

Mónica Miradouro Lopes

Cancro oral HPV positivo: diagnóstico e prevenção

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Mónica Miradouro Lopes

Cancro oral HPV positivo: diagnóstico e prevenção

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Mónica Miradouro Lopes

Cancro oral HPV positivo: diagnóstico e prevenção

Assinatura do autor:

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

Orientador:

Doutor Pedro Ferreira Trancoso

Resumo

O cancro da cabeça e do pescoço é responsável por aproximadamente 350 000 mortes por ano em todo o mundo. Trata-se de um verdadeiro problema de saúde pública universal.

O tabaco e o álcool são os principais fatores etiológicos do cancro oral, mas nestas últimas décadas, tem-se assistido a um aumento da incidência do cancro oral associado ao vírus HPV – Human Papilloma Virus. Este último penetra nas camadas basais dos epitélios de transição, provocando dos tecidos infeção e posteriores lesões. O cancro oral HPV positivo possui características epidemiológicas diferentes, nomeadamente a idade mais jovens dos sujeitos doentes, mas também um melhor prognóstico relativamente ao cancro associado ao tabaco/álcool.

Hoje em dia, aquando do diagnóstico do cancro oral, aproximadamente 70% das lesões já se encontram num estágio avançado (T3 e T4). O médico dentista, tem um papel fulcral tanto no despiste de lesões associadas ao vírus HPV, realizando sistematicamente uma correta anamnese e exame clínico, conseguindo desta forma, um diagnóstico precoce, como na informação e educação do paciente em relação aos factores de risco do cancro associado ao HPV.

Ainda há muito que fazer em termos de prevenção primária no cancro da cabeça e pescoço. Desde há alguns anos que decorrem por todo o mundo planos nacionais de vacinação contra o cancro do colo do útero, também ele provocado pela infeção HPV. No entanto, no que diz respeito ao cancro oral HPV positivo, ainda não existem estratégias preventivas de tal escala. Ainda são necessários alguns estudos clínicos e tempo para provar a eficácia da vacina no cancro oral HPV positivo.

Abstract

Cancer of the head and neck is responsible for approximately 350 000 deaths per year worldwide. This is a real problem of universal public health.

Tobacco and alcohol are the main risk factors of oral cancer, but in these last decades, we have witnessed an increased incidence of oral cancer associated with HPV - Human Papilloma Virus. The latter penetrates the basal layers of the transitional epithelia, causing the infection and subsequent tissue injury. Oral HPV positive cancer has different epidemiological characteristics, including patient age younger subjects, but also a better prognosis in relation to cancer associated with tobacco / alcohol.

Nowadays, at the time of the diagnosis of oral cancer, approximately 70% of lesions are already in an advanced stage (T3 and T4). The dentist, has a key role both in screening for HPV-associated virus lesions, systematically making a correct anamnesis and clinical examination, thus achieving an early diagnosis, as information and patient education regarding risk factors of cancer associated with HPV.

Yet there is much to do in terms of primary prevention in the head and neck cancer. For the past years worldwide national vaccination plans aiming the prevention of the cervix, also caused by HPV infection. However, with regard to oral HPV positive cancer, there are still no preventive strategies in such scale. Some clinical studies and time to prove the efficacy of the vaccine in oral cancer HPV positive are still needed.

Agradecimentos

Embora este seja um trabalho de índole académico, com uma estrutura objectiva, desejo expressar os meus sinceros agradecimentos:

Ao Professor Pedro Trancoso, não só pela sua orientação neste trabalho, não só pelo seu conhecimento inquestionável, não só pela sua presença nas clínicas, mas sobretudo por ser uma inspiração a nível profissional, o exemplo a seguir.

Aos meus Pais pela valiosa educação que me deram. A eles, toda a minha gratidão.

Aos meus irmãos, Ninie, Luís e Miguel, que apesar de longe, me providenciaram um apoio sem falha.

Ao meu marido José e aos meus filhos, Benjamim e Maria pelo amor incondicional.

Índice

| | |
|--|----|
| INTRODUÇÃO | 1 |
| DESENVOLVIMENTO | 3 |
| I - Metodologia | 3 |
| II - O vírus HPV | 4 |
| 1 - Classificação | 4 |
| 2 - Estrutura viral e organização genómica | 5 |
| 3 - Processo de transformação celular | 6 |
| i - Entrada do vírus HPV na célula..... | 6 |
| ii – A manutenção do genoma..... | 7 |
| iii - Fase proliferativa | 7 |
| iv - Amplificação do genoma | 7 |
| v - Síntese e libertação do virião | 8 |
| vi - Estado de latência, regressão imunológica e evolução para neoplasia | 8 |
| 4 - As oncoproteínas e a transformação celular | 9 |
| i - A oncoproteína E6 | 9 |
| ii) A oncoproteína E7 | 10 |
| iii) A oncoproteína E5 | 10 |
| 5 - Estratégias de escape ao sistema imunitário | 10 |
| i - “Low profile” | 11 |
| ii - Mimetismo molecular..... | 11 |
| iii) - Modulação da apresentação génica..... | 11 |
| iv - Interferência com o IFN..... | 12 |
| v - Inibição das citocinas..... | 12 |
| III - Cancro oral HPV positivo: o diagnóstico | 13 |
| 1 - Epidemiologia | 13 |
| i - Epidemiologia do cancro oral no mundo e em Portugal..... | 13 |
| Ii - Características epidemiológicas do cancro oral HPV positivo | 13 |

| | |
|--|----|
| 2 - Etiologia e factores de risco cancro oral HPV positivo | 14 |
| i - Comportamentos sexuais | 14 |
| ii - Tabaco e álcool | 15 |
| 3 - Lesões benignas associadas à infecção HPV | 16 |
| i - Verruga vulgaris | 16 |
| ii - Papiloma | 16 |
| iii - O condiloma e condiloma acuminado | 17 |
| 4 - Lesões potencialmente malignas associadas à infecção HPV | 18 |
| i - Papilomatose oral florida | 18 |
| ii - Leucoplasia oral | 19 |
| iii - Líquen plano oral | 20 |
| 5 - Lesões malignas associadas ao HPV | 21 |
| i - Carcinoma espino-celular | 21 |
| 6 - A anamnese e exame clínico | 21 |
| i - A anamnese | 21 |
| ii - Exame clínico extra-oral | 22 |
| iii - O exame clínico intra-oral | 23 |
| 7 - A biópsia e o exame anatomopatológico | 24 |
| i - Definição | 24 |
| ii - Indicações e contra-indicações | 25 |
| IV - Cancro oral HPV positivo: a prevenção | 27 |
| 1 - O diagnóstico precoce | 28 |
| 2 - A vacina | 28 |
| i - Gardasil® | 28 |
| ii - Cervarix® | 29 |
| 3 - A eficácia da vacina HPV contra o cancro do colo do útero | 29 |
| 4 - Vacinação: as práticas e recomendações em alguns países | 30 |
| i) Recomendações e práticas na Europa | 30 |
| ii - Recomendações e práticas em outros países não europeus | 32 |

| | |
|---|----|
| 4 - Principais problemáticas ligadas à vacinação | 33 |
| i - Idade da vacinação..... | 33 |
| ii - Gravidez e vacinação..... | 34 |
| iii - Vacinação nos homens..... | 34 |
| iv - Vacinação nos indivíduos imunodeprimidos..... | 36 |
| v - O custo da vacinação..... | 36 |
| | |
| CONCLUSÃO..... | 39 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 41 |

INTRODUÇÃO

Em Portugal, o cancro oral é responsável por 4% das mortes nos homens, sendo a quinta causa de morte por doença (Pinheiro *et al.*, 2002). Estima-se que todos os anos, 650 000 novos casos de carcinoma espinho celular sejam diagnosticados em todo o mundo e que este seja responsável por aproximadamente 350 000 mortes por ano. Trata-se de um verdadeiro problema de saúde pública, com repercursões dramáticas para os pacientes.

Nestas últimas décadas surge um particular interesse na infeção do vírus papiloma humano (HPV) e a sua relação com o cancro oral. Fala-se na comunidade científica de cancro oral HPV positivo. Este possui características clínicas e epidemiológicas diferentes do cancro oral associado ao tabaco e álcool. De facto embora seja de melhor prognóstico, a sua incidência tem sido crescente estas últimas décadas e atinge camadas mais jovens da população (Marur *et al.*, 2010).

Os factores etiológicos também diferem do cancro oral associado ao tabaco e prendem-se essencialmente com os comportamentos sexuais, nomeadamente a prática de sexo oral e elevado número de parceiros sexuais sem utilização de meios de protecção.

Embora os mecanismos de carcinogénese ainda não estejam completamente desvendados, sabe-se atualmente que a persistência da infeção pelo HPV na mucosa oral é um factor chave para o processo de malignização (D□souza *et al.* 2013) e que o HPV se encontra presente em determinadas lesões potencialmente malignas, como por exemplo a leucoplasia (Syrjänen *et al.* 2011).

Sabe-se também que quanto mais cedo a lesão for despistada, maior a taxa de sobrevivência.

Esta monografia tem como principais objectivos, primeiramente conhecer os mecanismos de infeção e cancerização do HPV na mucosa oral. Depois, conhecer os principais meios de diagnóstico existentes e por fim tentar perceber quais os meios preventivos atuais e sobretudo aqueles que poderão ser utilizados no futuro,

Cancro oral HPV positivo: diagnóstico e prevenção

nomeadamente no que diz respeito à prevenção primária, ou seja, a vacinação e as suas principais problemáticas.

DESENVOLVIMENTO

I - Metodologia

Foi realizada, no âmbito desta monografia, uma revisão bibliográfica sobre o tema do cancro oral HPV positivo. Foram utilizados os seguintes motores de pesquisa: Pubmed-Medline, Biblioinserm, Scielo.

As palavras chave foram as seguintes: “HPV oral cancer” “epidemiology oral cancer” “HPV physiopathology” “HPV oncogene proteins” “HPV oral lesions” “cancer HPV diagnostic precoce” “HPV vaccination” “HPV male vaccination”.

Em relação aos critérios de inclusão, foram incluídos os artigos científicos posteriores a 2003, dos 42 seleccionados, foram usados 37, escritos em português, francês e espanhol. No que diz respeito aos livros, foram incluídos os editados posteriormente a 1990, escritos em português, francês e espanhol e relacionados com a oncologia oral e infecologia do HPV.

II - O vírus HPV

1 - Classificação

Os papilomavirus são vírus de DNA com capacidade de infectar células epiteliais de numerosas espécies animais. No Homem, o vírus denomina-se por papilomavirus humano (human papillomavirus – HPV). Os vírus humanos foram aqueles que mais foram estudados e, actualmente, 150 tipos diferentes de vírus foram reconhecidos, entre os quais, 120 tipos totalmente sequenciados. No entanto, estima-se que, tendo em conta as numerosas sequências subgenómicas disponíveis nas bases de dados, o número real de tipos de HPV possa ser consideravelmente maior.

Em função das sequências homólogas e análises filogenéticas, os papilomavirus são subdivididos em géneros, famílias e tipos. Nos tipos, ainda podemos encontrar subtipos e variantes.

A classificação segundo a sequência genómica, tem em conta a sequência nucleótida do gene L1, que coda para uma importante proteína da cápsida. Assim, para que um novo tipo de HPV seja reconhecido, tem de estar inteiramente sequenciado e tem que a sua sequência L1 divergir de mais de 10% com a homóloga do tipo conhecido mais próximo geneticamente. Foi baseado nesta análise filogenética que em 2004, os papilomavirus foram designados como uma família distinta de vírus: os *Papillomaviridae*.

As diferentes espécies estão agrupadas em géneros: alfa-papillomavirus, beta-papillomavirus, gamma-papillomavirus, mu-papillomavirus et nu-papillomavirus. O pertence ao mesmo género é definido por a homologia superior a 60% da sequência L1.

Distinguem-se também, em função do tropismo, os tipos de HPV com tropismo cutâneo e HPV com tropismo mucoso. Alguns deles não tem um tropismo absoluto, são denominados de mistos.

Em relação aos vírus HPV com tropismo mucoso, é comum classifica-los em função do seu poder oncogénico, baseado no risco de cancro do colo do útero associado ao HPV. Existem assim os vírus HPV de alto risco, cujos mais importantes são: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70. E de baixo risco: 6, 11, 42, 43 e 44. (Muñoz, X. et al, 2003)

No que diz respeito aos vírus HPV com tropismo cutâneo, não existe actualmente uma classificação de baixo e alto risco; porém, sabe-se que alguns tipos de HPV cutâneos estão associados ao desenvolvimento de carcinomas cutâneos.

2 - Estrutura viral e organização genómica

Só a partir dos anos oitenta é que foi possível, com a evolução das técnicas laboratoriais de biologia molecular, evidenciar a importância deste vírus na patologia humana e mais particularmente, em certos tipos de cancro.

O vírus HPV é um vírus de pequeno tamanho, constituído por uma dupla cadeia de DNA circular, com aproximadamente 8000 pdb (par de bases) Estes vírus não possuem envelope. Contém uma cápside, que recobre o material genético; esta é constituída por 360 cópias de uma proteína “major” a L1, organizada em 72 pentómeros e uma proteína “minor”, L2.

O genoma do HPV é constituído por “quadros” abertos de leitura os ORF: “open reading frames”, presentes unicamente numa das duas cadeias de DNA.

A região E, de “Early”, contém os genes E1 E2 E3 E4 E5 E6 e E7 e é uma região de transcrição precoce com 7 a 8 ORF expressos precocemente no ciclo viral. As proteínas sintetizadas estão implicadas na replicação episomal (ou extra-cromosómica) do genoma viral (E1 e E2), bem como na regulação da transcrição, na maturação e relargagem das partículas virais (E4) e na imortalização e transformação da célula hospede (E5, E6 e E7). A presença de E3 e E4 só foi descrita recentemente e apenas em

alguns tipos de vírus HPV, sendo que a sua função ainda permanece desconhecida. (Renée L. et al, 2003)

A região L de “Late”, é uma zona de transcrição tardia pois as proteínas sintetizadas, como referido anteriormente, estão implicadas na estrutura da cápside viral (L1 e L2).

O genoma viral do HPV contem ainda zonas não-codantes que são elas: NCR- Non-coding-region , LCR- long control region e URR- upstream regulatory region, são regiões que tem uma função de regulação e controlo dos genes E e L.

3 - Processo de transformação celular

O ciclo celular do HPV e o processo de infecção, apesar de não estar totalmente esclarecido, já é bem conhecido hoje em dia.

O vírus penetra no epitélio lesado, até às camadas mais basais, onde pode permanecer ou iniciar um processo de replicação/amplificação genómica utilizando a maquinaria celular. Este vai progredindo até às camadas mais superficiais até ser relargado, pela própria célula para o meio extracelular, sem provocar a lise da mesma. São estes processos que serão descritos em seguida.

i - Entrada do vírus HPV na célula

Para provocar o processo infeccioso, o vírus HPV necessita de penetrar para o interior da célula. Este, aproveitando uma lesão penetra nas camadas mais basais do epitélio. Para isso, utiliza receptores da célula hóspede.

Vários receptores que se ligam ao HPV foram evidenciados nos últimos anos. Os HSPGs (heparina sulfato proteoglycans) são receptores aos quais o vírus HPV se liga para poder entrar na célula. Segundo, Shafti-Keramat S. et al., (2003), foi evidenciada a molécula syndecan – com maior expressão em queratinócitos infectados por vírus HPV tipo 11.

Também numa revisão mais recente, Tan Letian et al., (2010) testa vários receptores suspeitos de se ligarem ao HPV. Destes, destacam-se um grupo específico de integrinas: as integrinas $\alpha 6$: o vírus penetra no epitélio que sofreu previamente uma injúria e durante a fase de reparação, verifica-se, neste estudo, uma expressão elevada de $\alpha 6\beta 4$ e $\alpha 6\beta 1$.

ii – A manutenção do genoma

Depois da entrada do vírus na célula, este vai manter o seu genoma, em pequeno número de cópias (aproximadamente 120-200) na forma episomal, nas células das camadas basais do epitélio. Ao que tudo indica, E1 e E2 por si só, permitem a manutenção do genoma viral na sua forma episomal. (Wim Q. *et al.*, 2011)

iii - Fase proliferativa

Vem em seguida a fase proliferativa, que ocorre nas camadas mais intermédias. Nesta fase, segundo Margaret E. *et al.*, (2012), E7 e E6 inibem o ciclo celular das células e assim atrasam o processo de diferenciação dessas mesmas células que entretanto migraram para as camadas suprabasais.

A proteína E7 liga-se à pRB, inibindo a formação do complexo pRB/E2F, permitindo assim a replicação do DNA viral. Quanto à proteína E6, esta degrada p53, evitando a apoptose celular, o que resulta na síntese de DNA e da entrada não programada em fase S. É esta ação anti-apoptótica de E6 que participa na acumulação de mutações génicas e à carcinogénese induzida pelo HPV.

iv - Amplificação do genoma

A amplificação do genoma ocorre nas camadas médias e superficiais do epitélio e é dependente do promotor p670 do vírus HPV. A sua ativação leva a um aumento da expressão da proteína implicada na replicação viral de E1, E2, E4 e E5. (Middleton *et*

al., 2005). A ligação a E2, acima da região de regulação, é necessária para a replicação do DNA, bem como a DNA helicase de E1 para a origem da replicação viral.

O mecanismo molecular que leva à ativação do promotor tardio da regulação de E1 e E2 ainda não está bem esclarecido, porém, pensa-se que um discreto aumento da ativação do promotor durante a diferenciação, poderá levar ao aumento de E1 e E2 e consequentemente ao aumento do número de cópias do genoma HPV. Esse genoma serviria então como “molde” para a expressão de E1 e E2 que por si facilitarão a amplificação do genoma viral e proteínas de replicação de E1 e E2 e assim sucessivamente.

v - Síntese e libertação do virião

Como foi referido anteriormente, o HPV codifica para as proteínas L1 e L2, proteínas da cápsida. O genoma é armazenado dentro da cápsida numa assemblagem icosaédrica. O êxito da infecção depende da libertação do vírus das células e da sua sobrevivência no meio extracelular. O HPV é um vírus não-lítico, e como tal, ele só é relargado uma vez que as células atingem a superfície do epitélio.

vi - Estado de latência, regressão imunológica e evolução para neoplasia

Embora a infecção pelo HPV seja comum, a sua evolução para a neoplasia permanece baixa. Esta regride na maior parte dos casos devido à ação do sistema imunitário, nomeadamente pela infiltração linfocitária no epitélio. (Doorbara J. *et al.*, 2012) Este processo é denominado por regressão imunológica.

Para que o cancro se desenvolva, o vírus tem de escapar à vigilância do sistema imunitário durante um longo período de tempo, de modo a que haja um aumento da expressão das oncoproteínas E6 e E7 e consequente acumulação de anomalias/erros genéticos. São essas mesmas oncoproteínas que estarão envolvidas na transição de uma lesão benigna para uma lesão neoplásica.

Quando o vírus consegue manter-se discreto em relação ao sistema imunitário e a lesão não evolui para neoplasia, fala-se de estado de latência. Este estado particular do vírus ainda não é bem conhecido, mas pode ser assimilado à fase de mantimento do genoma, que decorre nas camadas mais basais do epitélio e onde só as oncoproteínas E1 e E2 seriam necessárias para o mantimento do genoma no seu estado latente.

4 - As oncoproteínas e a transformação celular

Já é do conhecimento atual que o vírus HPV é responsável pelo mecanismo de carcinogénese celular no cancro oral HPV +. Este é capaz de induzir falhas no sistema de regulação do ciclo da célula hóspede resultando na instabilidade genética, característica da patologia cancerosa em geral.

As principais oncoproteínas do HPV são a E6, E7 e também E5.

i - A oncoproteína E6

No que diz respeito à proteína E6, esta participa à imortalização e à transformação dos queratinócitos epiteliais infectadas pelo HPV; no entanto, E6 não tem a capacidade por si só, de imortalizar a célula: necessita de se ligar a uma proteína celular Ap, formando o complexo ubiquitina kinase E6-Ap para degradar p53. (Moody C. and Laimins L., 2010)

A ligação de E6 à E6-Ap estabiliza E6. A sua principal função é a degradação de p53 evitando a apoptose celular. Mas existem outros meios além da destruição do p53 para evitar a apoptose, como por exemplo o escape ao sistema imunitário que será abordado posteriormente neste capítulo

Mas são outras as funções atribuídas a esta oncoproteína. Uma delas é a activação da telomerase provocando a imortalização da célula infectada, bem como transformação de numerosos factores de transcrição e coactivadores de transcrição, sinalização das citocinas, instabilidade genómica e degradação de proteínas (Ghittoni R., 2010).

ii) A oncoproteína E7

A proteína E7, contrariamente à E6, pode, por ela só imortalizar os queratinócitos humanos, mas para isso necessita de estar presente em grandes concentrações. (Ghittoni R., 2010).

E7 intervém na regulação do ciclo celular, repondo as células diferenciadas do epitélio, em mitose : para isso, E7 degrada pRb – e permite a libertação de E2F (factor de transcrição) afim de activar a sua transcrição e permitir a transição da fase G1 para fase S. É também responsável pela modulação de sinalização das citoquinas, bem como no processo de apoptose e metabolismo celular. (PEIYUE J. and YING Y., 2013)

iii) A oncoproteína E5

No que diz respeito às funções oncogénicas da E5, estas ainda não são totalmente conhecidas. Pelo facto de esta proteína ser extremamente hidrofóbica e de ter baixos níveis de expressão, dificulta a sua detecção. O mRNA HPV 16/18 E5, encontra-se presente com maior frequência nas displasias de baixo grado da esfera ano-genital, que nos cancros cervicais.

Aparentemente, E5 induz transformações celulares através de alterações das vias de sinalização dos receptores de factores de crescimento, tais como a *tyrosine-kinase growth factor*. Ao ligar-se a uma ATPase vacuolar, provoca um defeito de acidificação do endossoma e evita a degradação do receptor EGFR (PEIYUE J. and YING Y., 2013).

5 - Estratégias de escape ao sistema imunitário

Uma das particularidades do vírus HPV, é a capacidade de evitar as linhas de defesa do organismo. Isto, através de diversos mecanismos desde a mimetização molecular à inibição/modulação da expressão de componentes fundamentais do sistema imunitário.

O conhecimento dessas estratégias de escape ao sistema imunitário são fundamentais para futuramente contribuir à elaboração de novas estratégias terapêuticas.

i - “Low profile”

Uma das estratégias de escape do HPV, é manter-se discreto, quase invisível ao sistema imunitário. Existem diferentes formas e uma delas é que a expressão das proteínas virais apenas ocorre nos queratinócitos, acima da membrana basal, aquém da derme onde se encontram os vasos sanguíneos e linfáticos; assim sendo, aquando da infecção, não existe virémia, citólise, ou qualquer tipo de marcadores/sinais pro inflamatórios (Kanodia S. *et al.*, 2012). Para além disso, o material genético do HPV coda para proteínas não secretadas que se localizam quase exclusivamente no núcleo e com baixa expressão viral.

ii - Mimetismo molecular

O vírus HPV tem a capacidade de mimetizar as proteínas do hospede, e assim, escapar ao reconhecimento do “self” e “non-self” do sistema imunitário. Por exemplo a oncoproteína E6 do HPV 16 partilha motivos epitopes da proteína complementar XPGC (xeroderma pigmentosum group G), como também com a RBP-1 (retinoblastoma binding protein). O organismo, assimilando essas proteínas virais a proteínas do “self”, não activa os mecanismos imunitários necessários.

iii) - Modulação da apresentação génica

Sabe-se que as células T reconhecem as células infectadas através da interacção entre os seus receptores e os peptídeos virais ligados ao MHC (major histocompatibility complex), que se encontra nas superfícies das células. O HPV provoca uma diminuição da expressão do peptídeo MHC na superfície das células infectadas. Sabe-se também que os tumores associados à infecção viral HPV exibem menor quantidade de MHC Classe I. Nesses mecanismos estão implicadas as oncoproteínas E7 e E5 dos vírus HPV 16 e 18. A E7, que se encontra no núcleo, inibe o promotor para a expressão da cadeia MHC classe I. Por sua vez, E5, com localização endossomal, alcaliniza o complexo de

Golgi, levando ao disfuncionamento do tráfego endo e exocítico. Ora sendo que a estabilidade de MHC classe I é pH dependente, o seu transporte está comprometido, bem como a sua quantidade na superfície das células.

iv - Interferência com o IFN

Os interferões são moléculas chave na defesa do organismo contra as infecções virais. Têm por função, entre outras, ativar/atrair células do sistema imunitário para o local de infecção. São classificadas em IFN I (alfa e beta) e IFN II (gama). E7 inibe o sinal de transdução do IFN-alfa, ligando-se ao complexo p48/IRF-9 e impedindo a transcrição do factor ISGF-3, necessário para a ativação dos genes que expressam o interferão. Por outro lado, E6 liga-se a IRF-3, inibindo desta forma, a sua função de transactivação do mRNA do IFN-beta. (Kleine-Lowinski *et al* 2003)

v - Inibição das citocinas

As citocinas são moléculas responsáveis pela mediação da sinalização intercelular. São produzidas localmente por células do sistema imunitário (linfócitos T, monócitos, macrófagos, entre outras). Constituem uma das primeiras linhas de defesa do organismo e portanto a alteração da expressão destas moléculas pode levar à inibição de toda a resposta imunitária. Pois, no caso da infecção pelo HPV, observa-se que E6 e E7 inibem algumas citocinas, bem como alguns grupos de interleucinas e moléculas de adesão. Por exemplo, a MCP-1, que foi identificada como uma das primeiras quemoquinas e que esta presente em diversas células do sistema imunitário. Kleine-Lowinski *et al* (2003) demonstra que nas células epiteliais no trato genital feminino infectadas pelo HPV, a expressão de MCP-1 é suprimida. As oncoproteínas E7 e E6 são as responsáveis por esta supressão, embora não se conheçam os mecanismos pelos quais isso acontece.

III - Cancro oral HPV positivo: o diagnóstico

1 - Epidemiologia

i - Epidemiologia do cancro oral no mundo e em Portugal

O carcinoma espino-celular da cabeça e do pescoço, que inclui cancro da cavidade oral, da orofaringe e laringe, é o sexto cancro mais comum em todo o mundo. Todos os anos, estima-se que aproximadamente 650 000 novos casos são diagnosticados em todo mundo e que este cancro seja responsável por aproximadamente 350 000 mortes por ano. (Chaturvedi K., 2012)

Em Portugal, segundo Pinheiro *et al.* (2002), registam-se cerca de 1500 novos casos por ano, em que 1250 são do sexo masculino. Ainda neste estudo, nota-se que no nosso país, o cancro oral é responsável por 4% das mortes nos homens e que é a 5ª causa de morte por doença.

O álcool e tabaco são os principais factores de risco associados ao cancro oral, mas nestas últimas décadas e com a emergência de estudos caso-controlo, tem sido crescente o interesse por parte da comunidade médica e científica no papel patogénico do HPV no cancro oral. Surge deste modo a sugestão de classificação de cancro oral HPV positivo e HPV negativo. Embora se trate da mesma patologia, estas duas entidades possuem características epidemiológicas diferentes.

ii - Características epidemiológicas do cancro oral HPV positivo

Contrariamente ao cancro oral HPV-negativo, o HPV-positivo ocorre predominantemente em faixas e etárias mais jovens, com uma incidência crescente. (Marur S. *et al.*, 2010)

Em relação ao sexo, este atinge predominantemente os homens (ratio de 3:1) e como veremos posteriormente nos capítulos dos factores etiológicos, está intimamente ligado a

comportamentos sexuais (sexo oral, anal, múltiplos parceiros...). De facto, alguns estudos sugerem que os homens têm mais parceira(o)s sexuais durante a vida que as mulheres; este facto pode explicar a diferença entre a prevalência nos homens e mulheres (Gillison M., 2004).

No que diz respeito à localização, o carcinoma HPV positivo encontra-se com maior frequência na orofaringe (Olshan A., 2010). Isto porque o vírus HPV apresenta um tropismo específico pelos epitélios de Malpighi muco-cutâneos, de transição. Tal como acontece no colo do útero, em que as lesões aparecem predominantemente na zona de transição entre o endo e exo-colo, a chamada de zona de junção. Trata-se de uma zona em que existe epitélio queratinizado e não queratinizado, e que, sendo mais frágil, potencia a entrada no vírus nas camadas basais.

Numa meta-análise publicada em 2007, estima-se que os pacientes com lesões neoplásicas HPV-positivo têm uma maior taxa de sobrevivência, bem como uma menor taxa de recidiva, cerca de 48%, comparativamente com os pacientes com cancro oral HPV negativo. (Ragin C. and Taioli E., 2007)

2 - Etiologia e factores de risco cancro oral HPV positivo

i - Comportamentos sexuais

Existem, hoje em dia, evidências científicas de que o cancro oral HPV-positivo se assemelha a uma doença sexualmente transmissível. (Martin-Hernan F. et al., 2013) Daí que os principais factores de risco se prendam com os comportamentos sexuais. Comportamentos esses, que têm evoluído ao longo destas últimas décadas e que têm motivado a comunidade científica a elaborar estudos que analisam a relação entre a evolução dos comportamentos sexuais e o aumento da incidência do cancro oral.

Numa revisão, Veluire M. e Brasnu D. (2011). comparam três estudos realizados em França nos anos 1970, 1992 e 2006 que analisam os hábitos sexuais dos franceses.

Nessa mesma revisão comparam-se dados de estudos análogos realizados nos Estados Unidos, Suécia e Reino-Unido.

A prática de sexo oral, o aumento de parceiros sexuais durante a vida (principalmente nas mulheres) são as alterações nos comportamentos sexuais mais notáveis nestas últimas décadas. A diminuição da idade do primeiro ato sexual é também um dos factores com mais relevância neste estudo. A prática de sexo anal não se alterou significativamente aos longos dos anos. Embora estes estudos apresentem certas limitações (estudos em tempos diferentes, com diferentes metodologias) permanecem interpretáveis, pois a tendência geral de comportamentos confirma-se tanto nos Estados-Unidos como na Suécia ou no Reino-Unido.

Também Gillison *et al.*, (2012) demonstra uma correlação entre o número de parceiros sexuais e a incidência de cancro oral (O.R. nos indivíduos com 11 ou mais parceiros = 6,4 IC 95%: 1,9-22), bem como a prática de sexo oral (O.R. indivíduos com 6 ou mais parceiros de sexo oral = 4,3 IC95%: 1,4-14). Dahlstrom *et al.*, (2009) demonstraram que as práticas de sexo oral eram mais frequentes nos pacientes com cancro oral do que em outra localização, Kreimer *et al.* (2010), demonstram que a prevalência do cancro oral HPV positivo está fortemente relacionada com o número de parceiros sexuais, sexo oral e sexo anal.

ii - Tabaco e álcool

O tabaco e o álcool são os principais factores de risco no cancro oral. No que diz respeito ao cancro oral HPV positivo, este facto ainda não encontrou consenso científico. Alguns estudos apontam para uma associação entre o consumo de álcool/tabaco e o surgimento de cancro oral HPV positivo. Mas o que se sugere atualmente é que HPV aparenta ser um factor de risco aditivo (ao tabaco/álcool) no risco de carcinoma espino celular; são portanto dois factores independentes (Rolando Herrero, 2008). Sugere-se que tanto o tabaco/álcool como o vírus HPV, parecem, atuar, de forma independente no mesmo estágio de carcinogénese tanto na cavidade oral como na oro-faringe (por exemplo, inativação de p53) e que o HPV apenas contribui para aumentar o risco de cancro oral nos consumidores de tabaco.

3 - Lesões benignas associadas à infecção HPV

i - Verruga vulgaris

A *verruca vulgaris* é uma lesão papilomatosa que se traduz clinicamente por um nódulo ou pápula, geralmente séssil, irregular correspondendo a uma proliferação epitelial causada pelo HPV. Nos pacientes imunodeprimidos, pode ficar com um aspecto eruptivo. Na cavidade oral, localiza-se preferencialmente na língua, mucosa jugal e lábios (Castro T, 2006).

Os vírus HPV-2 e HPV-4 foram encontrados em mais de 55% das lesões verrucosas. (Chang F, Syrjanen S, Kellokoski J, 1991). Embora haja também relatos da presença dos vírus HPV-6 e HPV-11.

Este tipo de lesões são mais comuns em crianças e adolescentes do que em adultos, e raras nos indivíduos mais idosos.

Histologicamente, a verruga vulgar é constituída por um espessamento epitelial resultante da associação de uma acantose, papilomatose e hiperqueratose. Existem células atípicas, porém é considerada uma patologia oral benigna. Esta lesão distingue-se das restantes lesões papilomatosas pela presença de focos de células vacuolizadas: os coilocitos, que se caracterizam pela presença de um vacúolo central e um núcleo picnótico.

O diagnóstico é clínico e histológico. A detecção imuno-histoquímica das proteínas de estrutura do HPV pode confirmar a presença do vírus.

ii - Papiloma

Tal como a verruga vulgar, o papiloma surge aquando de uma infecção pelo vírus HPV. Trata-se, clinicamente de um tumor epitelial benigno, relativamente frequente, localizando preferencialmente na língua, palato mole, lábio inferior e úvula. Pode surgir

a qualquer idade, mas com mais frequência as nas faixas etárias 20-30 anos (Castro T, 2004).

São os vírus HPV-6 e HPV-11 que estão envolvidos no aparecimento desta patologia.

Histologicamente, a lesão típica é constituída por um epitélio pavimentoso espesso, recoberto por uma queratose que é variável em função do aspecto clínico. As cristas epiteliais invaginam no cório; assim, cada digitalização é composta de um eixo conjuntivo-vascular. Por vezes, quando essas digitalizações são numerosas formam um aspecto típico de arborização.

Nos casos de infecção pelo HIV, observa-se com frequência o aparecimento de lesões papilomatosas múltiplas, associadas a verrugas vulgares. Mas outros síndromes podem também apresentar este tipo de lesões; de facto observam-se papilomas múltiplos ao nível da mucosa jugal, gengiva e lábios nos síndromes da hipoplasia dérmica local (síndrome de Goltz) e síndrome de Down.

iii - O condiloma e condiloma acuminado

O termo condiloma derive do grego “*kondilus*” que significa tumor redondo e o termo acuminado deriva do latim “*acuminata*” que significa torna-se pontiagudo. Trata-se de uma lesão papilomatosa, sexualmente transmissível.

O HPV-6 e HPV-11 estão associados ao aparecimento deste tipo de lesão.

Embora seja uma lesão com predominância na região ano-genital, também se encontra na cavidade oral, sobretudo depois do aparecimento da infecção pelo HIV. O soalho da boca e o freio lingual são as zonas mais atingidas. Mas também se encontra este tipo de lesão na gengiva, na mucosa jugal, nos lábios, palato ósseo e língua.

Clinicamente, as lesões tem um aspecto variável: podem-se apresentar sobre a forma de uma discreta pápula de 1 a 2 milímetros de diâmetro, apenas visível, como também

aparecerem na cavidade oral como um tumor sésil ou mais raramente pseudo-pediculado de 1 centímetro de diâmetro, com aspecto papilomatoso ou de amora.

O condiloma acuminado é geralmente mais voluminoso que o papiloma. Muitas vezes são vários elementos que tendem a reagrupar-se e, conseqüentemente, aumentar o tamanho da lesão.

Este tipo de lesão é frequente em pacientes infectados com HIV.

O tratamento do condiloma e condiloma acuminado é cirúrgico, sendo a taxa de recidiva elevada, visto que existem quase sempre lesões em vias de desenvolvimento que não são eliminadas aquando da exérese. (Vera-Iglesias E, 2007)

4 - Lesões potencialmente malignas associadas à infecção HPV

i - Papilomatose oral florida

Esta entidade patológica caracteriza-se pela forma de uma papilomatose que pode degenerar em carcinoma epidermóide: trata-se de uma multitude de papilomas mucosos, verdadeiro carcinoma verrugoso de grau I, carcinoma epidermóide extremamente diferenciado, sendo muito tempo uma lesão de superfície, papilomatosa, queratósica e esbranquiçada. Trata-se de uma lesão potencialmente maligna que, estando em boca durante um longo período de tempo, pode degenerar em carcinoma invasivo.

Quanto ao aspecto clínico, observam-se conjuntos de vilosidades, moles aquando da palpação, de cor branca ou rosada numa mucosa sã ou leucoplásica. A maior parte das vezes é pediculada.

Quanto à localização, encontra-se com maior frequência na mucosa jugal, mucosa alveolar e gengiva. Os sujeitos de idade (mais de 60 anos) são os mais atingidos.

No que diz respeito ao exame histológico, o diagnóstico diferencial com um papiloma pode tornar-se difícil, sobretudo se a biópsia contém um fragmento superficial.

Quando diagnosticado a tempo, o prognóstico é bom. As recidivas são frequentes e as metástases são raras. O tratamento é a excisão cirúrgica.

ii - Leucoplasia oral

A leucoplasia oral foi, ao longo do tempo, sofrendo alterações na sua definição. Foi primeiramente definida em 1877 por (Grinspain, 1873) como uma “lesão branca idiopática da mucosa oral”. Em 1978, a OMS define a leucoplasia oral como sendo uma mancha ou placa branca, não removível à raspagem, que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente com outra lesão.

Atualmente, segundo Warnakulasuriya *et al.* (2007), o termo leucoplasia deveria ser utilizado afim de reconhecer manchas brancas, com risco discutível, tendo excluído as outras patologias conhecidas que não comportam risco acrescido de cancro.

O tabaco é um dos principais factores de risco de leucoplasia. A prevalência mundial está estimada em 2%, e é seis vezes mais frequente nos fumadores que nos não fumadores (van der Waal *et al.*, 2008). O seu potencial de malignização é estimado 16-62% (Martorell-Calatayud A., 2009).

No entanto, vários estudos apontam o HPV como responsável pelo surgimento de leucoplasia. Em 2001, 964 biópsias de leucoplasias foram analisadas, das quais 31,1% continham DNA de HPV. Os tipos 6 e 11 são frequentemente encontrados, seguidos dos tipos 16 e 18 (Miller C. *et al.* Johnstone B., 2001).

Em relação ao tratamento, a prevenção, pelo diagnóstico precoce da lesão, permanece o meio mais eficaz de evitar a progressão da doença. A nível de fármacos, os retinóides sistémicos bem como os corticóides são correntemente utilizados. A crioterapia, o laser de CO₂ e a ressecção cirúrgica são outras alternativas terapêuticas.

iii - Líquen plano oral

O líquen plano define-se por ser uma doença muco-cutânea inflamatória que se caracteriza por uma histopatologia específica e de etiologia ainda dúbia, de facto, os dados recentes da literatura apontam uma origem autoimune, mas o processo inflamatório e as interações celulares que leva ao desenvolvimento das lesões LPO, ainda não estão bem esclarecidas (Szpirglas H, Ben Slama, 1999).

O LPO atinge cerca de 1 a 2% da população e surge com mais frequência na mulher (ratio 2 :1) ; a idade média do diagnóstico é 57anos. É raro nas crianças e em indivíduos asiáticos (Silverman S, Bahl S., 1997).

Clinicamente, o LPO pode atingir todas as regiões da mucosa oral, mas as formas localizadas são mais frequentes que as formas difusas. A região póstero-inferior da mucosa jugal é a mais frequentemente atingida. As lesões apresentam-se na maior arte dos casos, bilateralmente.

Geralmente, não existe sintomatologia associada, excepto aquando das fases de agudização. São descritas sete identidades clínicas, sendo a reticular a mais frequente : é geralmente assintomática, de descoberta fortuita aquando de um exame médico de rotina. Tem um aspecto de rede linear branca, reticulado. Este tipo de lesão evolui de maneira inconstante para uma forma eritematosa e/ou erosiva aquando das fases de agudização.

Ainda não existe consenso científico no que diz respeito ao potencial de malignização do LPO. Existem estudos contraditórios sobre esse tema. No que diz respeito ao HPV, o assunto foi abordado primeiramente em 1977 por S. Syrjänen e seus colegas num estudo em que se discute a possível associação entre o vírus HPV, o LPO e o carcinoma espino-celular.

Já recentemente, a mesma autora, apresenta outro estudo em que foi realizada a genotipagem do virus HPV em lesões diagnosticadas como líquen plano. Foram encontrados em 15,9% das lesões, DNA de HPV. Os tipos genotipados foram : HPV

6/11/16/31/33. É concluído que a infecção HPV está associada a um subgrupo de líquen plano atrófico (Mattila R1, Rautava J, Syrjänen S, 2012).

No entanto, apenas « low-risk – HPV » foi associado às lesões a partir das quais se desenvolveu cancro.

Estudos futuros são ainda necessários para entender esta sinergia, visto ser o líquen plano uma lesão com etiologia não esclarecida, com manifestações clínicas diversas e uma fisiopatologia complexa, é difícil ter resultados concretos na matéria.

5 - Lesões malignas associadas ao HPV

i - Carcinoma espino-celular

Como já foi referido anteriormente, o carcinoma espino-celular HPV positivo comporta especificidades que o diferenciam do cancro oral associado ao tabaco/álcool.

De facto, este pode-se encontrar em indivíduos mais jovens, predominantemente homens (ratio 3:1), a localização mais frequente é a orofaringe (devido ao tropismo do HPV pelos epitélios de transição). Quanto ao prognóstico, este é melhor que no cancro associado ao tabaco/álcool.

Clinicamente, o carcinoma espino-celular HPV positivo, adota formas distintas e variadas, indo da úlcera crónica ao tumor nodular. Só o exame anatómico-patológico, e/ou genotipagem do HPV podem determinar a entidade patológica.

6 - A anamnese e exame clínico

i - A anamnese

A anamnese tem por objectivo de evidenciar o motivo da consulta através de um interrogatório efectuado pelo clínico. Trata-se de uma etapa primordial onde se

estabelece o primeiro contacto entre o médico e o paciente e que deve servir de impulsionador para a construção de uma relação de confiança.

A anamnese aplicada às lesões da mucosa oral, permite evidenciar o sintoma e os sinais clínicos, que muitas das vezes não coincidem. Sem sintoma, a descoberta de uma lesão será a maior parte do tempo, fortuita. Daí a importância do exame sistemático, essencial para o diagnóstico precoce da lesão, tema abordado mais amplamente no terceiro capítulo. (Thoné *et al*, 2000 ; Maladière *et al*, 1999)

Os sintomas relatados pelos pacientes, muitas das vezes, subjectivos, são eles: a dor (espontânea ou provocada, localizada, difusa, intermitente...), uma tumefacção (visível ou palpável pelo paciente), alteração de cor (podem ser pigmentações ou manifestações tumorais), alterações funcionais (disfagia...), ou até presença de fluidos na boca (sangue, pus...)

É importante conhecer a cronologia, a intensidade, frequência e todas as características inerentes aos sintomas descritos pelo paciente. É também fundamental deixá-lo exprimir-se pelas suas próprias palavras, guiando-o sem o influenciar.

É igualmente durante a anamnese que se conhecem os antecedentes médico, cirúrgicos, familiares, que podem orientar desde logo para um ou outra patologia. A medicação e o estado geral de saúde do paciente são escrutinados durante a anamnese. Neste interrogatório, não devemos descorar os hábitos e costumes. Hábitos tabágicos, consumo de álcool e hábitos sexuais. Estes últimos são um dos principais factores de risco para o cancro HPV +.

ii - Exame clínico extra-oral

O exame clínico vai permitir observar e analisar os sinais objectivos da patologia. Efetua-se sempre numa ordem sistemática e imutável. Realiza-se primeiramente o exame extra-oral, seguido do exame intraoral.

No exame extra oral inicia-se pela inspeção extra-oral. Começa aquando da anamnese e deve ser feita de forma metódica. Inspecciona-se a face e região cervical procurando alterações de cor, forma e tamanho dos tegumentos (lesões cutâneas, erupções, cicatrizes...). E de igual importância analisar a postura do pescoço bem como a simetria e motricidade facial.

A segunda fase do exame clínico extra-oral é a palpação e diz respeito essencialmente às cadeias ganglionares cervicais. As áreas ganglionares que interessam nos casos de lesões orais são as cadeias sub-mentonianas, sub-maxilares, fascias, parótidas e cervicais superiores e inferiores.

O examinador coloca-se por detrás do paciente e realiza a palpação da região cervical, ligeiramente flectida. Devem ser descritos o numero de gânglios (adenopatia única ou poliadenopatia), o local, o tamanho, a consistência, a sensibilidade, a mobilidade (ou aderência) em relação ao plano superficial e profundo, bem como a evolução ao longo do tempo.

Uma ou varias adenopatias cervicais, duras, fixas aos planos adjacentes e volume progressivamente crescente deve invocar a possibilidade de uma lesão maligna.

iii - O exame clínico intra-oral

O exame intraoral realiza-se sistematicamente, com o auxilio de um espelho intraoral. Tal como para o exame extra-oral, começa-se pela inspeção. Esta obedece a uma ordem especifica e sistemática: avaliação do vermelhão dos lábios, dos fundos vestibulares superiores e inferiores fazendo a eversão dos lábios; avaliação das regiões jugais, avaliação da língua. Observar a língua em repouso e em protrusão. Com esta observação, podem ser evidenciadas alterações da mobilidade lingual, como retrações e desvios, sugestivos de neoplasias. Tirar a língua para fora da boca, segurando-a com uma compressa de e examinar os bordos laterais. Deve-se também pedir para colocar a ponta da língua no palato e avaliar a mobilidade nos movimentos laterais. Avaliação do pavimento da boca, avaliação do palato duro e do palato mole e por fim a avaliação da oro-faringe e pilares amigdalianos.

Sem esquecer a inspeção cuidadosa de todas as zonas de rebordo ósseo edêntulo.

O exame intraoral deve permitir evidenciar características semiológicas objectivas tais como: a localização anatómica precisa da lesão mucosa, o tamanho, o aspecto da superfície (lisa, brilhante, ulcerada...), a presença de um escoamento (purulento, seroso, hemorrágico...).

A evolução dessas características no tempo é importante: devem poder ser comparadas ao longo do tempo, daí a necessidade de inscrever de forma clara e precisa o resultado do exame clínico no processo do paciente, bem com arquivar a informação visual em fotografias.

A palpação segue-se à inspeção. Esta pode ser uni ou bi-digital (um dedo no interior e outro no exterior da cavidade oral) e permite examinar às glândulas salivares, pavimento da boca, língua e todas as superfícies da mucosa oral. Aquando da palpação aprecia-se a consistência da lesão (mole, dura, flutuante...), e a relação dessa lesão com os tecidos adjacentes (lesão fixa, móvel...) (Maladière et al, 1999).

A anamnese e o exame clínico da cavidade oral são etapas indispensáveis ao despiste e diagnóstico das lesões malignas ou potencialmente malignas e deve ser realizado de forma sistemática.

E a partir do exame clínico e anamnese que se vai elaborar um diagnóstico ou suspeita de diagnóstico que levará o clínico a confirmar com exames auxiliares, nomeadamente, e no caso de cancro oral HPV +, a biópsia.

7 - A biópsia e o exame anatomopatológico

i - Definição

A biópsia caracteriza-se pela recolha de um fragmento (ou totalidade) da lesão afim de ser analisado a nível histológico e/ou citológico para confirmar ou infirmar o

diagnóstico clínico. Pode ser excisional, quando compreende a totalidade da lesão. Neste caso fala-se de exérese cirúrgica e além do propósito diagnóstico, também se trata de um meio terapêutico. Quando apenas um fragmento é retirado, fala-se de biópsia incisional.

ii - Indicações e contraindicações

A biópsia é indicada nos casos de lesões de aspecto benigno: quistos, fibromas, lipomas e outras entidades patológicas benignas. Tem por objectivo confirmar o diagnóstico inicial do médico dentista. (Gauzeran, 2007)

É também indicada em caso de lesões em que os sinais e sintomas não permitem afirmar um diagnóstico (formas atípicas de líquen plano, eritema polimorfo, lúpus eritematoso).

É evidentemente indicada em lesões com aspecto displásico ou de malignidade.

No caso de lesões com critério de malignidade evidente, recomenda-se realizar, em meios especializados, a exérese cirúrgica da lesão afim de evitar a disseminação local de células malignas. (Grimoud *et al*, 2002 ; Gauzeran, 2007)

As lesões vasculares, como o angioma, comportam um risco hemorrágico significativo. Por esse motivo é contraindicada a realização da biópsia.

Os pacientes com o estado geral alterado (hemopatias) ou outras patologias sistémicas não representam em si uma contraindicação, mas sim precauções acrescidas.

O local da lesão que se deve biopsar, afim de aumentar as probabilidades de estabelecer um correto diagnóstico, é fundamental. É necessário escolher uma zona representativa da totalidade da lesão. Se esta for difusa, muito extensa ou heterogénea, recolhem-se várias amostras, numeradas e identificadas; nestes casos, o número de amostras aumenta a probabilidade de assertividade do diagnóstico. No entanto, quanto maior for a extensão da lesão, menor é a probabilidade de recolher uma amostra representativa da

lesão. Daí a importância do diagnóstico precoce, que como o nome indica, detetada a lesão num estado inicial, o seu tamanho favorece a eficácia da biópsia

Em relação à técnica, inicia-se a técnica anestesiando o paciente localmente. A recolha da amostra realiza-se com o auxílio de um bisturi (nº15 a maior parte das vezes); a incisão mais frequente é a elíptica. A amostra deve englobar parte da lesão e tecido são. Deve ter volume suficiente (comprimento, largura e espessura) para que o histologista possa realizar cortes em dois planos perpendiculares. Evitam-se zonas ulceradas ou necróticas, que são de difícil interpretação. Termina-se com a sutura.

A amostra (ou amostras) são em seguida colocadas num frasco com um fixador (geralmente Formol 10%). Esse frasco deve conter 20 vezes o volume da amostra.

É fundamental registar todas as informações numa ficha informativa relativa ao paciente que iram complementar a análise do patologista. Devem constar dados relativos ao paciente (nome, idade, sexo, data de nascimento, antecedentes médico-cirúrgicos...), relativos ao médico-dentista (nome, nome do consultório, telefone...) relativos à lesão (descrição da lesão, do seu local, da sua história, orientação do fragmento...).

Para entender o conceito de OIN (Oral Intraepithelial Neoplasia), que deriva da analogia de CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia), é necessário reportar-se às noções de displasias epiteliais. Estas são lesões que se traduzem pela anomalia de multiplicação, crescimento, diferenciação e maturação dos queratinócitos. Segundo a espessura das camadas displásicas, distinguem-se (Warnakulasuriya *et al*, 2008):

- as displasias ligeiras (DL): em que as camadas displásicas ocupam menos de 1/3 da espessura do epitélio e em que as atipias são discretas ou moderadas.
- as displasias moderadas(DM): as camadas displásicas ocupam entre 1/3 a 2/3 da espessura do epitélio e em que as atipias celulares são moderadas
- as displasias severas (DS): em que as camadas celulares displásicas ocupam mais de 2/3 da espessura do epitélio e as atipias são moderadas ou marcadas.
- O carcinoma in situ (CIS): trata-se de um carcinoma epidermóide, ocupa toda a espessura do epitélio, sem atravessar a membrana basal.

Desta forma, distinguem-se: OIN 1 que corresponde a DL, OIN 2 que corresponde a DM e OIN 3 que corresponde a DS e CIS).

Atualmente esta classificação tende a ser binária, ou seja, designação de lesão de baixo risco e lesão de alto risco. Esta nova classificação é baseada nos mesmos critérios citológicos que o conceito de OIN (Van der Wall, 2008: (65)). De facto, este último falha na fiabilidade porque é difícil para os anatomopatologistas de fazer uma estimativa exata do grau de displasia, o que pode envolver a conduta terapêutica e o prognóstico. As displasias ligeiras, por exemplo, necessitarão de uma vigilância regular enquanto que as displasias severas ou CIS, serão tratadas cirurgicamente.

Mas o problema coloca-se com a categoria das displasias moderadas: Kujan et al (2006), demonstra que as displasias moderadas tem um potencial de malignização considerável (46,7%). Além disso, mais de 87,5% dos casos de DM, classificadas na categoria das lesões de alto risco, progridem para um carcinoma epidermóide. Em suma, este estudo demonstra que uma classificação binária permite ao clínico de decidir um plano terapêutico mais adaptado à lesão e ao seu potencial de cancerização que o conceito do OIN, nomeadamente para as displasias moderadas. Mas são ainda necessárias investigações suplementares para se poder avaliar a classificação binária.

IV - Cancro oral HPV positivo: a prevenção

A prevenção assenta no estudo, na compreensão e, se possível, na erradicação de factores que favorizam o desenvolvimento da doença. Neste capítulo serão abordados a prevenção secundária o diagnóstico precoce e a prevenção primária, a vacinação contra infeções vírus HPV.

1 - O diagnóstico precoce

Sabe-se hoje em dia que mais de 70% dos tumores da cavidade oral são diagnosticados num estadio avançado (T3 e T4), e apesar dos progressos médicos a nível da quimio e radioterapia, a taxa de sobrevivência aos 5 anos é de aproximadamente 50%. Estes números refletem a lacuna do diagnóstico precoce; de facto se as lesões malignas fossem diagnosticadas e tratadas em estadios precoces, a taxa de sobrevivência excederia os 80% (Silverman S., 2010).

É da responsabilidade do médico dentista realizar a anamnese e exame clínico completo e sistemático que permite a detecção de lesões potencialmente malignas ou malignas.

Mas alguns estudos demonstram que existe uma lacuna em relação ao conhecimento por parte dos médicos dentistas no que diz respeito ao diagnóstico e prevenção do cancro oral (Applebaum E et al., 2009). Nos Estados Unidos, programas de formação contínua foram implementados afim de aumentar as competências dos médicos dentistas nesta área específica. Segundo Silverman S., (2010), os médicos dentistas aderem com interesse a este tipo de formação contínua.

E também dever do médico dentista de promover a instrução e informação junto do paciente nomeadamente no que diz respeito autoexame da cavidade oral e a promoção de hábitos saudáveis.

2 - A vacina

Existem, hoje em dia, duas vacinas contra o vírus HPV.

i - Gardasil®

A vacina quadrivalente, Gardasil® que é dirigida contra as infeções com HPV tipo 6, 11, 16 e 18, desenvolvida pelos laboratórios *Sanofi Pasteur* e *Merck Vaccines*. Esta vacina foi criada para ser utilizada em mulheres com idades compreendidas 9-26 anos

para fins de prevenção do cancro do colo do útero, cancro da vagina e vulva. É constituída por partículas semelhantes as do vírus HPV (*Virus Like Particules – VLP*) produzidas a partir de proteínas L1 da cápside maior dos tipos 16 e 18 do vírus HPV. Além disso, também estão incluídas na vacina proteínas da cápside dos tipos 6 e 11, responsáveis, em grande parte da papilomatose juvenil (Stanley M, Lowy DR, Frazer I., 2008). A Gardasil® está disponível no mercado sob a forma de solução injetável (intramuscular) 0,5ml, administrada em três doses aos 0, 2 e 6 meses.

ii - Cervarix®

A Cervarix®, vacina bivalente que protege contra os tipos 16 e 18 do vírus HPV. É fabricada pelos laboratórios *GlaxoSmithKline Biologicals*. Tal como a anterior, foi criada com o intuito de prevenir o cancro do colo do útero. Esta consiste em VLP de L1 do tipo 16 e 18, com adjuvante de hidróxido de alumínio e lípido monofosforilado.

Cervarix® apresenta-se no mercado sob a forma de solução injetável (intramuscular) de 0,5mL, administrada igualmente em três doses aos 0, 1 e 6 meses.

3 - A eficácia da vacina HPV contra o cancro do colo do útero

A vacinação contra o colo do útero é uma medida de saúde pública recente. Na maior parte dos países, a vacinação iniciou-se a partir de 2006-2008. Como tal, os dados científicos quanto à eficácia, inocuidade e outras características da vacina ainda não estão esclarecidas e estão longe de obter unanimidade na comunidade científica.

Segundo a AHRPD (*The Alliance for Human Research Protection*), a vacina Gardasil® ainda não demonstrou cientificamente nem a sua inocuidade nem a sua eficácia ao longo dos poucos ensaios clínicos relacionados com este tema. No entanto os representantes dos laboratórios que comercializam a vacina não só afirmam com certeza que a vacina é eficaz sobretudo quando é administrada antes do primeiro contacto com o vírus, como também recomendam esquemas de vacinação. No entanto, mesmo do lado dos laboratórios ainda se coloca a questão da duração da eficácia da vacina.

Alguns autores, nomeadamente virologistas, afirmam que existe um risco que a vacina favoreça a infeção de outros tipos de HPV, que se tornariam ainda mais hábeis em evitar o sistema imunitário, ou seja, provocar uma “pressão seletiva”.

Aqueles autores mais reticentes a vacinação de larga escala defendem que, no que diz respeito à prevenção do cancro do colo do útero, a melhor solução afim de diminuir a incidência da doença é a prevenção secundária, ou seja a realização de esfregaços (exame Papanicolau) anuais (ou bianuais) afim de despistar anomalias cito-histológicas do colo do útero. Outras medidas preventivas tais como o uso de preservativo e redução do número de parceiros sexuais são igualmente recomendadas.

Por outro lado, encontra-se na literatura científica, autores que defendem a eficácia da vacina, como o caso de M. Stanley (2007), que refere no seu artigo que um estudo multicêntrico que seguiu durante 5 anos mulheres com idades compreendidas entre os 16 e 23 anos, demonstrou que a vacinação com Gardasil® aos 0, 2 e 6 meses resulta numa eficácia de 100% na prevenção da infeção persistente do colo do útero causada pelo HPV 6/11/16 e 18. Este autor é consultante nos laboratórios *GlaxoSmithKline Biologicals*, *Sanofi Pasteur* e *Merck Vaccine*.

4 - Vacinação: as práticas e recomendações em alguns países

A vacinação contra o cancro do colo do útero é já uma realidade em muitos países europeus e por todo o mundo, essencialmente nos países ditos « industrializados ».

Todos eles abordam a questão da vacinação sempre em relação ao cancro cervical e não exclusivamente ao cancro oral HPV.

i) Recomendações e práticas na Europa

Na Europa, as recomendações para vacinação contra o HPV em mulheres foram introduzidas em quase todos os países da Europa Ocidental, com alguns deles também oferecem programas de financiamento nacionais ou regionais. Foi introduzido pela

primeira vez em 2007, na Bélgica, França, Alemanha e Itália. Em 2008, outros países também recomendaram a vacinação, como a Grécia, Luxemburgo, Países Baixos, Roménia, Espanha, Suíça e Reino Unido. Outros países europeus seguiram (Dinamarca, Noruega, Portugal, San Marino, e Macedónia). A Suécia e Irlanda iniciaram os programas de vacinação em 2010, sendo estes os últimos na Europa. Os conselhos consultivos de vacinação em 21 dos 29 países da UE têm recomendado em manter os programas de vacinação contra o HPV ativos (Dorleans F *et al.*, 2010).

Em outros países como por exemplo a República Checa, a Eslovénia, a Letónia e a Islândia, a vacinação contra o HPV tem sido recomendada, mas não foi realmente integrado nos programas nacionais de imunização.

Dorleans F *et al.*, (2010), registaram uma elevada heterogeneidade nas estratégias de implementação da vacinação contra o HPV em países europeus: de facto as recomendações para a faixa etária de vacinação inicial varia entre os 10 e 18anos e as segundas doses variam de 12 para 24anos.

Até hoje, os alvos das campanhas de vacinação são as meninas / mulheres em todos os países europeus com exceção da Áustria, que embora não financie a campanha, recomenda a vacinação também nos jovens rapazes. Hoje em dia, a vacina tetravalente é também recomendada pelas principais organizações de saúde (por exemplo, FDA, EMA) para jovens até 26 anos de idade.

Em Portugal, a vacinação é universal, de rotina, não obrigatória e gratuita nos centros de saúde. Aplica-se às jovens (e só aos pacientes de sexo feminino) que fazem 13 anos de idade no respectivo ano civil.

A campanha de vacinação iniciou-se em 2008, com a coorte de nascimento em 1995 (13 anos em 2008). No entanto, a vacina pode-se iniciar o esquema de vacinação dos 12 aos 18 anos, para aquelas jovens que não foram vacinadas.

A vacina tetravalente custa ao estado 41euros cada unidade.

Em França, a vacinação é recomendada nas meninas dos 11 aos 15 anos. Podem no entanto ser vacinadas as jovens dos 15 aos 18 anos. As duas vacinas, Gardasil® ou Cervarix®, podem ser administradas, sendo que o preço é de 123,44 € e 111,52€ respectivamente. São reembolsadas pela segurança social em 65%.

Neste país em particular, tanto a comunidade médica como a população em geral, estão reticentes em relação a esta vacina, isto porque vários processos judiciais foram contra o laboratório Sanofi-Pasteur, que comercializa a vacina, devido ao surgimento de efeitos secundários graves após a toma da vacina. No entanto, a Gardasil®/Cervarix® mantêm-se no esquema de vacinação francês, desde 2006.

ii - Recomendações e práticas em outros países não europeus

Em 2007, o Canadá e a Austrália, que têm sistemas nacionais de saúde, implementaram a vacinação nas jovens através de programas baseados em escolas. Segundo *Australian Government, Department of Health and Ageing, National Advisory Committee on Immunization (N.A.C.I)*, a cobertura vacinal alcançou taxas de cobertura variando de 63,7% a 79,6% na Austrália e de 50% para 85% no Canadá respetivamente.

Na Austrália, os últimos estudos epidemiológicos demonstram que com uma cobertura de 83% das jovens mulheres com idades inferiores aos 21 anos que receberam a primeira dose da vacina, o diagnóstico das verrugas genitais diminuiu 93% até o quinto ano do programa de vacinação. (Ali H. *et al.*, 2013).

No final de 2011 e início de 2012, tanto o *P.B.A.C. (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)* como o *N.A.C.I.* recomendam a vacinação de rotina HPV para homens e mulheres; o programa começou na Austrália em janeiro de 2013.

Inicialmente, os Estados Unidos da América (E.U.A.), recomendada a vacinação de rotina nas meninas entre 11 e 12 anos de idade, com programas de segunda dose de vacinação até aos 26 anos de idade. Embora o sistema de saúde americano privado não seja comparável com a maioria dos sistemas públicos de saúde europeus, a vacina é gratuita tanto para os pacientes com seguros de saúde privados como para aqueles que

não têm seguro através dos programas *Medicaid* e a *Vaccine for Children* (VFC), que disponibiliza a vacina gratuitamente para meninas até 18 anos de idade.

Mesmo assim, os E.U.A. encontram vários obstáculos para alcançar altas taxas de cobertura vacinal de forma eficaz e em todas as regiões; de facto, o rendimento médio é de apenas cerca de 20%. Em 2011, o *Advisory Committee on immunization Practices* (ACIP) levou em conta os novos dados relativos à eficácia das vacinas, as baixas taxas de cobertura, e os encargos da vacina, recomenda a vacinação de rotina para homens e mulheres. No mesmo sentido vai a *American Academy of Pediatrics*, que recomenda a vacinação nos jovens homens bem como as mulheres.

4 - Principais problemáticas ligadas à vacinação

i - Idade da vacinação

Antes dos 15 anos e depois dos 26 anos, idades limite em múltiplos ensaios clínicos, não existem provas diretas da eficácia da vacina nas lesões cervicais. No entanto, na faixa etária dos 9-15 anos (rapazes incluídos) vacinados, a taxa média de anticorpos anti-HPV eram mais elevados que nas faixas etárias superiores com mais efeitos indesejáveis observados (Reisinger K., 2007).

A vacinação realizada fora das idades recomendadas está mal avaliada e coloca dois problemas: a vacina nos mais jovens provoca uma forte reação imunitária, mas de duração ainda desconhecida, como no caso das mulheres de mais idade. Além disso, essas pacientes apresentam geralmente várias patologias, que podem intervir com o sistema imunitário: a conjugação da vacinação e o surgimento de uma patologia concomitante poderia sempre deixar dúvidas sobre um eventual etiológico da vacina (Shwartz T., 2006).

ii - Gravidez e vacinação

Existem poucos ensaios clínicos em relação a este assunto. Num estudo com 2266 mulheres grávidas (1115 vacinadas e 1151 placebo) sobre 19538 (11,6%) incluídas no estudo. Nas mulheres que tinham uma gravidez estimada durante os 30 dias após uma injeção de vacina quadrivalente, 5 casos de anomalias congénitas foram observadas contra 0 casos no grupo placebo. No que diz respeito às gravidezes que se iniciaram 30 dias após a injeção, 10 casos de anomalias congénitas foram observadas contra 16 casos no grupo placebo. Não existem ainda dados concretos (tendo em conta o número reduzido de efetivos durante os ensaios) para recomendar a vacinação durante a gravidez. No entanto, não existem indicações para a interrupção da gravidez nos casos de administração de uma dose de vacina numa parturiente.

iii - Vacinação nos homens

A vacinação nos homens poderá proteger os parceiros sexuais e diminuir, nos sujeitos vacinados, o risco de lesões induzidas pelo HPV, não só a nível da orofaringe, mas também cancro do pénis e do ânus. Existem inúmeros estudos sobre a matéria, mas essencialmente projeções e modelos matemáticos.

E sabido que no caso da vacinação contra o HPV, esta efectuada só nas mulheres não vai erradicar a doença, visto que os homens também são portadores.

Além disso, os programas de vacinação apenas visam o cancro do colo do útero, quando os benefícios da vacina podem ir mais além, nomeadamente na prevenção do cancro oral. É expectável que a vacinação nos homens facilite a erradicação do cancro do colo do útero, reduza a transmissão do vírus, aumente a imunidade, e contribua para a prevenção de doenças associadas ao HPV em ambos os sexos. (Brisson M. *et al.*, 2011).

Nem o E.M.A. (*European Medicines Agency*) nem o E.C.D.C. (*European Centre for Disease Prevention and Control*) emite recomendações para o estabelecimento de programas de vacinação em meninos ou homens.

Cancro oral HPV positivo: diagnóstico e prevenção

Em 2010 e 2012, a Sociedade Italiana de Andrologia, a Sociedade Italiana de Urologistas e da Sociedade Italiana de Andrologia e Medicina Sexual juntaram um painel de especialistas que criaram uma declaração de consenso argumentando que a vacina deve ser administrada de forma gratuita aos homens e desenvolverão uma plataforma de compromisso entre a comunidade científica no que diz respeito à vacinação contra o HPV.

Os homens desempenham um papel chave no paradigma de infecção pelo HPV: tanto como pacientes como portadores e transmissores da infecção e dados científicos demonstram que os homens são afetados quase tão frequentemente quanto as mulheres. (Weiss TW. *et al.*, 2010). No entanto os homens não beneficiam, contrariamente às mulheres de qualquer tipo de teste ou de estratégia de prevenção no que concerne a infecção HPV.

No que diz respeito à transmissão anal, hoje em dia sabe-se que as lesões penianas desempenham um papel importante na transmissão de HPV de alto risco. Nas mulheres, a mucosa anal é um reservatório de HPV e que pode ser uma fonte de re-infecção para o colo do útero (Calore E. *et al.*, 2011). No entanto, não está provada a associação entre a prática de sexo anal e a prevalência de alterações citológicas anais.

Incluir os homens em programas de vacinação contra o HPV aumenta a sua classificação na lista de decisões urgentes a serem tomadas pelos decisores políticos [98-101]. A informação sobre doenças relacionadas com o HPV é baixa ou quase nula na população masculina. No entanto, a partir de estudos que analisam a aceitação da vacinação nos meninos/jovens rapazes, por parte dos pais, indicam que estes estariam dispostos a vacinar os seus filhos de sexo masculino (Brewer N. *et al.*, 2010). Além disso, a inclusão dos homens no programa de vacinação também irá aumentar a cobertura em mulheres. (Chesson H. *et al.*, 2010)

O debate sobre a introdução da vacinação masculina está a decorrer e a comunidade científica já tomou consciência da problemática.

iv - Vacinação nos indivíduos imunodeprimidos

Os pacientes imunodeprimidos, essencialmente os pacientes seropositivos HIV e transplantados, estão particularmente susceptíveis ao vírus HPV. Na maior parte das vezes, as infeções nestes sujeitos tem características específicas como por exemplo: diferentes tipos de vírus HPV, uma importante carga viral e as lesões cervicais de alto risco são menos frequentemente associadas ao HPV 16 (Clifford G., Goncalves M., Franceschi S., 2006)

A eficácia da vacinação nestes doentes ainda está a ser avaliada e as hipóteses de doses vacinais mais elevadas, bem como várias doses vacinais ainda têm que ser verificadas.

v - O custo da vacinação

De todas as problemáticas abordadas, esta é certamente a que causa maior reticência nos poderes públicos para a vacinação de larga escala.

A insuficiência de estudos clínicos de longo prazo torna difícil uma avaliação do custo-benefício da vacinação contra o HPV (Hymel P., 2006).

Uma visão geral dos resultados de muitos estudos económicos, mostram que a vacinação contra o HPV produz benefícios imediatos do pontos de vista epidemiológico e em termos de custos evitados para sistemas de saúde específicos de cada país (Chesson H. *et al.*, 2008). Tal como foi dito anteriormente, embora as estimativas oscilem dependendo das variáveis utilizadas, o custo-eficácia da vacinação contra o HPV foi confirmado por vários estudos baseados em modelos matemáticos que foram projetados para avaliar diferentes estratégias de vacinação (Mennini F. *et al.*, 2009).

Nos Estados-Unidos, estudos fármaco-económicos baseados em modelos matemáticos, indicam que a introdução da vacinação HPV possa ter uma melhor relação custo-eficácia que as atuais medidas preventivas. É o caso de Goldie *et al.*, (2004) : neste estudo é demonstrado que a vacinação de meninas com idade de 12 anos combinado com teste Papanicolau bianual iniciado aos 24 anos resulta num ICER – *Incremental*

cost-effectiveness ratio de 24,300\$ por QALY *Quality-adjusted life years*. No entanto esses modelos ainda necessitem de uma validação antes do estabelecimento de conclusões definitivas.

Outros estudos avaliam as consequências de uma estratégia de implementação vacinação massiva e os aspectos económicos. Por exemplo, a Agência Canadiana para Drogas e Tecnologias em Saúde avaliou o custo-efetividade da vacinação contra o HPV em mulheres e calculou um custo por QALY no valor de 14.224 € para a vacina HPV tetravalente e 21.540 € para a vacina HPV bivalente (Mennini F. *et al.*, 2009). Na Itália, outro estudo QALY revela que o custo de vacinas HPV quadrivalente na Itália é de 9,569 € (Favato G. *et al.*, 2012).

Os modelos matemáticos publicados utilizando ambos homens e mulheres são baseadas em suposições que não são totalmente baseada em evidências. Existem poucos estudos que incluem homens e aqueles que estão disponíveis também não incluem todas as doenças relacionadas com o HPV em ambos os sexos.

O aumento das taxas de cobertura em mulheres é um verdadeiro desafio na maioria dos países e é improvável que seja realizado, a menos que um esforço orçamental seja feito pelas autoridades de saúde (campanhas de saúde pública, etc.).

A recomendação do C.D.C. (Centers for Disease Control and Prevention), em novembro de 2011, em que os meninos, assim como as meninas, deveriam ser vacinados contra o HPV, foi baseada na afirmação de que a inclusão no sexo masculino é de baixo custo quando as taxas de cobertura em mulheres são baixas, como é o caso nos Estados Unidos.

Na Austrália, onde a cobertura vacinal contra o HPV em mulheres é alta (> 80%), a decisão de incluir a vacinação de rotina nos meninos de 12/13 anos de foi apoiada pelo facto de ter sido demonstrado que a inclusão da vacinação nos homens poderia ser rentável. (Nolan T. *et al.*, 2010). Seguindo o exemplo da Austrália, em janeiro de 2012, o N.A.C.I. do Canadá recomendou a extensão da vacina HPV quadrivalente para

homens entre 9 e 36 anos de idade e vacinação de rotina de meninos de 12 anos de idade.

Quando são acrescentados outros elementos nesses modelos matemáticos, como por exemplo, outras doenças além do cancro do colo do útero, o custo por QALY diminuiu significativamente. Além disso, o facto de não integrar o número de cancros não cervicais em ambos os sexos, leva a uma importante subestima do custo por QALY.

Elbasha *et al.*, (2010) apresentou todos os resultados epidemiológicos e o número de casos evitados por vacinar os homens, além das mulheres. O tipo de HPV mais oncogénico pode ser o mais difícil de eliminar através da vacinação unicamente das meninas.

Assim benefícios substanciais podem ser expectados adicionando os meninos/jovens rapazes nos programas de vacinação, sobretudo quando a cobertura de vacina contra o HPV é <50% entre os jovens (Brisson M. *et al.*, 2011).

No que diz respeito aos homens homossexuais, a relação custo / eficácia do impacto sobre a população geral na inclusão da vacina de rotina para os homossexuais ainda está ser estudada. Os rapazes e raparigas vão beneficiar da vacinação contra o HPV se vacinados rotineiramente e de preferência, antes de se tornarem sexualmente ativos.

Além de proteger os homens heterossexuais e as suas parceiras, a vacinação de rotina dos rapazes numa idade jovem é também a melhor forma de chegar aos homossexuais. Além disso, nas fases iniciais da vida sexual, para um número significativo de MSM, não é invulgar que existam relações heterossexuais, contribuindo desta forma, para a transmissão do vírus (Reece M., *et al.*, 2010).

CONCLUSÃO

O cancro oral é um verdadeiro problema de saúde pública e embora a incidência do cancro oral associado ao tabaco e álcool tenha vindo a diminuir, assiste-se, nestas duas últimas décadas a um aumento de casos de cancro oral HPV+.

As alterações dos comportamentos sexuais, num contexto cultural de igualdade de géneros, como também as fortes campanhas de cessação tabágica e etílica, levaram a esta modificação epidemiológica.

Os resultados em relação ao diagnóstico precoce são muito insuficientes e a prevenção primária ainda está longe de ser uma realidade tanto em Portugal como no resto do mundo. O médico dentista detém, neste contexto, um papel chave na prevenção da patologia oncológica da cavidade oral, sistematizando a sua anamnese e exame clínico e valorizando a promoção da informação, educação do paciente no que diz respeito aos factores de risco cancro oral HPV positivo.

Só assim se conseguirá uma população informada e deste modo, a consciencialização do problema por parte dos poderes públicos que poderão no futuro decidir de planos de saúde em prol da prevenção desta doença, nomeadamente no que diz respeito à vacinação.

A conjugação do papel do médico dentista na prevenção dos comportamentos de risco e a associação deste papel a um potencial efeito benéfico da vacinação poderá contribuir para uma redução das taxas de prevalência das lesões orais associadas ao HPV.

BIBLIOGRAFIA

Applebaum E, *et alii*. (2009) Oral cancer knowledge, attitudes and practices. A survey of dentists and primary care physicians in Massachusetts. *Journal of American Dental Association*, 140, pp. 461–467

Castro T. and Bussoloti Filho I. (2006) Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 72, pp. 272–82.

Castro T. *et alii*. (2004) Oral manifestations associated with human papillomavirus (HPV) current concepts. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 70, pp. 546–50.

Chang F., Syrjanen S. and Kellokoski J. (1991) Human papilloma virus infections and their associations with oral disease. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 20, pp. 305-10.

Clifford G., Goncalves M., Franceschi S. (2006) Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *Aids*, 20(18), pp. 2337-2344.

Doorbara J. *et alii*, (2012) The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses, *Vaccine*, Vol. 30, November, pp. 55–70

Doorbara J. (2012) The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine*, 30, pp. F55-F70

Ghittoni R. *et alii*. (2010) The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes*, 40(1), February, pp. 1-13.

Gillison ML. (2004) Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Seminars in Oncology*, 31(6), pp. 744–754.

Hymel P. (2006) Decreasing risk: impact of HPV vaccination on outcomes. *American Journal of Management Care*, 12:S4, pp. 73–83.

Jiang P. and Yue Y. (2014) Human papillomavirus oncoproteins and apoptosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(1), January, pp. 3-5.

Kanodia S., Fahey L. and Kast W. (2007) Mechanisms Used by Human Papillomaviruses to Escape the Host Immune Response. *Current Cancer Drug Targets*, 7, pp.79-89

Letian T. and Tianyu Z. (2010) PMC2820467 Cellular receptor binding and entry of human papillomavirus. *Virology Journal*, Vol. 77(2) pp. 556-559

Martin-Hernan F *et alii.* (2013) Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Medicina Oral Patologia Oral e Cirurgia Bucal*, 18(1), pp. 439-44

Martorell-Calatayud A. *et alii.* (2009) Oral leukoplakia: clinical, histopathologic, and molecular features and therapeutic approach, *Actas Dermosifiliograficas*. 100(8), October, pp. 669-684.

Mattila R., Rautava J., Syrjänen S. (2012) Human papillomavirus in oral atrophic lichen planus lesions. *Oral Oncology*, 48(10), October, pp. 980-984.

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

McLaughlin-Drubin and Müngerque K. (2009) Oncogenic Activities of Human Papillomaviruses. *Virus Research*, 143 (2) pp.195-208

Miller C. and Johnstone B. (2001) Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 91(6), June, pp. 622-635.

Moody C. and Laimins L. (2010) Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer*, Vol 10(8), August, pp. 550-560.

Muñoz *et alii.* (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, pp. 518–527

Olshan AF. (2010) *Epidemiology, pathogenesis, and prevention of Head and Neck Cancer*. New York, Springer.

Ragin C. 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.

Reisinger K. *et alii.* (2007) Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(3), pp. 201-209.

Renée L. *et alii.* (2003) Interactions between Papillomavirus L1 and L2 Capsid Proteins *Journal of Virology*. vol. 77(8), April, pp. 4818–4826.

Shafti-Keramat S. *et alii.* (2003) Different Heparan Sulfate Proteoglycans Serve as Cellular Receptors for Human Papillomaviruses. *Journal of Virology*, vol. 77(24): pp. 13125–13135.

Shwartz T. (2006) Human papillomavirus (HPV) 16/18 L1 AS04 virus-like particle (VLP) cervical cancer vaccine is immunogenic and well-tolerated 18 months after vaccination in women up to age 55 years. Proceedings of the 2007 ASCO Annual Meeting. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (18S), p. 3007.

Silverman S, Bahl S. (1997) Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. *American Journal of Dentistry*, 10, pp. 259–263.

Silverman S. *et alli*. (2010) Oral and Pharyngeal Cancer Control and Early Detection, *Journal of Cancer Education*. 25(3), September, pp. 279–281

Stanley M, Lowy D., Frazer I. (2006) Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 24 (Suppl 3) pp. 106–13.

Szpirglas H. and Ben Slama L. (1999) *Pathologie de la muqueuse buccale*. Paris, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier.

Veluire M and Brasnu D. (2011) Évolution des comportements sexuels en France et émergence de nouveaux cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bulletin du Cancer*, 98, pp.1185-1192.

Vera-Iglesias E. (2007) Focal epithelial hyperplasia. *Actas Dermosifiliograficas*, 98(9), November, pp. 621-623.

Warnakulasuriya S. *et alii* (2007) Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology Medicine*, 36, pp. 575–580