão sistemática**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2018



Pedro Miguel Valente de Sousa

**O impacto da infeção por HPV no cancro oral: revisão sistemática**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2018

Pedro Miguel Valente de Sousa

**O impacto da infeção por HPV no cancro oral: revisão sistemática**

Dissertação apresentada à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do  
grau de Mestre em Medicina Dentária

---

(Pedro Miguel Valente de Sousa)

## RESUMO

**Objetivos:** O cancro é, atualmente, uma das principais causas de morte no mundo, estimando-se que o número de casos venha a aumentar. O cancro oral é o sexto tipo de cancro mais comum no mundo. Nos últimos anos, tem-se vindo a aceitar a infecção por HPV como um dos principais fatores etiológicos do cancro oral. O presente estudo tem como objetivo avaliar a relação potencial da infecção por HPV e o cancro oral, e o seu significado biológico.

**Métodos:** Foi desenvolvida uma pesquisa bibliográfica, aplicando palavras-chave estabelecidas, em vários motores de pesquisa científica. Após a utilização do método PICO, para classificar os artigos, e com recurso de outras meta-análises, 66 artigos integraram a presente análise estatística, utilizando o programa *stata*.

**Resultados:** A prevalência de tumores da cabeça e pescoço HPV-positivos foi de 38%, tendo-se verificado que, especificamente na orofaringe, 50% dos tumores eram HPV-positivos. O HPV16 foi o genótipo mais frequentemente encontrado (0.71%, 95% CI= 0.61-0.80). Apresentar uma infecção por HPV16 representou um elevada probabilidade de desenvolvimento de tumor da cabeça e pescoço (RR= 8.39 , 95% CI= 5.01-14.05) e, pacientes com hábitos de risco, apresentaram menor risco de desenvolvimento de tumores HPV-positivos (RR= 1.46 , 95% CI= 0.86-2.47 Vs RR= 2.12 , 95% CI= 1.29-3.58).

**Conclusões:** Os tumores HPV-positivos representam uma fração considerável dentro dos tumores da cabeça e pescoço e, especialmente, na região da orofaringe. Assim, torna-se fundamental, aquando do diagnóstico de um tumor oral, a avaliação da positividade do tumor para o HPV.

**Palavras-chave:** “HPV”, “cancro oral”, “cavidade oral”, “cancro da cabeça e pescoço”, “cancro”, “oncologia oral”, “epidemiologia” e “biologia”.

## ABSTRACT

**Purpose:** Currently, cancer is one of the leading causes of death in the world, and it is predicted that the number of cases will increase with time. Oral cancer is the sixth most common type of cancer. In recent years, HPV infection has been accepted as one of the main etiological factors of oral cancer. The present study aims to evaluate the impact of HPV infection in oral cancer.

**Methodology:** A literary research was first conducted, applying the established keywords in several scientific research engines. After using the PICO method to classify the articles, and employing other meta-analyzes, 66 articles integrated the statistical analysis, completed through the stata programme.

**Results:** The prevalence of HPV-positive head and neck cancers was 38%, and it was found that, specifically in the oropharynx, 50% of these tumors were HPV-positive tumors. HPV16 was the most frequently found genotype (0.71%, 95% CI = 0.61-0.80). The existence of HPV16 infection showed a high probability of developing head and neck tumors (RR = 8.39, 95% CI = 5.01-14.05), and patients with risk-consumption habits had a lower risk of developing HPV-positive tumors (RR = 1.46, 95% CI = 0.86-2.47 Vs RR = 2.12, 95% CI = 1.29-3.58).

**Conclusions:** HPV-positive tumors represent a considerable fraction within head and neck cancers, and especially in the region of the oropharynx. Thus, the evaluation of tumor positivity for HPV is essential when diagnosing an oral tumor.

**Key-words:** “HPV”, “oral cancer”, “oral cavity”, “head and neck cancer”, “cancer”, “oral oncology”, “epidemiology” & “biology”.

*“You build on failure. You use it as a stepping stone. Close the door on the past. You don't try to forget the mistakes, but you don't dwell on it. You don't let it have any of your energy, or any of your time, or any of your space.”*

Johnny Cash

## **AGRADECIMENTOS**

O espaço que se segue é dedicado a todos aqueles que, de alguma forma, voluntária ou involuntária, contribuíram para a minha formação, não só académica mas também pessoal e humana. A todos eles, faço o agradecimento mais sincero possível, e perdoem-me todas as palavras que ficam por escrever.

Começo por agradecer à minha família que sempre confiou na minha escolha e na minha capacidade para concluir com sucesso todas as etapas da minha formação. Agradeço, em especial, à minha mãe. É o maior exemplo de trabalho e dedicação que conheço. Certamente que toda a sua paixão pela sua profissão já inspirou centenas de jovens estudantes e, talvez, sem se aperceber, não sabe que também me inspirou a mim. Poderei não ser o melhor naquilo que faço mas, por ti, farei sempre o meu melhor em tudo aquilo que faça. Também agradeço ao meu pai por todo o esforço que fez para que eu conseguisse prolongar os meus estudos pelo ensino superior e, por sempre acreditar em mim e, até, “sonhar” por mim; à minha irmã por ser a minha interna recordação de responsabilidade e jubilidade. Também deixo um agradecimento especial ao meu avô, Valente, que nunca me pôde ver a iniciar ou a concluir o ensino superior mas que será sempre uma recordação feliz para mim.

Seria impossível não agradecer ao meu grupo de amigos da minha cidade natal. São uma segunda família para mim, e muitas vezes, fazem o papel de primeira. Amadureci com vocês e planeio continuar a fazê-lo. Tudo aquilo que sou é resultado de tudo aquilo que experienciei e, felizmente, tenho a sorte de ter passado por momentos absolutamente inesquecíveis com vocês. Obrigado por todos os momentos de folia e por todos os momentos em que precisei de conforto. Mais do que Azeméis ser vida, “Azeméis é amizade”.

Também tenho de agradecer a todos os meus amigos durante este percurso de cinco anos pela cidade invicta. Foram cruciais na minha formação e tornaram-se também, um pilar na minha vida. Desejo a todos os maiores votos de sucesso e felicidade, e que as nossas amizades perdurem, independentemente dos quilómetros de distância.

Ao meu orientador e professor de medicina dentária, o professor doutor Lúcio Lara Santos, a quem só posso agradecer por toda a simpatia e apoio com que cordialmente me orientou durante a dissertação desta monografia, e me permitiu alargar horizontes. Também à doutora Clara Castro que, com muita simpatia, se disponibilizou para realizar a estratificação dos dados recolhidos.

A todos vocês, ficarei eternamente grato.

## ÍNDICE

Índice de figuras .....	XI
Índice de tabelas .....	XII
Índice de abreviaturas .....	XIII
I. Introdução .....	1
1. A distribuição do problema .....	1
2. Aspetos biológicos do cancro oral .....	2
3. O papel do HPV no processo de cancerização .....	6
4. Aspetos clínicos da infecção por HPV .....	7
5. Prevenção da infecção por HPV .....	8
6. Objetivos do estudo .....	9
II. Materiais e métodos .....	10
1. Seleção dos artigos .....	10
2. Análise estatística .....	10
III. Revisão sistemática sobre o impacto da infecção por HPV no cancro oral .....	11
1. Prevalência .....	11
2. Fatores de risco .....	12
IV. Discussão .....	13
V. Conclusões .....	15
VI. Referências bibliográficas .....	16
VII. Anexos .....	26

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> As diferentes fases do ciclo celular .....	21
<b>Figura 2:</b> Principais pontos de controlo do ciclo celular .....	21
<b>Figura 3:</b> Cdks ativas podem fosforilar e, por isso, ativar outras proteínas, que permitem o avanço do ciclo celular .....	22
<b>Figura 4:</b> O ciclo celular, moderado pelas ciclinas e pelas Cdks .....	23
<b>Figura 5:</b> Regulação da atividade da E2F durante o ciclo celular .....	23
<b>Figura 6:</b> Genoma do HPV .....	24
<b>Figura 7:</b> A infecção por HPV no tecido epitelial .....	25
<b>Figura 8:</b> Papiloma da célula escamosa .....	25
<b>Figura 9:</b> Hiperplasia focal epitelial .....	26
<b>Figura 10:</b> Carcinoma espinocelular .....	26
<b>Figura 11:</b> Líquen plano oral .....	26
<b>Figura 12:</b> Carcinoma verrucoso .....	27
<b>Figura 13:</b> Leucoplasia .....	27
<b>Figura 14:</b> <i>Flowchart</i> referente à pesquisa bibliográfica efetuada .....	28

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Ciclinas humanas .....	22
<b>Tabela 2:</b> Diferentes genótipos de HPV, e seus respetivos riscos oncológicos .....	6
<b>Tabela 3:</b> Diferentes genes do HPV, e suas respetivas funções .....	24
<b>Tabela 4:</b> Diferentes estudos utilizados na análise estatística relativa à prevalência ....	29
<b>Tabela 5:</b> Diferentes estudos utilizados, consoante a localização do tumor, a distribuição geográfica e consequente prevalência de HPV .....	11
<b>Tabela 6:</b> Prevalência segundo os diferentes genótipos de HPV relatados .....	12
<b>Tabela 7:</b> Diferentes estudos e fatores de risco reportados .....	13

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

### C

**CI:** *Confidence interval* ou Intervalo de confiança

**Cdc:** Proteína de controlo de divisão celular

**Cdks:** Quinases dependentes de ciclinas

### D

**DNA:** *Deoxyribonucleic acid* ou Ácido desoxirribonucleico

### E

**E2F:** Fator de transcrição E2

**EUA:** Estados Unidos da América

### F

**Fase G0:** Fase *Gap 0*

**Fase G1:** Fase *Gap 1*

**Fase G2:** Fase *Gap 2*

**Fase M:** Fase *Mitosis*

**Fase S:** Fase *Synthesis*

### H

**HPV:** Papillomavírus humano

**HR:** *Hazard ratio*

### I

**IPOFG:** Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil

### L

**LCR:** *Long Control Region*

### M

**mRNA:** RNA mensageiro

**N**

**n:** Tamanho da amostra

**N/A:** Não aplicável ou Não atribuído

**P**

**P:** *Probability* ou Probabilidade

**PICO:** *Population, Intervention, Comparison, Outcome*

**Prb:** Proteína retinoblastoma

**R**

**RNA:** *Ribonucleic acid* ou Ácido ribonucleico

**RR:** *Relative risk* ou Risco relativo

**V**

**Vs:** *Versus* ou Contra

## I. INTRODUÇÃO

### 1. A distribuição do problema

O cancro é, atualmente, uma das principais causas de morte no mundo e, estima-se que o número de casos venha a aumentar, devido ao crescimento e envelhecimento populacional. De acordo com o *Global Cancer Statistics* de 2012, surgiram, nesse mesmo ano, cerca de 14.1 milhões de novos casos de cancro e registaram-se 8.2 milhões de mortes por cancro em todo o mundo. O cancro do pulmão é o tipo mais frequentemente diagnosticado nos homens e o cancro da mama o mais diagnosticado nas mulheres, mesmo em países menos desenvolvidos. Contudo, nos países desenvolvidos, o cancro que mais se diagnostica nos homens é o da próstata, e a principal causa de morte nas mulheres é o cancro do pulmão. (Torre *et al.*, 2015)

O cancro oral é o sexto tipo de cancro mais comum no mundo estimando-se uma incidência anual de cerca de 275.000 casos. Verifica-se uma ampla variação geográfica na incidência deste cancro, sendo que, na Europa, os países que se destacam são a França, da parte ocidental da Europa, e a Eslováquia, Eslovénia e Hungria, do leste europeu. (Warnakulasuriya, 2009)

De acordo com o registo oncológico nacional português de 2010, nesse mesmo ano, foram diagnosticados 46.724 novos casos de cancro, verificando-se uma taxa de incidência de 441,9/100.000. Nos homens verificaram-se 25.658 novos casos e nas mulheres 21.066. Os cancros mais frequentes foram o colorretal, próstata, mama e pulmão com um valor de 51,2% do número total de casos. Nos homens, 33,2% dos tumores eram do aparelho genito-urinário, sendo o cancro da próstata o mais frequente (120,3/100.000). Nas mulheres, o tumor mais diagnosticado foi o cancro da mama, correspondendo a 31,1% dos tumores diagnosticados no sexo feminino. Relativamente ao cancro oral e da faringe, verificou-se uma incidência de 15,2% na população portuguesa. (Roreno, 2016)

Nos últimos anos, tem-se vindo a assumir a infeção por HPV como um fator etiológico do cancro oral, além do consumo de álcool e tabaco. Num estudo de 2005, foram identificados 5046 casos de carcinomas espinocelulares que incluíam tumores da cavidade oral, orofaringe e da laringe. 26% destes casos eram HPV-positivos. A prevalência do HPV foi significativamente maior nos casos da orofaringe (35,6%) do que nos casos da cavidade oral (23,5%) e da laringe (24%). O sub-tipo mais frequentemente

encontrado foi o HPV16, estando presente em 30,9% destes casos de carcinoma espinocelular da orofaringe, 16,0% dos casos da cavidade oral e 16,6% dos casos da laringe. O segundo subtipo mais frequentemente associado foi o HPV18. (Kreimer *et al.*, 2005)

Segundo um estudo, desenvolvido por um grupo de investigação do IPOLFG na própria instituição, 54,4% dos tumores da cavidade oral localizavam-se na língua. Destes casos, 53% eram HPV-positivos, sendo que 70,8% estavam associados ao subtipo 16. Também se verificou que 62 dos 78 pacientes com lesões na orofaringe apresentavam hábitos de consumo de tabaco e etílicos, sendo que, destes, 28 apresentavam lesões HPV-positivos. (Cochicho and Ornelas, 2014)

Nos EUA, a incidência de cancros de cabeça e pescoço HPV-positivos tem vindo a aumentar enquanto que a incidência dos mesmos tumores HPV-negativos tem vindo a diminuir. Tem sido estabelecido uma forte ligação entre o HPV16 e o desenvolvimento de tumores na orofaringe, sendo que, atualmente, as *guidelines* do *National Comprehensive Cancer Network* para cancros de cabeça e pescoço, recomendam a deteção do estado de HPV nestes tumores. (National Comprehensive Cancer Network, 2016)

Alguns estudos consideram os tumores HPV-positivos como uma entidade clínica diferente dos tumores HPV-negativos. (Fakhry *et al.*, 2008) Vários ensaios clínicos demonstram que pacientes com cancros HPV-positivos apresentam uma melhor resposta ao tratamento e uma melhor sobrevivência geral e livre de doença quando comparados com tumores HPV-negativos. (National Comprehensive Cancer Network, 2016)

## **2. Aspetos biológicos do cancro oral**

A célula é a unidade base primordial da vida. Após as primeiras observações ao microscópio, foi possível concluir que, o nascimento de novas células ocorria a partir de células pré-existentes. (Lew, 2013) Todos os eventos seriados necessários para que ocorra a divisão celular constituem o fenómeno conhecido como ciclo celular. Durante este processo, ocorre replicação do DNA, e há distribuição de cada par de cromossoma duplicado entre cada uma das células-filha. É fundamental que todo este ciclo seja bem

regulado para que haja o correto desenvolvimento de organismos multicelulares. (Lodish *et al.*, 2000)

O ciclo celular divide-se em duas partes essenciais: a interfase e a mitose. A interfase é constituída por três etapas: 1) a fase G1 que corresponde ao intervalo entre a mitose e a iniciação da síntese de DNA. 2) A fase S que é aonde há a replicação de DNA e 3) a fase G2 que é a etapa, durante a qual, a célula prepara-se para a mitose, continuando a crescer em tamanho e sintetizando proteínas. Finalmente, e após a interfase, inicia-se a fase M, que é o estágio mais dramático do ciclo celular, uma vez que corresponde ao momento de separação dos cromossomas duplicados, terminando, geralmente, na divisão celular-citocinese. (Cooper, 2000) (Ver **Figura 1**, presente nos **Anexos**)

Os eventos que ocorrem durante as diferentes fases do ciclo celular devem de ser, minuciosamente, coordenados de modo a que ocorram pela ordem apropriada. Na maioria das células, esta coordenação entre as diferentes fases do ciclo celular é dependente de um sistema de pontos de controlo e controlo por feedback, que impedem que a célula inicie a próxima fase do ciclo sem que todos os eventos necessários da fase anterior tenham sido completos. (Cooper, 2000)

Os vários pontos de controlo do ciclo celular asseguram que o DNA danificado não será replicado e segregado para as células-filha. (Cooper, 2000) É essencial que as células-filha sejam cópias exatas da célula-mãe, para isso, não podem ocorrer erros durante a duplicação ou distribuição dos cromossomas. Para impedir que uma célula comprometida continue a se dividir, existem mecanismos de controlo interno que atuam em 3 pontos de controlo principais do ciclo celular. Estes pontos de controlo são extremamente importantes, uma vez que, impedem a progressão da célula no ciclo celular até que as bases para que o objetivo de cada fase seja cumprido. Estes pontos de controlo ocorrem perto do final da fase G1, no final da fase G2 e durante a metáfase. (OpenStax College, 2013) (Ver **Figura 2**, presente nos **Anexos**)

O ponto de controlo G1 determina se estão reunidas todas as condições para que a divisão celular prossiga para a Fase S, caso contrário, a célula, pode interromper o processo e tentar reparar as condições adversas ou retornar à fase G0. (OpenStax College, 2013) A fase G0 corresponde a um estado de repouso em que a célula não entra em divisão. (Matson *et al.*, 2017)

O ponto de controlo G2 impede a entrada da célula na mitose se não tiver ocorrido a correta replicação de todos os cromossomas ou existirem lesões no DNA replicado. E o ponto de controlo M ocorre no final da metáfase, certificando-se se todos os pares de cromátídeos estão corretamente associados aos microtúbulos do fuso mitótico. (OpenStax College, 2013)

O ciclo celular é um processo complexo que tem de ser regulado cuidadosamente, sendo que, existem 2 grupos de moléculas intracelulares fundamentais, as ciclinas e as quinases dependentes de ciclinas - Cdks. (Lodish *et al.*, 2000) A regulação pode ser positiva, promovendo a progressão da célula até há próxima fase, ou negativa, parando o ciclo celular. As ciclinas regulam o ciclo celular apenas quando formam complexos com as Cdks, ativando-as, e determinando quais as proteínas, envolvidas no ciclo celular, a serem fosforiladas. Os níveis de Cdk, ao longo do ciclo celular, são relativamente estáveis, contudo, as concentrações de ciclina variam, e por isso, determinam quando se formam os complexos ciclina/Cdk. As diferentes ciclinas e Cdks ligam-se em momentos específicos do ciclo celular e por isso regulam diferentes pontos de controlo. (OpenStax College, 2013) (Ver **Figura 3**, presente nos **Anexos**)

Embora se conheçam várias Cdks e ciclinas, apenas um conjunto específico de complexos Cdk-ciclinas estão diretamente envolvidos na regulação do ciclo celular. Nomeadamente, 3 Cdks de interfase - Cdk 2, Cdk 4 e Cdk 6 -, uma Cdk mitótica – Cdk 1, também chamada de Cdc 2, proteína de controlo de divisão celular 2 - e 10 ciclinas que pertencem a 4 classes diferentes (ciclinas tipo A, B, C, D e E). (Malumbres and Barbacid, 2009) (Ver **Tabela 1** presente nos **Anexos**)

As células em G0 para iniciarem o ciclo celular têm de ser estimuladas pelas ciclinas tipo-D. Ciclinas tipo-D associam-se, e por isso ativam, Cdks-4 e Cdks-6. (Johnson and Walker, 1999) Mesmo a transição de G1 para S é regulada pelo complexo ciclina-D/Cdk 4/6. A pRb é um substrato da ciclina-D1/Cdk4, vastamente estudado. A pRb é fundamental na regulação da progressão da célula da fase G1 e no controlo do ponto de restrição. (Sánchez and Dynlacht, 2005) Possui a capacidade de se ligar e modular a atividade de fatores de transcrição como a E2F, que são importantes na regulação da transcrição de genes. Este fatores permitem a ativação ou a de-repressão da transcrição de outros genes que codificam proteínas de importância na proliferação celular. (Tannooh *et al.*, 2000) (Ver **Figura 4**, presente nos **Anexos**)

Quando a pRb se associa à E2F, a produção de proteínas necessárias para a transição de G1 para S é interrompida. À medida que a célula aumenta de tamanho, a pRb é fosforilada até ficar inativa. A pRb liberta E2F que pode, agora, ativar o gene que produz a proteína de transição, e este bloqueio específico é removido. (OpenStax College, 2013) (Ver **Figura 5**, presente nos **Anexos**)

Para que a célula possa avançar da fase G1 para a fase, a próxima ciclina a ser estimulada é a de classe E. Através da ativação da E2F, a ciclina-E forma um complexo com a Cdk2. Este complexo mantém a pRb num estado hiperfosforilado permitindo que se crie um loop de feedback positivo para a acumulação de E2F ativo. Na transição entre G1/S também há uma acumulação da ciclina-A, que também é parcialmente regulada pela E2F. (Johnson and Walker, 1999)

A regulação negativa interrompe o ciclo celular. Para além da pRb, outras moléculas são reguladores negativos. Nomeadamente a p53 e a p21, cujas designações fazem referência às suas massas moleculares, 53 e 21 quilodaltons, respetivamente. (OpenStax College, 2013)

Em condições normais, as concentrações de p53 na célula são reduzida. Quando há danificação do genoma celular as concentrações desta proteína aumentam. Dependendo da gravidade do dano, a p53 pode parar a célula no ciclo celular ou induzir a morte celular programada – apoptose. (Alberts *et al.*, 2002)

A p53 também induz a transcrição da p21. Esta proteína é capaz de se ligar a complexos Cdk/ciclina, bloqueando as suas atividades. Assim, impede que a célula possa prosseguir no ciclo celular, pelo menos até que os danos genómicos tenham sido reparados. (Alberts *et al.*, 2002) A p21 inibe a atividade dos complexos Cdk2/ciclina e estabiliza as interações entre Cdk4/6 e ciclinas-D. (Gartel and Radhakrishnan, 2005)

Outro regulador negativo importante no ciclo celular é a p16. Esta proteína pode-se ligar e conseqüentemente inativar as Cdk4/6, prevenindo a fosforilação da pRb. Assim, a pRb permanece associada à E2F, impedindo a transcrição de genes alvo do E2F, parando a célula no ciclo celular. (Rayess and Wang and Srivatsan, 2012)

### 3. O papel do HPV no processo de cancerização

O HPV é a infeção mais frequentemente transmitida por via sexual no mundo. A sua incidência é de cerca de 5.5 milhões de pessoas em todo o mundo sendo que 85% da população adulta é veículo deste vírus. Ainda assim isto não implica que este grupo de pessoas possua algum tipo de lesão. (Fernández, Marshall and Esguep, 2014)

O HPV é constituído por uma cadeia dupla de DNA contendo 8000 pares de bases cobertas por um capsídeo não envolvente que se divide em 3 regiões. A primeira região trata-se da *Early Region*, que corresponde a 45% do genoma viral e aos genes E1, E2, E3, E4, E5, E6 e E7. Alguns destes genes são responsáveis pela regulação e transformação celular. A segunda região trata-se da *Late Region*, correspondendo a 40% do DNA viral e aos genes L1 e L2, que codificam proteínas do capsídeo viral. A última região, *Third Region LCR* ou *Long Control Region* é responsável pela regulação das funções celulares. Este vírus possui uma variação nos genes E6 e E7 levando a que existam mais de 120 subtipos de HPV, que são classificados consoante o seu potencial oncogénico. Os subtipos 16 e 18 são os que apresentam maior risco oncogénico. (Fernández, Marshall and Esguep, 2014) (**Tabela 2**) (Ver **Figura 6** e **Tabela 3**, presente nos **Anexos**)

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

**Tabela 2:** Diferentes genótipos de HPV, e seus respetivos riscos oncológicos.

O vírus consegue adaptar-se ao tecido do hospedeiro, explorando a maquinaria celular para o seu próprio proveito. O ciclo inicia-se quando partículas infetadas atingem a camada basal do epitélio, entrando nas células. Tem vindo a ser sugerido que para a manutenção da infeção, o vírus precisa de infetar, primeiramente, uma célula estaminal. (Muñoz *et al.*, 2006)

O ciclo da replicação no interior do epitélio pode ser dividido em 2 momentos: um primeiro, em que se inicia a replicação do genoma viral no interior das células competentes inicialmente infetadas. As proteínas virais E1 e E2 são fundamentais neste processo de replicação. E num segundo momento, assim que as células basais se movem suprabasalmente, e perdem a capacidade de se dividir, inicia-se o processo de

diferenciação terminal. O papilomavírus replica-se, e aproveita-se da normal desintegração das células epiteliais, como consequência dos seus *turnovers* naturais nas camadas mais superficiais, para que sejam libertados para o meio ambiente. (Muñoz *et al.*, 2006) (Ver **Figura 7**, presente nos **Anexos**)

Duas moléculas destacam-se na replicação viral do HPV: as proteínas E6 e E7. Estas proteínas interagem, respetivamente, com a p53 e pRb, moléculas fundamentais no controlo do ciclo celular, induzindo a proliferação e posterior imortalização e malignização das células infetadas. (Muñoz *et al.*, 2006)

A E7 é capaz de se ligar à pRb ativando a transcrição do fator E2F acionando a expressão de proteínas necessárias para a replicação de DNA. O começo do ciclo celular não planeado, normalmente levaria à apoptose celular comandado pela p53, contudo, nas células infetadas pelo HPV, este processo é também alterado pela proteína viral E6, que leva à degradação proteolítica da p53. Assim, o controlo do ciclo celular fica suprimido. (Muñoz *et al.*, 2006)

A atividade constante das proteínas virais E6 e E7 leva a uma crescente instabilidade genómica, acumulação de mutações oncogénicas, uma perda adicional do controlo do crescimento celular, e finalmente ao cancro. Durante o crescimento tumoral, os genomas virais normalmente integram os cromossomas do hospedeiro, o que resulta num constante nível de proteínas E6/E7 através da estabilização do mRNA, através da influência das estruturas cromatinas modificadas ou pela perda da regulação negativa da transcrição mediada pela proteína viral E2. (Muñoz *et al.*, 2006)

#### **4. Aspetos clínicos da infeção por HPV**

Atualmente, a infeção genital por HPV é a doença mais frequentemente transmitida por via sexual no mundo inteiro. Em 1996, o *Center for Disease Control and Prevention* estimava que, por ano, surgiam cerca de 500.000 a 1 milhão de novos casos de infeção por HPV. A transmissão do HPV para a mucosa oral pode ocorrer por auto-inoculação e através da prática de sexo oral. A atividade sexual aliada a um alto número de parceiros sexuais juntamente com o consumo de tabaco e de outras doenças sexualmente transmissíveis aumentam as hipóteses de infeção por HPV. O HPV pode ser encontrado em lesões da cavidade oral. O local aonde mais frequentemente surgem lesões orais provocadas por este vírus é a língua. As lesões orais mais frequentemente associadas ao

HPV são o papiloma de célula escamosa, o condiloma acuminado, a verruga vulgar, a hiperplasia epitelial focal, o líquen plano oral, a leucoplasia, o carcinoma espinocelular e o carcinoma verrucoso. (Scala and Scala, 2004)

A maioria dos tumores da cavidade oral precedem de lesões orais potencialmente malignas, que existem na boca dos doentes por um longo período de tempo, sem que estes se apercebam delas, muitas das vezes. Estas lesões surgem através de agentes que podem também estar associados ao desenvolvimento do cancro oral, como a exposição contínua à radiação ultravioleta, os hábitos etílicos, o tabagismo, a herança genética e a infeção por HPV. Destacam-se, como lesões orais pré-cancerosas mais frequentes, a leucoplasia, a eritroplasia, a queilite actínica e o líquen plano oral. (Cunha *et al.*, 2016) (Ver **Figuras 8 – 13**, presentes nos **Anexos**)

A persistência da infeção por HPV de alto risco é o principal fator para o desenvolvimento de displasia e aumenta, consideravelmente, o risco de desenvolvimento de cancro. Na realidade, apenas 11.7% das mulheres, em todo mundo, infetadas com HPV, não apresentam qualquer tipo de lesão cervical. (Roden and Stern, 2018)

Existe uma forte associação entre tumores malignos (principalmente, carcinomas espinocelulares) orofaríngeos e a infeção por HPV. Na verdade, alguns estudos chegam mesmo a afirmar que cancros orofaríngeos HPV-positivos são uma entidade distinta e específica etiológicamente ligada à infeção por HPV, especialmente ao HPV16. (Gillison *et al.*, 2000)

## **5. Prevenção da infeção por HPV**

A vacinação contra o HPV de alto risco pode prevenir displasia e conseqüentemente o cancro cervical. E deve-se considerar também que, a prevenção contra a infeção por HPV, também é importante no homem, uma vez que, pode ser responsável pelos cancros anogenitais e orofaríngeais em ambos os géneros, assim como o cancro do pénis. (Roden and Stern, 2018)

Desde a descoberta que o antígeno capsídeo L1 poderia se agregar em partículas semelhantes a vírus altamente imunogénicas tem ocorrido o licenciamento de vacinas preventivas contra o HPV, no âmbito de prevenir a população do cancro cervical.

Atualmente, já vários países incluíram estas vacinas nos seus programas de vacinação em adolescentes femininas. (Rodén and Stern, 2018)

De acordo com o *Centers for Disease Control & Prevention* americano, 2 ensaios clínicos avaliaram a eficácia da vacinação contra a doença cervical. No primeiro, protocolo 015, que incluía 12.157 mulheres, entre os 16 e os 26 anos, verificou-se que a eficácia da vacinação foi de 100% na prevenção de HPV16 ou 18 relacionados com neoplasias intraepiteliais cervicais e adenocarcinomas *in situ*. No segundo ensaio, protocolo 013, que incluía 5.442 mulheres, entre os 16 e os 23 anos, verificou-se que a eficácia da vacinação foi de 100% na prevenção de qualquer grau de neoplasias intraepiteliais cervicais (1, 2 e 3), adenocarcinomas *in situ* ou tumores cervicais. (Markowitz *et al.*, 2016)

Num estudo que foi efetuado, no âmbito de avaliar a eficácia da vacina do HPV contra a infecção oral, observou-se que, com o uso da vacina bivalente (HPV 16/18) em mulheres jovens, na Costa Rica, houve uma redução em 93,3% da prevalência de infecção oral por HPV, quando comparado com um grupo de controlo. (Herrero *et al.*, 2013)

O número crescente de casos de cancro orofaríngeos HPV-positivos tem um importante papel na Saúde Pública dos países desenvolvidos. Espera-se que, na próxima década, o número de casos de cancro oral HPV-positivos ultrapasse o número de casos de cancro cervicais, que é atualmente o foco da vacinação contra esta infecção. Porém, o número crescente de tumores orofaríngeos positivos para o HPV argumenta para que se avalie a eficácia da vacinação na prevenção de infeções orais provocadas por HPV. A alta eficácia da vacinação na prevenção de infeções cervicais nas mulheres e infeções penianas nos homens, podem levar a presumir que a eficácia poderá ser semelhante para as infeções orais, por HPV. A vacinação masculina também deveria de ser reavaliada tendo em conta o número elevado de casos HPV-positivos em cancros orofaríngeos entre os homens. (Chaturvedi *et al.*, 2011)

## **6. Objetivos do estudo**

Este estudo tem como principal objetivo avaliar a associação entre infeções por HPV e o cancro oral.

## II. MATERIAIS E MÉTODOS

### 1. Seleção dos artigos

Foi conduzida uma pesquisa literária utilizando os motores de busca online *Pubmed*, *Google Scholar*, *Google* e no Repositório da Universidade Fernando Pessoa. Também se pesquisou em livros académicos e em artigos cedidos pelo meu orientador.

Na consulta das bases de dados online recorreu-se às palavras-chave *HPV*, *oral cancer*, *oral cavity*, *head and neck cancer*, *cancer*, *oral oncology*, *epidemiology* e *biology*, cada um individualmente e em combinações entre si, sem especificações no intervalo de tempo, no período compreendido entre outubro de 2017 e março de 2018.

Os critérios de inclusão incluíram a data de publicação mais recente, a maior afinidade com a temática do trabalho, o impacto da infecção do HPV no cancro oral, e artigos maioritariamente de língua inglesa.

Utilizando as palavras-chave referidas, foram lidos 206 títulos e *abstracts*, e destes, foram escolhidos 103 artigos referentes ao HPV e cancro da cabeça e pescoço. 96 artigos acabaram por ser posteriormente excluídos por não terem cumprido com os pré-requisitos fixados pelo método PICO (população, intervenção, comparação e *outcome*). Dos 7 artigos obtidos, 4 correspondiam a meta-análises. Os artigos que integravam estas meta-análises foram investigados perfazendo um total de 68 artigos. Posteriormente, 2 artigos foram excluídos por não fornecerem dados suficientes para a sua utilização nesta meta-análise ou por não ser possível utilizar os seus resultados. (Ver **Figura 14**, presente nos **Anexos**)

A informação obtida constitui o acervo bibliográfico que suporta este trabalho.

### 2. Análise estatística

Dos 66 artigos obtidos, extraíram-se 275 estimativas diferentes, que se inseriam dentro de quatro categorias diferentes: prevalência, fatores de risco, sobrevivência e resposta ao tratamento. 34 estimativas foram excluídas por não haver dados suficientes para o cálculo do HR e erro *standard*, ou por não indicarem dados suficientes relativos ao tempo de *follow-up* ou por apresentarem resultados no manuscrito mas não revelarem os dados necessários, relativos às sobrevivências, que pudessem ser utilizados. Assim, utilizaram-

se 239 estimativas diferentes nesta meta-análise, sendo que, se excluíssem, na totalidade, as estimativas relativas às categorias de sobrevivência e resposta ao tratamento.

Todas as meta-análises foram obtidas através do *Stata*. Para a obtenção dos resultados da prevalência utilizou-se o *metaprop*, um comando para realizar meta-análises de dados binomiais. O *metaprop* permite a inclusão de estudo com proporções iguais a zero ou a cem percento e evita intervalos de confiança que ultrapassem o intervalo de 0 a 1. Para a obtenção dos resultados relativos aos fatores de risco utilizou-se o *metan*, um comando, usualmente utilizado para agrupar associações.

### III. REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O IMPACTO DA INFEÇÃO POR HPV NO CANCRO ORAL

#### 1. Prevalência

Foram incluídos 58 estudos diferentes, utilizando-se 85 estimativas diferentes, o que fez um total de 10.580 pacientes. Estabeleceu-se uma prevalência de 38% (95% CI= 0.32-0.43) de HPV entre todos os tumores malignos da cabeça e pescoço, na sua maioria, carcinomas espinocelulares, independentemente da sua localização exata. (Ver **Tabela 4**, presente nos **Anexos**)

A localização mais frequente para o surgimento de casos de tumores HPV-positivos é na orofaringe (0.50, 95% CI= 0.39-0.61), tendo-se verificando que, especificamente, 47% (95% CI= 0.42-0.52) dos tumores da amígdala eram HPV-positivos. Por outro lado, a segunda região mais frequente, dos tumores HPV-positivos da cabeça e pescoço, foi a cavidade oral, com 33% (95% CI= 0.21-0.46) de casos positivos. (**Tabela 5**)

Local do tumor	Países	Nº de estudos	Amostra	Prevalência de tumores HPV-Positivos (95% CI)
Cavidade Oral	Alemanha, Coreia do Sul, Estados Unidos da América, Finlândia, Global*, Holanda, Japão, Reino Unido, Sérvia, Taiwan, Índia	18	3.086	33% 0.33 (0.21 – 0.46)
Orofaringe	Alemanha, Austrália, Estados Unidos da América França, Global*, Holanda, Itália, Reino Unido, Suécia, Taiwan	20	3.012	50% 0.50 (0.39 – 0.61)
Outros	Alemanha, Austrália Coreia do Sul, Espanha, Estados Unidos da América, Finlândia França, Global*, Holanda, Itália, Suécia, Turquia	33	4.482	N/A

\*Global implica que o estudo envolvesse mais do que três países, não sendo por isso, registado quais os países em concreto.

**Tabela 5:** Diferentes estudos utilizados, consoante a localização do tumor, a distribuição geográfica e conseqüente prevalência de HPV.

O genótipo de HPV mais prevalente foi o HPV16, representando 71% (95% CI= 0.61-0.80) dos casos. O local aonde mais se verificou a presença de casos HPV16-positivos foi na amígdala, representando 93% (95% CI= 0.84-0.99) dos casos. Na orofaringe, de um modo geral, verificou-se uma prevalência de 76% (95% CI= 0.60-0.89) e na cavidade oral, de 47% (95% CI= 0.25-0.70).

Os outros subtipos de HPV foram encontrados em 29% (95% CI= 0.18-0.41) dos tumores da cabeça e pescoço, sendo que, o subtipo 18 foi o segundo genótipo mais frequente, a seguir ao HPV16 (0.33, 95% CI= 0.17-0.50). (**Tabela 6**)

Genótipo	Nº de estudos	Amostra	Prevalência (95% CI)
HPV16	46	2.779	70% 0.70 (0.61-0.80)
HPV18	5	169	33% 0.33 (0.17 – 0.50)
Outros*	3	77	N/A
Outros (incluindo HPV18)	8	246	29% 0.29 (0.18 – 0.41)

\*Inclui HPV6, HPV11, HPV31 e HPV33.

**Tabela 6:** Prevalência segundo os diferentes genótipos de HPV relatados.

Também se verificou a prevalência de tumores HPV-positivos tendo em conta os anos de publicação dos artigos. Dividiu-se a totalidades dos artigos naqueles que foram publicados anteriormente ao ano de 2000 e aqueles que foram publicados no próprio ano de 2000 e nos anos seguintes. Verificou-se, ligeiramente, uma maior prevalência de HPV nos artigos publicados depois de 2000, incluindo o próprio ano (0.38, 95% CI= 0.32-0.45, P= 0.01).

A análise tendo em conta a localização dos estudos indicou resultados bastante similares entre as regiões dos EUA (0.35, 95% CI= 0.25-0.45) e da Ásia (0.35, 95% CI= 0.20-0.52), e uma prevalência ligeiramente maior na Europa (0.43, 95% CI= 0.35-0.52).

## 2. Fatores de risco

O estado positivo de HPV, independentemente do genótipo, conferiu um risco acrescido para o desenvolvimento de tumores da cabeça e pescoço (RR= 4.94 , 95% CI= 3.65-6.99) sendo que, se o paciente for positivo para HPV-16, verifica-se um risco acrescido (RR= 8.39 , 95% CI= 5.01-14.05).

Também se avaliou o risco de desenvolver um tumor, da cabeça e pescoço, HPV-Positivo devido a comportamentos de risco, como consumir álcool, tabaco e/ou marijuana. Nesta meta-análise, verificou-se que os indivíduos com estes comportamentos apresentavam um menor risco de desenvolver tumores HPV-Positivos (RR= 1.46 , 95% CI= 0.86-2.47) do que indivíduos sem hábitos de risco (RR= 2.12 , 95% CI= 1.29-3.58). (**Tabela 7**)

Fator de Risco	Nº de estudos	Amostra
Ser HPV-positivo	7	1.442
Ser HPV16-positivo	4	901
Apresentar hábitos de consumo de risco	4	867
Não apresentar hábitos de consumo de risco	2	160

**Tabela 7:** Diferentes estudos e fatores de risco reportados.

#### IV. DISCUSSÃO

Tem-se vindo a reportar um aumento na incidência de cancros da cabeça e pescoço e, justamente, um aumento na incidência de cancros orais HPV-positivos. É realçado até, a importância de considerar tratar os carcinomas espinocelulares HPV-positivos como uma entidade única e distinta. (Dayyani *et al.*, 2010)

A sobrevivência nos pacientes com cancro oral tem vindo a melhorar nos últimos anos, contudo, estes resultados não parecem ser maioritariamente atribuídos às melhorias nos tratamentos aplicados. As mudanças nas características clínicas e biologia tumoral aparentam ser a principal justificação para estes resultados. Vários estudos têm vindo a reportar uma maior sobrevivência geral nos grupos de pacientes HPV-positivos. (Kreimer *et al.*, 2005; Ragin and Taioli, 2007; Dahlstrom *et al.*, 2013; Dayyani *et al.*, 2010; Ang *et al.*, 2011)

Pacientes com tumores da cabeça e pescoço HPV-positivos apresentam uma melhor resposta ao tratamento, quer sejam pacientes em radioterapia ou em quimioterapia ou em tratamento concomitante. Pacientes HPV-positivos também apresentam uma melhor sobrevivência comparativamente com pacientes HPV-negativos, com 60% menores chances de morte. (Dayyani *et al.*, 2010)

Alguns ensaios sugerem, adicionalmente, que uma melhor sobrevivência não depende só do estado de positividade de HPV mas também da localização específica do tumor. Tumores HPV-positivos na região da orofaringe apresentam uma melhor sobrevivência

do que os casos na cavidade oral. Estes resultados podem estar aliciados à grande prevalência de tumores, na orofaringe, HPV16-positivos, na sua maioria, carcinomas espinocelulares. (Ragin and Taioli, 2007)

Embora, ainda, não exista uma explicação coerente para os melhores resultados em cancros positivos para HPV, pensa-se que, esta relação existe pois, estes tumores, apresentam uma maior sensibilidade à terapia em combinação com uma imunidade anti-tumoral aumentada. (Kimple and Harari, 2015) A quimioterapia à base de platina (cisplatina) e a radioterapia parecem sensibilizar tumores HPV-positivos relacionando-se com as melhores sobrevivências. (Adelstein *et al.*, 2000)

Foi conduzida uma vasta revisão bibliográfica e meta-análise de casos de tumores da cabeça e pescoço, de modo a determinar o impacto da infecção por HPV e quais as características dos tumores HPV-positivos. Ao contrário de outros estudos, incluiu-se, nesta meta-análise, tumores com localizações variadas dentro da região da cabeça e pescoço, embora nos resultados, de facto, se dê uma maior relevância aos casos da orofaringe e ao genótipo HPV16, uma vez que, são os casos mais reportados.

Esta revisão sistemática está em concordância com os restantes estudos, demonstrando que, cerca de metade dos casos de tumores da cabeça e pescoço são HPV-positivos e, em particular, os tumores da região da orofaringe. Verificou-se, ainda, uma enorme prevalência de tumores da orofaringe HPV16-positivos (76%).

Contudo, e ao contrário de outros estudos, não se verificou um aumento significativo da prevalência de casos HPV-positivos antes e depois do ano de 2000 (34% Vs 38%). Nesta revisão sistemática, e ao contrário de outras meta-análises, teve-se em conta o ano de publicação dos diferentes artigos e não os anos em que se recolheram os dados. Possivelmente, esta será uma justificação para a divergência de resultados, comparativamente com outros estudos.

A maioria dos estudos são consistentes indicando uma tendência de crescimento do número de casos de tumores HPV-positivos nos últimos anos e principalmente nos países desenvolvidos, como nos países europeus. Segundo Mehanna *et al*, na Europa e, antes do ano de 2000, a prevalência de tumores orais HPV-positivos era de cerca de 35% e, em contraste, em 2005, já se verificou uma prevalência de 73%. Este aumento do número de tumores HPV-positivos, nos países desenvolvidos europeus e americanos, parece estar

relacionado com os hábitos sexuais mais progressistas verificados entre os jovens. (Mehanna *et al.*, 2012)

Tendo em consideração a vasta prevalência de casos orais de HPV e, principalmente, na região da orofaringe, a vacinação deverá de ser ponderada como um método de prevenção. Duas das vacinas utilizadas na prevenção de tumores HPV-positivos cervicais englobam os dois serótipos de HPV mais frequentemente verificados nos tumores orais, o HPV16 e HPV18, que também foram os genótipos mais predominantes neste estudo. Possivelmente, a vacinação, em ambos os géneros, poderia vir a reduzir o número de casos de tumores HPV-positivos e, conseqüentemente, o número de casos de tumores da cabeça e pescoço, especialmente, os orofaríngeos. (Dayyani *et al.*, 2010) Ainda assim, alguns estudos recentes reportam que a vacinação deve de ser uma hipótese bem ponderada, uma vez que, embora seja eficaz entre raparigas jovens, poderá não apresentar os mesmos resultados entre o género masculino, e mesmo, entre mulheres mais velhas. (Kim and Goldie, 2009)

## V. CONCLUSÕES

A presente revisão sistemática sugere que o carcinoma espinocelular oral HPV-positivo deve ser considerado como uma entidade única e independente dos restantes carcinomas desta localização, principalmente quando se trata de um tumor orofaríngeo HPV-positivo.

Este tipo de neoplasia maligna deve ser avaliada como um problema de Saúde Pública, sendo sugerido um aumento na incidência deste tipo de tumores, com tendência de crescimento no decorrer dos próximos anos. A vacinação deve de ser considerada como uma alternativa válida para a prevenção deste tipo de tumores, ainda que, sejam necessários mais estudos para que se possa protocolar, e assim, potencializar uma metodologia preventiva eficaz.

A maioria dos ensaios relatam uma melhor sobrevivência nos casos HPV-positivos, principalmente, tumores orofaríngeos HPV16. Sendo estes os tumores HPV-positivos mais frequentes, uma prévia sinalização de positividade para HPV, aquando do diagnóstico de cancro oral, poderia reduzir, consideravelmente, a mortalidade provocada por cancros orais, dada a possibilidade de se estabelecer um plano de tratamento adequado a tumores HPV-positivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### A

Adelstein, D. J. *et al.* (2000). Mature Results of a Phase III Randomized Trial Comparing Concurrent Chemoradiotherapy with Radiation Therapy Alone in Patients with Stage III and IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, *American Cancer Society*, 88(4), pp. 876–883.

Al-Swiahb, J. N. *et al.* (2010). Prognostic Impact of p16, p53, Epidermal Growth Factor Receptor, and Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer in a Betel Nut–Chewing Area, *Archives of Otolaryngology: Head & Neck Surgery*, 136(5), pp. 502-508.

Alvarez, I. A. *et al.* (1997). Original Contributions Using Polymerase Chain Reaction to Human Papillomavirus in Oral and Pharyngolaryngeal Carcinomas, *American Journal of Otolaryngology*, 18(6), pp. 375–381.

Ang, K. K. *et al.* (2011). Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer, *The New England Journal of Medicine*, 363(1), pp. 24–35.

Azzimonti, B. *et al.* (2004). Altered patterns of the interferon-inducible gene IFI16 expression in head and neck squamous cell carcinoma: immunohistochemical study including correlation with retinoblastoma protein, human papillomavirus infection and proliferation index, *Histopathology*, 45(6), pp. 560-572.

### B

Badaracco, G. *et al.* (2000). Overexpression of p53 and bcl-2 proteins and the presence of HPV infection are independent events in head and neck cancer, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 29(1), pp. 173–179.

Balaram, P. *et al.* (1995). Human Papillomaviruses in 91 oral cancers from indian betel quid chewers-high prevalence and multiplicity of infections, *International Journal of Cancer*, 61(4), pp. 450–454.

Braakhuis, B. J. M. *et al.* (2004). Genetic Patterns in Head and Neck Cancers That Contain or Lack Transcriptionally Active Human Papillomavirus, *Journal of the National Cancer Institute*, 96(13), pp. 998-1006.

## C

Chang, J. Y. *et al.* (2003). High-Risk Human Papillomaviruses May Have an Important Role in Non-Oral Habits-Associated Oral Squamous Cell Carcinomas in Taiwan, *American Journal of Clinical Pathology*, 120(6), pp. 909-916.

Chaturvedi, A. K. *et al.* (2011). Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States, *Journal of Clinical Oncology*, 29(32), pp. 4294-4301.

Chenevert, J. *et al.* (2012). Incidence of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinomas: now and 50 years ago, *Human Pathology*, 43(1), pp. 17-22.

Clayman, G. L. *et al.* (1994). Human Papillomavirus in Laryngeal and Hypopharyngeal Carcinomas, *Archives of Otolaryngology: Head & Neck Surgery*, 120(7), pp. 743-748.

Cochicho, D. and Ornelas, C. (2014). HPV, Cavidade Oral e orofaringe, O que se sabe hoje. [Em linha]. Disponível em <[www.ipolisboa.min-saude.pt/PhotoHandler.ashx?i=7926](http://www.ipolisboa.min-saude.pt/PhotoHandler.ashx?i=7926)> [Consultado em 03/02/2018]

Cooper, G. M. (2000). *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; *The Eukaryotic Cell Cycle*. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9876/>> [Consultado em 26/10/2017]

Cruz, I. B. F. *et al.* (1996). Age-dependence of Human Papillomavirus DNA Presence in Oral Squamous Cell Carcinomas, *European Journal of Cancer*, 32(1), pp. 55-62.

Cunha, H. *et al.* (2016). Lesões orais potencialmente malignas: correlações clínico-patológicas, *Einstein*, 14(84), pp. 35-40.

## D

D' Costa, J. *et al.* (1998). Detection of HPV-16 genome in human oral cancers and potentially malignant lesions from India, *Oral Oncology*, 34(5), pp. 413-420.

D' Souza, G. *et al.* (2007). Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer, *The New England Journal of Medicine*, 356(19), pp. 909-916.

Dahlgren, L. *et al.* (2004). Human Papillomavirus is more common in base of tongue than in mobile tongue cancer and is a favorable prognostic factor in base of tongue cancer patients, *International Journal of Cancer*, 112(6), pp. 1015-1019.

Dahlstrom, K. R. *et al.* (2014). An evolution in demographics, treatment, and outcomes of oropharyngeal cancer at a major cancer center: a staging system in need of repair, *Cancer*, 119(1), pp. 81–89.

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), *Head and Neck Oncology*, 2(15), pp. 1–11.

## **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. 261–269.

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

Fouret, P. *et al.* (2015). Human Papillomavirus in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas in Nonsmokers, *Archives of Otolaryngology: Head & Neck Surgery*, 123(5), pp. 513–516.

Friedland, P. *et al.* (2011). Human papillomavirus and gene mutations in head and neck squamous carcinomas: now and 50 years ago, *ANZ Journal of Surgery*, 82(5), pp. 362-366.

Friedrich, R. S. *et al.* (1997). p53 gene mutations and HPV infection in primary head and neck squamous cell carcinomas do not correlate with overall survival: a long term follow-up study, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 26(7), pp. 315-321.

## **G**

Gao, G. *et al.* (2013). A novel RT-PCR method for quantification of human papillomavirus transcripts in archived tissues and its application in oropharyngeal cancer prognosis, *International Journal of Cancer*, 132(4), pp.882-890.

Gartel, A. L. and Radhakrishnan, S. K. (2005). Lost in Transcription: p21 Repression, Mechanisms, and Consequences, *Cancer Research*, 65(10), pp. 3980–3986.

Gillison, M. L. *et al.* (2000). Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers, *Journal of the National Cancer Institute*, 92(9), pp. 709-720.

## H

Hafkamp, H. C. *et al.* (2008). Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas, *International Journal of Cancer*, 122(12), pp. 2656-2664.

Hammarstedt, L. *et al.* (2006). Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence, *International Journal of Cancer*, 119(11), pp. 2620-2623.

Haraf, D. J. *et al.* (1996). Human papilloma virus and p53 in head and neck cancer: clinical correlates and survival, *Clinical Cancer Research*, 2(4), pp.755-762.

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.

Hong, A. M. *et al.* (2010). Human papillomavirus predicts outcome in oropharyngeal cancer in patients treated primarily with surgery or radiation therapy, *British Journal of Cancer*, 103(10), pp. 1510-1517.

## J

Johnson, D. G. and Walker, C. L. (1999). Cyclins and cell cycle checkpoints, *Pharmacology Toxicology*, pp. 295–312.

## K

Kim, J. J. and Goldie, S. J. (2009). Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States, *British Medical Journal*, 339(October), pp. 909.

Kimple, R. J. and Harari, P. M. (2015). The prognostic value of HPV in head and neck cancer patients undergoing postoperative chemoradiotherapy, *Annals of Translational Medicine*, 3(S1), pp. 1–3.

Klussmann, J. P. *et al.* (2001). Prevalence, Distribution, and Viral Load of Human Papillomavirus 16 DNA in Tonsillar Carcinomas, *American Cancer Society*, 92(11), pp. 2875–2884.

Koskinen, W. J. *et al.* (2003). Prevalence and physical status of Human Papillomavirus in squamous cell carcinomas of the head and neck, *International Journal of Cancer*, 107(3), pp. 401–406.

Kozomara, R. *et al.* (2005). p53 mutations and human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinomas: correlation with overall survival, *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 33(5), pp. 342-348.

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.

## L

Lew, D. J. (2013). Cell Cycle, *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, 2(1), pp. 456-464.

Licitra, L. *et al.* (2006). High-Risk Human Papillomavirus Affects Prognosis in Patients With Surgically Treated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma, *Journal of Clinical Oncology*, 24(36), pp. 5630-5636.

Lindquist, D. *et al.* (2012). Intense CD44 Expression Is a Negative Prognostic Factor in Tonsillar and Base of Tongue Cancer, *Anticancer Research*, 32(1), pp. 153-161.

Lodish, H. *et al.* *Molecular Cell Biology*. 4th edition. New York: W. H. Freeman; 2000. Section 13.1, Overview of the Cell Cycle and Its Control. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21466/>> [Consultado em 25/10/2017]

## M

Maden, C. *et al.* (1992). Human Papillomaviruses, Herpes Simplex Viruses, and the Risk of Oral Cancer in Men, *American Journal of Epidemiology*, 135(10), pp. 1093–1102.

Malumbres, M. and Barbacid, M. (2009). Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm, *Nature Reviews*, 9(March), pp. 153 – 167.

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.

Matson, J. P. and Cook, J. G. (2017). Cell cycle proliferation decisions: the impact of single cell analyses, *The Federation of European Biochemical Societies Journal*, 284(3), pp. 362–375.

Mehanna, H. *et al.* (2012). Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer – Systematic review and Meta-analysis of trends by time and region, *Wiley Periodicals*, 35(5) pp. 1–10.

Mellin, H. *et al.* (2002). Human papillomavirus type 16 is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer, *International Journal of Cancer*, 102(2), pp. 152-158.

Mork, J. *et al.* (2001). Human Papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of head and neck, *The New England Journal of Medicine*, 344(15), pp. 1125–1131.

Muñoz, N. *et al.* (2006). HPV in the etiology of human cancer, *Vaccine*, 24(S3), pp. 1–10.

## N

Na, I. I. *et al.* (2007). EGFR mutations and human papillomavirus in squamous cell carcinoma of tongue and tonsil, *European Journal of Cancer*, 43(3), pp. 520-526.

Nagpal, J. K. *et al.* (2002). Prevalence of high-risk Human Papilloma Virus types and its association with p53 codon 72 polymorphism in tobacco addicted oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients of Eastern India, *International Journal of Cancer*, 653(August), pp. 649–653.

National Comprehensive Cancer Network. (2016). NCCN Guidelines Version 1.2016 Head and Neck Cancers. [Em linha]. Disponível em <<https://oralcancerfoundation.org/wp-content/uploads/2016/09/head-and-neck.pdf>> [Consultado em 05/02/2018]

## O

OpenStax College. (2013). Biology. Houston, Rice University

Ostwald, C. *et al.* (1994). Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 47(1), pp. 220–226.

## P

Paz, I. B. *et al.* (1997). Human Papillomavirus (HPV) in Head and Neck Cancer: An Association of HPV 16 with Squamous Cell Carcinoma of Waldeyer's, *American Cancer Society*, 79(3), pp. 595–604.

Perrone, F. *et al.* (2006). Molecular and Cytogenetic Subgroups of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma, *Clinical Cancer Research*, 12(1), pp. 6643-6651.

Portugal, L. G. *et al.* (1997). Human Papillomavirus Expression and p53 Gene Mutations in Squamous Cell Carcinoma, *Archives of Otolaryngology: Head & Neck Surgery*, 123(11), pp. 1230-1234.

## R

Ragin, C. C. R. and Taioli, E. (2007). Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis, *International Journal of Cancer*, 121(8), pp. 1813-1820.

Rayess H., Wang M. B. and Srivatsan E. S. (2012). Cellular senescence and tumor suppressor gene p16, *International Journal of Cancer*, 130(8), pp. 1715–25.

Reimers, N. *et al.* (2007). Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer, *International Journal of Cancer*, 120(8), pp. 1731-1738.

Ringstrom, E. *et al.* (2002). Human Papillomavirus Type 16 and Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, *Clinical Cancer Research*, 8(October), pp. 3187–3192.

Roden, R. B. S. and Stern, P. L. (2018), Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer, *Nature Reviews*, 18(4), pp.1-15.

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

## S

Sánchez, I. and Dynlacht, B. D. (2005). New insights into cyclins, CDKs, and cell cycle control, *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 16(3), pp. 311–321.

Scala, K. A. and Scala, W. A. (2004). Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica, *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 70(4), pp. 546–550.

Schwartz, S. M. *et al.* (1998). Oral Cancer Risk in Relation to Sexual History and', *Journal of the National Cancer Institute*, 90(21), pp. 1626–1636.

Shin, K. H., Hong, H. J. and Kim, J. (2002). Prevalence of microsatellite instability, inactivation of mismatch repair genes, p53 mutation, and human papillomavirus infection in Korean oral cancer patients, *International Journal of Oncology*, 21(2), pp. 297–302.

Shindoh, M. *et al.* (1995). Detection of Human Papillomavirus DNA Sequences in Oral Squamous Cell Carcinomas and Their Relation to p53 and Proliferating Cell Nuclear Antigen Expression, *Cancer*, 76(9), pp. 1513-1521.

Sisk, E. A. *et al.* (2002). Human Papillomavirus and p53 mutational status as prognostic factors in head and neck carcinomas, *Head & Neck*, 24(9), pp. 841-849.

Slebbos, R. J. C. *et al.* (2006). Gene Expression Differences Associated with Human Papillomavirus Status in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, *Clinical Cancer Research*, 12(3), pp. 701-709

Smith, J. S. *et al.* (2008). Age-Specific Prevalence of Infection with Human Papillomavirus in Females: A Global Review, *Journal of Adolescent Health*, 43(4), pp. 5-25.

Strome, S. E. *et al.* (2002). Squamous Cell Carcinoma of the Tonsils: A Molecular Analysis of HPV Associations, *Clinical Cancer Research*, 8(4), pp. 1093- 1100.

Sugiyama, M. *et al.* (2003). Detection of human papillomavirus-16 and HPV-18 DNA in normal, dysplastic, and malignant oral epithelium, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 95(5), pp. 594-600.

## T

Tannoch, V. J. *et al.* (2000). Cell cycle control, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 465(1), pp. 127–140.

Torre, L. A. *et al.* (2015). Global Cancer Statistics, 2012, *CA: a cancer journal of clinicians*, 65(2), pp. 87–108.

Tsuhako, K. *et al.* (2000). Comparative study of oral squamous cell carcinoma in Okinawa , Southern Japan and Sapporo in Hokkaido, Northern Japan; with special reference to human papillomavirus and Epstein-Barr virus infection, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 29(2), pp. 70–79.

## W

Ward. M. J. *et al.* (2014). Tumour-infiltrating lymphocytes predict for outcome in HPV-positive oropharyngeal cancer, *British Journal of Cancer*, 110(2), pp.489-500.

Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer, *Oral Oncology*, 45(4–5), pp. 309–316.

Weinberger, P. M. *et al.* (2006). Molecular Classification Identifies a Subset of Human Papillomavirus–Associated Oropharyngeal Cancers With Favorable Prognosis, *Journal of Clinical Oncology*, 24(5), pp. 736-747.

Wittekindt, C. *et al.* (2005). Expression of p16 Protein Is Associated with Human Papillomavirus Status in Tonsillar Carcinomas and Has Implications on Survival, *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, 62(1), pp. 72-80.

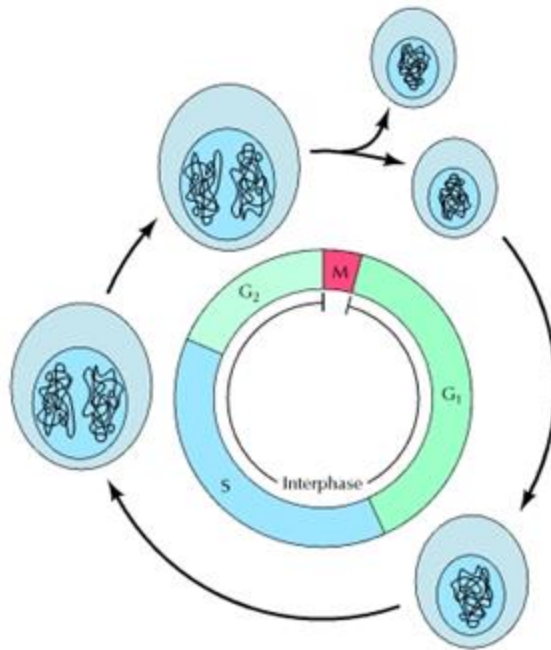
## Y

Yeudall, W. A. and Campo, M. S. (1991). Human papillomavirus DNA in biopsies of oral tissues, *Journal of General Virology*, 72(1), pp. 173–176.

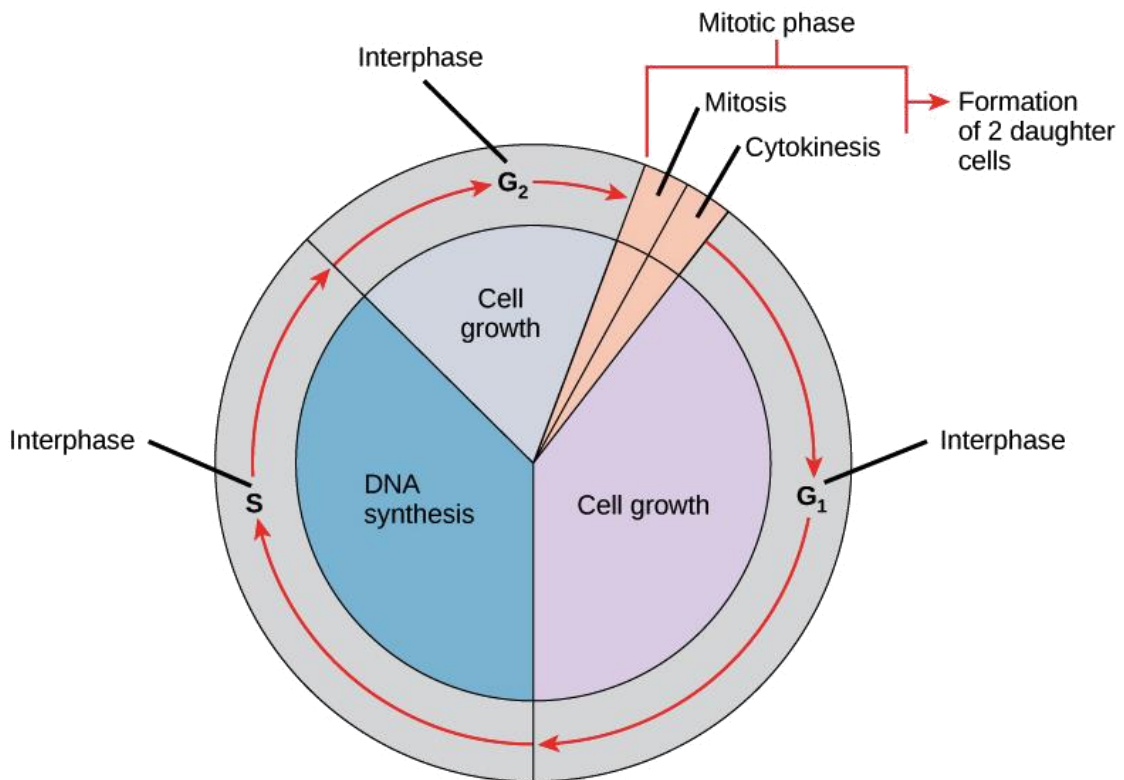
## V

van Houten, V. M. M. *et al.* (2001). Biological evidence that Human Papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas, *International Journal of Cancer*, 235(February), pp. 232–235.

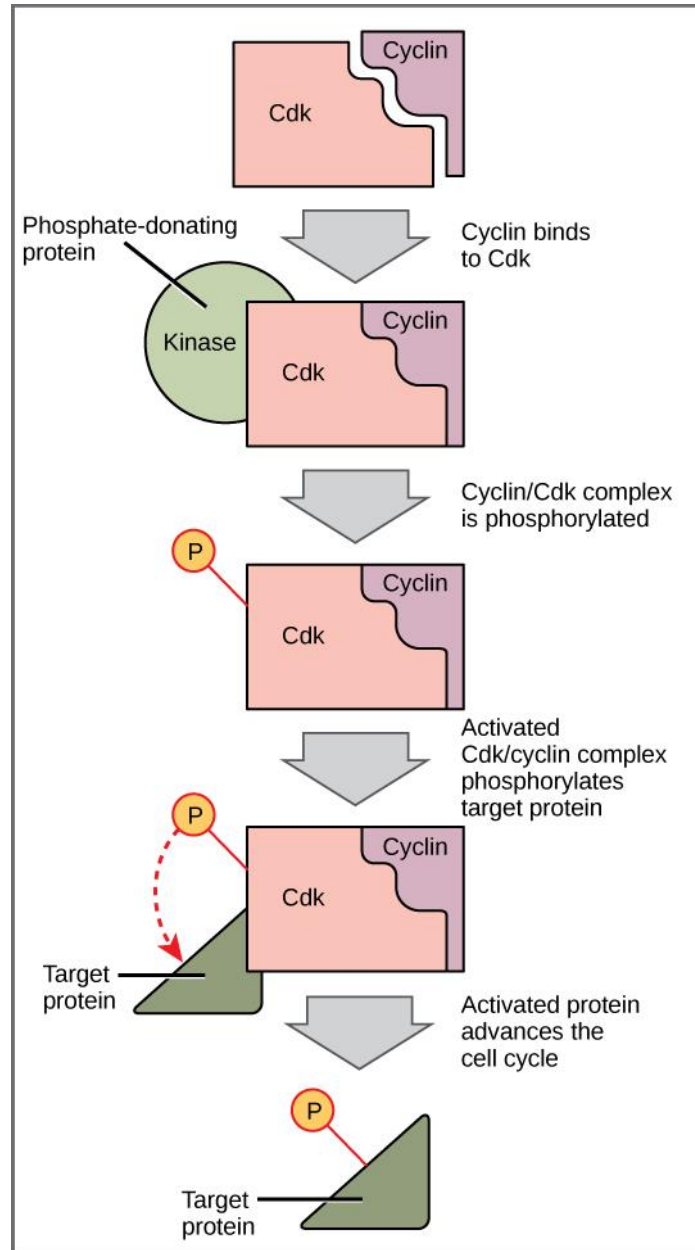
ANEXOS



**Figura 1:** As diferentes fases do ciclo celular.



**Figura 2:** Principais pontos de controlo do ciclo celular.



**Figura 3:** Cdks ativas podem fosforilar e, por isso, ativar outras proteínas, que permitem o avanço do ciclo celular.

Ciclinas	Cdks Associadas	Funções
A	Cdk 1 (Cdc 2), Cdk 2	Entrada e transição na Fase S
B1, B2	Cdk1	Saída da Fase G2; Mitose
C	Cdk 8	Regulação na transcrição; Transição de G0 para S
D1, D2, D3	Cdk 4, Cdk 6	Transição de G0 para S
E	Cdk 2	Transição de G1 para S

**Tabela 1:** Ciclinas humanas.

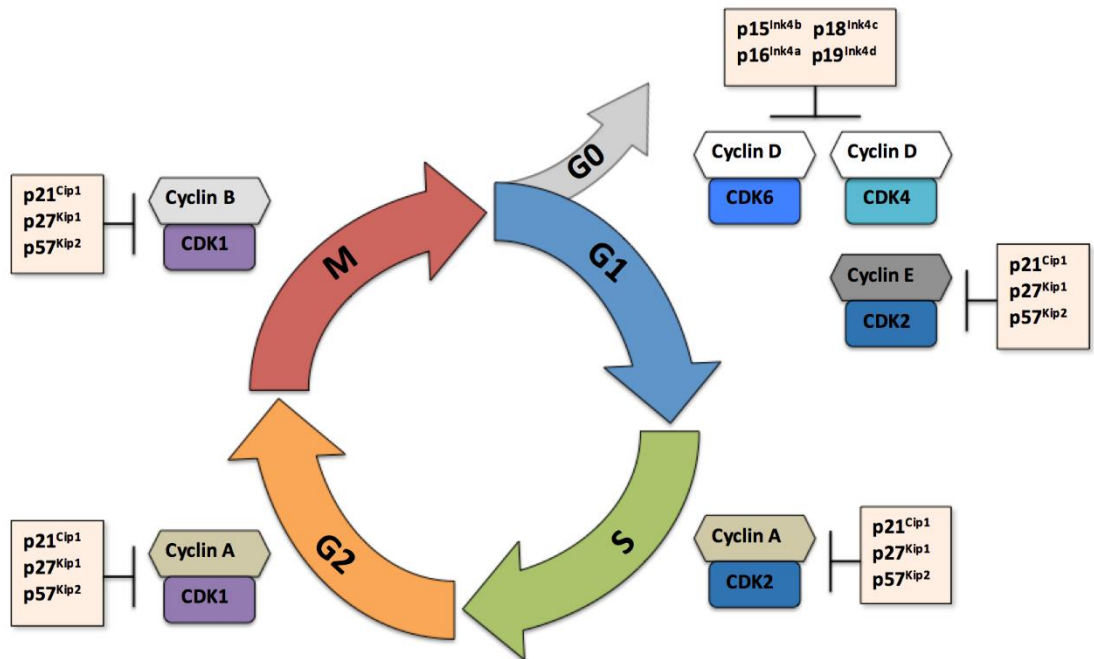


Figura 4: O ciclo celular, moderado pelas ciclinas e pelas Cdk.

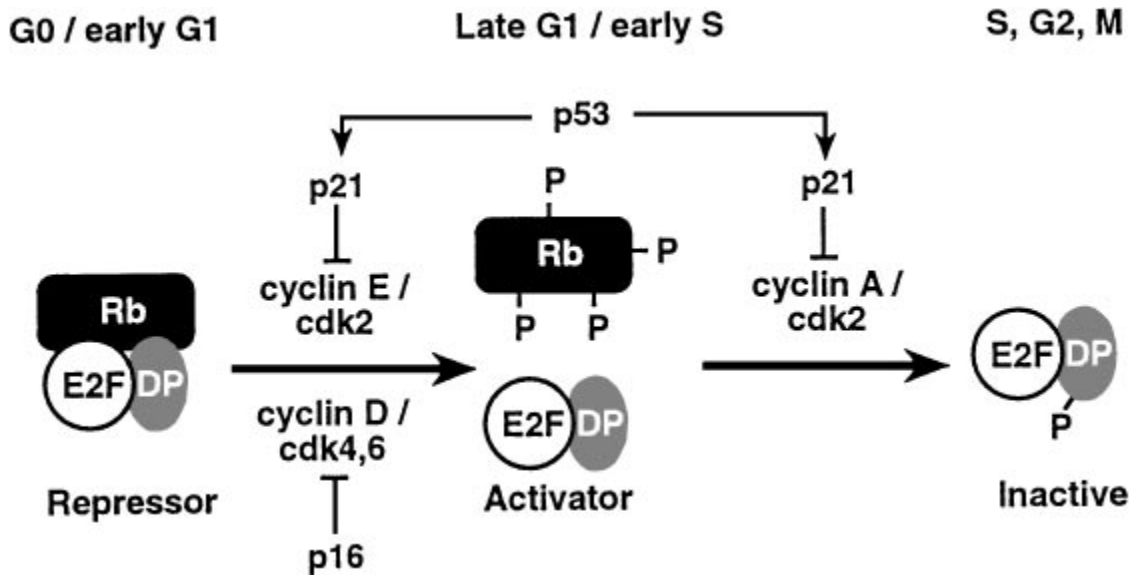
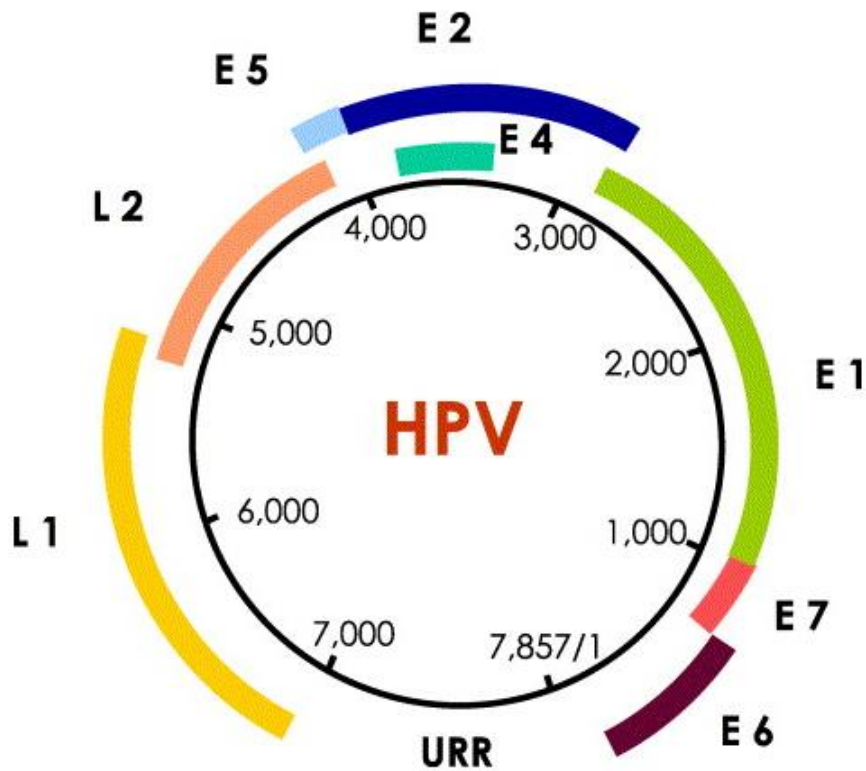


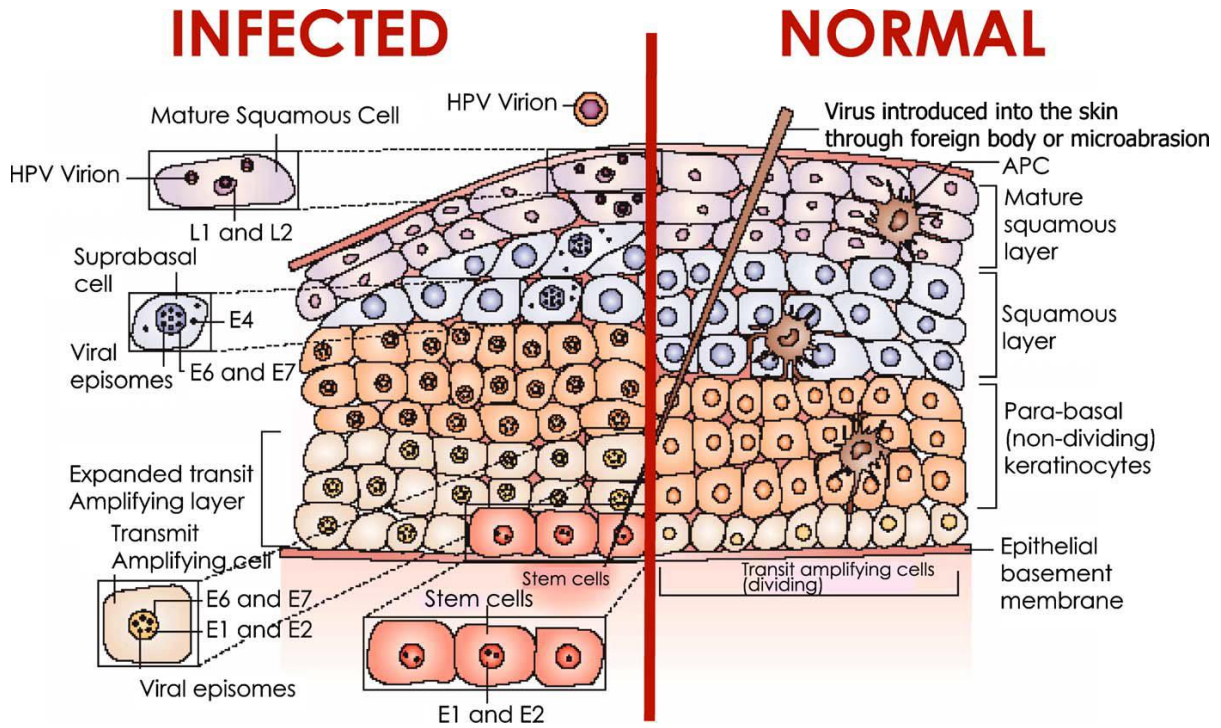
Figura 5: Regulação da atividade da E2F durante o ciclo celular.



**Figura 6:** Genoma do HPV.

Gene	Funções
E1	Iniciação da replicação do DNA e transcrição.
E2	Controlo da replicação do DNA e transcrição.
E4	Desmembramento do citoesqueleto vírico.
E5	Interação com as proteínas celulares.
E6	Degradação da p53.
E7	Ligação à pRb.
L1	Codifica proteínas do capsídeo vírico, fundamentais, para a produção de um novo vírus.
L2	

**Tabela 3:** Diferentes genes do HPV, e suas respectivas funções.



**Figura 7:** A infecção por HPV no tecido epitelial.



**Figura 8:** Papiloma da célula escamosa.



**Figura 9:** Hiperplasia focal epitelial.



**Figura 10:** Carcinoma espinocelular.



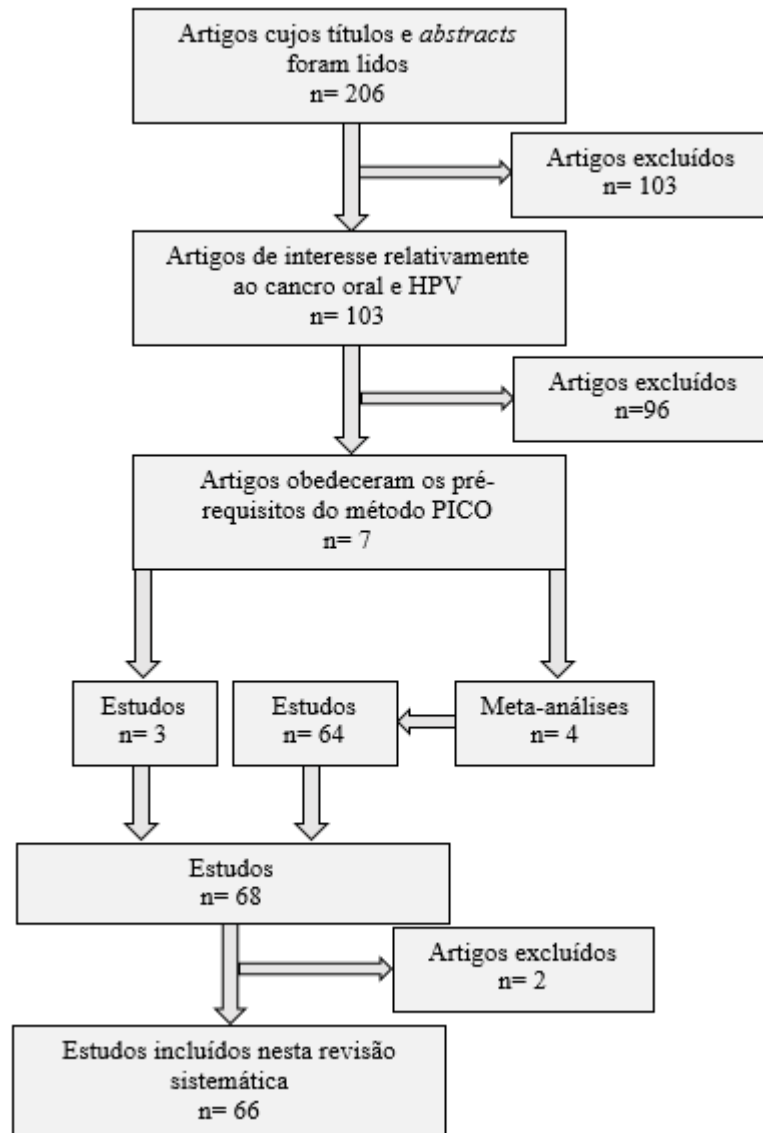
**Figura 11:** Líquen plano oral.



**Figura 12:** Carcinoma verrucoso.



**Figura 13:** Leucoplasia



**Figura 14:** *Flowchart* referente à pesquisa bibliográfica efetuada.

<b>Autor (Ano)</b>	<b>Amostra Total</b>	<b>Ser HPV-Positivo</b>	<b>Ser HPV16</b>	<b>Região</b>
Ang, K. K. <i>et al</i> (2010)	323	64%	96%	Orofaringe
Yeudall W. A. <i>et al</i> (1991)	N/A	N/A	26% (n= 39)	Cavidade Oral
Ostwald C. <i>et al</i> (1994)	26	62%	44%	Cavidade Oral
Cruz I. B. <i>et al</i> (1996)	35	54%	79%	Cavidade Oral
Fouret P. <i>et al</i> (1997)	187	11%	85%	Cabeça e Pescoço
Alvarez A. I. <i>et al</i> (1997)	56	25%	7%	Cabeça e Pescoço
Badaracco G. <i>et al</i> (2000)	30	33%	40%	Cabeça e Pescoço
van Houten V. M. <i>et al</i> (2001)	84	14%	14%	Cabeça e Pescoço
Mork J. <i>et al</i> (2001)	N/A	N/A	50% (n= 26)	Orofaringe
Klussmann J. P. <i>et al</i> (2001)	98	26%	84%	Cabeça e Pescoço
Klussmann J. P. <i>et al</i> (2001)	33	45%	N/A	Orofaringe
Koskinen W. J. <i>et al</i> (2003)	61	61%	84%	Cabeça e Pescoço
Herrero R. <i>et al</i> (2003)	766	4%	90%	Cavidade Oral
Paz I. B. <i>et al</i> (1997)	167	15%	N/A	Cabeça e Pescoço
Schwartz S. M. <i>et al</i> (1998)	284	26%	95%	Cavidade Oral
Ringstrom E. <i>et al</i> (2002)	29	83%	N/A	Orofaringe
Gillison M. L. <i>et al</i> (2000)	253	25%	90%	Cabeça e Pescoço
Gillison M. L. <i>et al</i> (2000)	60	55%	N/A	Orofaringe
Balaram P. <i>et al</i> (1995)	91	74%	42%	Cavidade Oral
D'Costa J. <i>et al</i> (1998)	100	15%	N/A	Cavidade Oral
Tsuhako K. <i>et al</i> (2000)	60	78%	N/A	Cavidade Oral
Shin K. H. <i>et al</i> (2002)	86	17%	N/A	Cavidade Oral
Nagpal J. K. <i>et al</i> (2002)	110	34%	23%	Cavidade Oral
Sugiyama M. <i>et al</i> (2003)	86	35%	90%	Cavidade Oral
Chang J. Y. <i>et al</i> (2003)	103	50%	N/A	Cavidade Oral
D'Souza G. <i>et al</i> (2007)	N/A	N/A	72% (n= 100)	Orofaringe

Braakhuis, <i>et al</i> (2004)	143	17%	100%	Cabeça e Pescoço
Fakhry, <i>et al</i> (2008)	96	40%	38%	Cabeça e Pescoço
Fakhry, <i>et al</i> (2008)	60	63%	N/A	Orofaringe
Weinberger, <i>et al</i> (2006)	N/A	N/A	61% (n= 79)	Orofaringe
Licitra, <i>et al</i> (2006)	N/A	N/A	19% (n= 90)	Orofaringe
Ward, M. J. <i>et al</i> (2014)	274	54%	N/A	Orofaringe
Shindoh, <i>et al</i> (1995)	N/A	N/A	30% (n= 77)	Cavidade Oral
Perrone, <i>et al</i> (2007)	90	19%	N/A	Orofaringe
Gillison, M. L. <i>et al</i> (2008)	N/A	N/A	38% (n= 240)	Cabeça e Pescoço
Gillison, M. L. <i>et al</i> (2008)	N/A	N/A	72% (n= 114)	Orofaringe
Slebos, <i>et al</i> (2006)	36	22%	N/A	Cabeça e Pescoço
Slebos, <i>et al</i> (2006)	8	88%	N/A	Orofaringe
Baez, <i>et al</i> (2004)	118	44%	100%	Cabeça e Pescoço
Hoffmann, <i>et al</i> (2004)	73	38%	100%	Cabeça e Pescoço
Hammarstedt, <i>et al</i> (2006)	203	49%	87%	Orofaringe
Ragin, <i>et al</i> (2006)	125	24%	100%	Cabeça e Pescoço
Reimers, <i>et al</i> (2007)	106	28%	97%	Orofaringe
Smith, <i>et al</i> (2008)	301	27%	95%	Cabeça e Pescoço
Pintos, <i>et al</i> (2008)	72	19%	93%	Cabeça e Pescoço
Charfi, <i>et al</i> (2008)	52	62%	84%	Cabeça e Pescoço
Westra, <i>et al</i> (2008)	89	14%	100%	Cabeça e Pescoço
Hafkamp, <i>et al</i> (2008)	81	41%	100%	Orofaringe
Friesland, <i>et al</i> (2001)	34	41%	100%	Cabeça e Pescoço
De Petrini, <i>et al</i> (2006)	47	43%	100%	Cabeça e Pescoço
Wittekindt, <i>et al</i> (2005)	34	53%	94%	Orofaringe
Strome, <i>et al</i> (2002)	52	46%	88%	Orofaringe
Na, <i>et al</i> (2007)	108	10%	90%	Orofaringe
Kozomara, <i>et al</i> (2005)	50	64%	31%	Cavidade Oral

Azzimonti, B. <i>et al</i> (2004)	9	56%	N/A	Orofaringe
Mellin, H. <i>et al</i> (2002)	22	55%	92%	Orofaringe
Sisk, E. A. <i>et al</i> (2002)	32	47%	60%	Cabeça e Pescoço
Portugal L. G. <i>et al</i> (2015)	100	11%	N/A	Cabeça e Pescoço
Riethdor, S. <i>et al</i> (1997)	92	42%	N/A	Cabeça e Pescoço
Haraf, D. J. <i>et al</i> (1996)	66	18%	N/A	Cabeça e Pescoço
Clayman, G. L. <i>et al</i> (1994)	65	45%	N/A	Orofaringe
Wittekindt, C. <i>et al</i> (2005)	34	53%	94%	Orofaringe
Lindquist, D. <i>et al</i> (2012)	56	64%	N/A	Orofaringe
Al-Swiahb, J. N. <i>et al</i> (2010)	274	16%	N/A	Orofaringe
Friedland, P. <i>et al</i> (2011)	60	38%	N/A	Cabeça e Pescoço
Friedland, P. <i>et al</i> (2011)	23	83%	N/A	Orofaringe
Gao, G. <i>et al</i> (2012)	N/A	N/A	75% (n= 150)	Orofaringe
Hong, A. M. <i>et al</i> (2010)	198	42%	87%	Orofaringe
Weinberger, P. M. <i>et al</i> (2010)	N/A	N/A	24.5% (n= 102)	Cabeça e Pescoço

**Tabela 4:** Diferentes estudos utilizados na análise estatística relativa à prevalência.