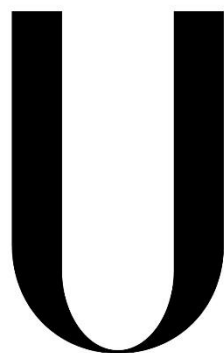


Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina Dentária



**LISBOA**

---

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA

**VPH 16 e 18 como fator de risco do carcinoma pavimento-celular.**

**Ayannie Tamayo Ponce**

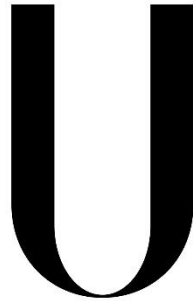
Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2017



Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina Dentária



LISBOA

---

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA

**VPH 16 e 18 como fator de risco do carcinoma pavimento-celular.**

**Ayannie Tamayo Ponce**

Dissertação orientada

Pela Prof. Doutora Sónia Mendes

Coorientada pela Mestre Tânia Vilela

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2017



## **Agradecimentos**

Agradeço infinitamente a oportunidade que esta casa de ensino superior me deu para frequentar este curso, que contribuiu para o enriquecimento da minha formação acadêmica.

Ao Professor Doutor Mário Bernardo por estar sempre disposto a esclarecer as minhas dúvidas e me orientar quando foi preciso.

À Professora Doutora Sônia Mendes, expresso o meu profundo agradecimento pela orientação e por, desde o primeiro momento, ter mostrado interesse na realização deste trabalho.

À Mestre Tânia Vilela pela sua orientação e ajuda.

À todos os professores que fazem parte de esta faculdade.

À minha família, e de maneira muito especial ao meu filho, fonte infinita da minha inspiração e razão primordial da minha vida, que teve que lidar com a minha ausência e ao meu marido, que incondicionalmente me apoiou, sobretudo nos momentos de maior aflição. Sem eles não teria sido possível concretizar o meu objetivo.

Às minhas colegas Claudia, Ana, Margarita e à todas que nalgum momento me propiciaram ajuda.

A todas as pessoas, que de uma maneira ou outra, me ajudaram durante este percurso.

VPH 16 e 18 como fator de risco do carcinoma pavimento celular.

## Índice

Introdução .....	1
Objetivo .....	5
Materiais e métodos .....	7
Resultados .....	9
Discussão .....	15
Conclusões .....	19
Referências bibliográficas .....	21

VPH 16 e 18 como fator de risco do carcinoma pavimento celular.

## Resumo

**Introdução:** O carcinoma pavimento celular (CPC) representa a entidade patológica maligna mais prevalente na cavidade oral. Vários estudos sustentam que o aparecimento desta doença está associado ao álcool e ao tabaco, sendo estes os principais fatores de risco. Mais recentemente o Vírus do Papiloma Humano (VPH) tem sido associado ao desenvolvimento do cancro oral.

**Objetivo:** Fazer uma revisão bibliográfica sobre a relação do vírus do papiloma humano (VPH 16 e VPH 18) e o desenvolvimento do carcinoma pavimento celular.

**Materiais e métodos:** Foi feita uma recolha de artigos nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scielo e foram incluídos na revisão 24 artigos, após aplicação dos critérios de inclusão.

**Resultados e discussão:** Nos 24 estudos analisados existe alguma controvérsia relativamente à associação entre o VPH e o cancro oral. Alguns estudos relacionam o cancro com a infeção por VPH, como um fator etiológico independente do tabaco e do álcool e verificaram que esta associação em indivíduos jovens, não fumadores e com comportamentos sexuais de risco.

**Conclusões:** A relação do VPH-16 e VPH -18 no desenvolvimento do CPC da cavidade oral carece de mais estudos que esclareçam melhor o papel do VPH como agente etiológico independente destes tumores.

**Palavras-chave:** VPH-16, VPH-18, carcinoma pavimento celular, cancro oral, cancro orofaríngeo, fatores de risco.

## Abstract

**Introduction:** Squamous cell carcinoma (SCC) is the most prevalent malignant disease in the oral cavity. Several studies have suggested that the onset of this disease is associated with alcohol and tobacco consumption and these are the main risk factors. More recently, the Human Papillomavirus (HPV) has been associated with the development of oropharyngeal cancer.

**Objective:** To perform a literature review on the relationship of human papillomavirus (HPV -16 and HPV -18) and the development of oral squamous carcinoma cell .

**Materials and methods:** A collection of articles was carried out in the PubMed, ScienceDirect and Scielo databases, and 24 articles were included in the review after the application of the inclusion criteria.

**Results and discussion:** In the 24 studies that were analyzed there is some controversy regarding the association between HPV and oral cancer. Some studies have linked the cancer to the HPV infection as an independent etiological factor of tobacco and alcohol consumption and have found an association in young, non-smoking individuals with sexual risk behaviors.

**Conclusions:** The relationship between HPV-16 and HPV-18 in the development of SCC in the oropharyngeal cavity needs further studies that better clarify the role of HPV as an independent etiological agent of these tumors.

**Key words:** HPV-16, HPV-18, squamous cell carcinoma, oral cancer, oropharyngeal cancer, risk factors.

## **Introdução**

Na cavidade oral existem diversos processos patológicos de etiologia variada, como doenças infecciosas, inflamatórias, imunológicas, alérgicas, sistêmicas e traumáticas.

O cancro oral é definido segundo a Classificação Internacional de Doenças pelo conjunto de tumores malignos que afetam qualquer localização da cavidade oral, dos lábios à garganta (incluindo as amígdalas e a faringe), correspondendo às categorias COO.0,1,2,6, COO.3-5, C02.0-3, C03, C04, C05.0, C06, C01, C05.1,2, C09, CIO.0,2,3. (Mano e colaboradores, 2016).

Nos tumores da cavidade oral e orofaringe, o carcinoma pavimento-celular (CPC), também denominado carcinoma espinocelular ou epidermóide, é a entidade mais frequente. Define-se como uma neoplasia maligna com origem no epitélio pavimentoso estratificado, representando aproximadamente 90% do total de cancros orais. Clinicamente mostra uma apreciável capacidade de progressão local, regional e sistémica (Venturi e colaboradores, 2004).

O cancro da cavidade oral está relacionado com uma elevada mortalidade e morbilidade porque os sintomas iniciais são, muitas vezes, ignorados pelos doentes. O diagnóstico desta patologia é geralmente feito numa fase avançada da doença e os doentes quando são diagnosticados já apresentam metástases ganglionares regionais (Massano e colaboradores, 2006; Liang e colaboradores, 2008). Este diagnóstico tardio leva também a que exista uma falta de conhecimentos sobre a etiologia e os sinais e sintomas do cancro oral (Monteiro e colaboradores, 2014).

Como manifestações de esta doença (sinais e sintomas) estão descritas úlceras persistentes, áreas endurecidas, de crescimento tecidual ou lesões que não cicatrizam, muitas vezes associadas a mobilidade dentária, dor, parestesia, linfadenopatia, disfagia, lesões brancas e vermelhas (Mano e colaboradores 2016).

### 1. Alguns dados epidemiológicos de cancro oral

O cancro oral, é o sexto mais comum do mundo, sendo conhecido pela sua agressividade quando detetado tardiamente. Em 2008, esta doença tinha uma incidência anual estimada de 275.000 para os cancros da cavidade oral e de 130.300 para os

cancros da faringe (excluindo nasofaringe), dois terços dos quais em países desenvolvidos e cerca de metade em fases tardias da doença (Saman, 2009).

O National Cancer Institute, através do Programa Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), descreveu que, entre 2005 e 2009, nos Estados Unidos da América (EUA), a idade média de diagnóstico de cancro da cavidade oral e faringe foi 62 anos, sendo 28,5% dos casos diagnosticados entre os 45 e os 54 anos de idade (Petti e colaboradores, 2005).

Cerca de 95% dos CPC manifestam-se após os 40 anos, sendo 60 anos a idade média dos pacientes masculinos e de 70 anos a média de idade no sexo feminino (Kademani, 2007). O rácio homem/mulher é de 3:1, embora na última década esta proporção tenha sofrido uma redução, provavelmente devido ao incremento do consumo de tabaco por parte das mulheres (Konkimalla e colaboradores, 2007).

De acordo com os dados da GLOBOCAN, um projeto da International Agency for Research on Cancer, que visa providenciar estimativas para a incidência, mortalidade e prevalência do cancro em 184 países, Portugal no ano de 2012 apresentava uma incidência estimada para o cancro do lábio e cavidade oral de 1294 novos casos em ambos os sexos. De acordo com este dado este seria o sétimo cancro mais comum no sexo masculino, estimando-se haver 967 novos casos no mesmo período (Ferlay e colaboradores, 2012). Nesse mesmo ano, Portugal foi o segundo país da Europa com a mais alta incidência de cancro do lábio e cavidade oral no sexo masculino, tendo havido uma tendência para o aumento na última década (Ferlay e colaboradores, 2012; Monteiro e colaboradores, 2014).

De acordo com Pinheiro e colaboradores (2002), em Portugal (incluindo as Regiões Autónomas dos Açores e Madeira) registaram-se por ano cerca de 1.500 casos novos de cancro oral, dos quais cerca de 1.250 em homens e de 250 em mulheres. Os mesmos autores referiram que a taxa de mortalidade para o cancro oral em Portugal aumentou cerca de 24% de 1988 a 1998, passando de 7,7 em 1988 para 9,6 por 100.000 habitantes em 1998. Este aumento é especialmente notório em homens de idade jovem e de meia-idade e tem vindo a ser verificado um aumento nos grupos etários mais jovens, sugerindo um efeito de coorte.

Mais de metade dos doentes portugueses com cancro oral (58%) não sobrevive ao fim de cinco anos (Monteiro e colaboradores, 2014).

A utilização de tabaco, nas suas variadas formas, é considerada como o principal fator etiológico do cancro oral, particularmente associada ao consumo não moderado de álcool. Outro fator descrito como associado ao cancro oral é a exposição aos raios ultravioletas, que de forma considerável, aumenta a probabilidade de desenvolver cancro do lábio. Por outro lado, as dietas com baixos níveis de vitaminas A e C e um insuficiente consumo diário de vegetais e frutas frescas também podem contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento do cancro oral (Mano e colaboradores, 2016).

Syrjänen e colaboradores (1983) foram os primeiros autores a propor o Vírus do Papiloma Humano (VPH) como um fator de risco para o desenvolvimento do CPC da cabeça e pescoço. Na cavidade oral e orofaríngea têm-se realizado investigações com o objetivo de identificar a presença deste vírus, utilizando diversas técnicas de diagnóstico. No entanto, só em 2010 é que a Associação Dentária Americana (ADA) reconhece o VPH como um fator de risco no desenvolvimento de cancro orofaríngeo (Rethman e colaboradores, 2010). Apesar deste reconhecimento, ainda existe alguma controvérsia e alguns autores defendem uma relação ainda pouco estabelecida, referindo a existência de poucos estudos disponíveis, em especial poucos estudos de nível de evidência científica elevada (Da Silva e colaboradores, 2011; Rautava e colaboradores, 2011).

Um estudo recente em USA mostrou que nos últimos 20 anos, a taxa de deteção de VPH em mostras tumorais da orofaringe aumentou de 16% para 70%, levando aos autores do estudo a postular que nas próximas décadas no Estados Unidos poderiam existir mais casos de câncer de orofaringe relacionados com o VPH que casos de câncer cervical (Chaturvedi e colaboradores, 2011).

Em termos mundiais, a incidência do cancro oral tem vindo a aumentar, também, em jovens não-fumadores e não consumidores de álcool e estudos epidemiológicos sugerem uma forte associação com a infeção pelo VPH, especialmente os tipos 16 e 18, sendo estes considerados de elevado risco oncológico. Foram também estes tipos (16 e 18) que já tinham sido associados etiológicamente aos tumores anais e do colo do útero (Marur e colaboradores, 2010; Martin e colaboradores, 2013).

## 2. O VPH e o cancro oral

O VPH é um vírus de ADN, que pertence ao género Papillomavirus. As células basais do epitélio da mucosa e da pele são o seu alvo preferencial (Leto e colaboradores, 2011). Existem cerca de 100 tipos de vírus papiloma que podem infetar o ser humano (Villiers e colaboradores, 2004).

São classificados conforme o tipo de células epiteliais que infetam e à sua capacidade de provocar transformação celular. Essa capacidade divide-se em alto risco e em baixo risco (Huang e colaboradores, 2008). A classificação baseia-se em dados que têm em conta o comportamento das lesões causadas por diferentes tipos de VPH (Rautava e colaboradores, 2011). As estirpes de baixo risco estão associadas a transformações benignas enquanto as estirpes de alto risco se associam a transformações malignas (Huang e colaboradores, 2008).

A infeção por VPH apresenta uma prevalência mundial de 45,8% na orofaringe e de 24,2% na cavidade oral (Ndiaye e colaboradores, 2014), sendo o VPH-16 o mais prevalente (Martin e colaboradores, 2013).

## **Objetivo**

Este trabalho pretende fazer uma revisão bibliográfica sobre a seguinte questão:

Poderá o VPH (16 e 18) estar relacionado com o desenvolvimento do CPC?

VPH 16 e 18 como fator de risco do carcinoma pavimento-celular.

## **Materiais e Métodos**

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scielo, utilizando as palavras-chaves VPH-16, VPH-18, carcinoma pavimento celular, cancro oral, cancro orofaríngeo, fator de risco.

Os artigos publicados em inglês, espanhol e português e identificados pela estratégia de busca foram avaliados, obedecendo aos seguintes critérios de inclusão:

- Texto na íntegra.
- Tempo de pesquisa até março de 2017.
- Tipo de estudo (observacionais analíticos, experimentais, revisões sistemáticas e meta-análises).
- Localização do cancro oral (sem delimitação para a região anatômica estudada)
- Relação positiva do cancro com VPH alto risco (16 e 18).
- Métodos de identificação do VPH (sem delimitação).

Foram excluídos os artigos que apresentavam a relação do VPH com outras lesões bucais que não fosse o CPC e cuja detecção do VPH fosse em mucosa não oral.

A pesquisa incluiu 76 artigos, aos quais foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão acima descritos, sendo incluídos na revisão deste trabalho 24 artigos científicos.

VPH 16 e 18 como fator de risco do carcinoma pavimento-celular.

## Resultados

As características e principais resultados dos 24 artigos científicos selecionados apresentam-se na Tabela 1.

Os países incluídos no estudo distribuíram-se por quatro continentes, nomeadamente, continente americano (EUA, Canadá, México, Colômbia, Brasil, Cuba); continente europeu (Noruega, Suécia, Holanda, França, Itália, Espanha, Irlanda do Norte, Polónia, República Checa); continente africano (África do Sul e Sudão); continente asiático (China, Índia) e Oceânia (Austrália).

O número de doentes com CPC incluídos nos estudos variou entre 30 e 44160 no estudo de Demathe e colaboradores (2011) e Ryerson e colaboradores (2008), respetivamente.

As idades dos doentes que participaram nos estudos variaram e as amplitudes dos grupos etários diferiram. O estudo de Ryerson e colaboradores (2008) teve uma amplitude maior (0-80+) e no estudo de Tachezy e colaboradores (2005) foi menor com uma população entre os 40 e 77 anos. Em alguns estudos a amplitude de idades não estava referida.

Para a deteção do VPH o método mais utilizado foi Polymerase Chain Reaction (PCR). Este método foi aplicado por 23 estudos, sendo que no estudo de Boy e colaboradores (2006) foi utilizado o método PCR conjuntamente com o método de hibridização *in situ*. O teste INNOLiPA foi utilizado no estudo de Guily e colaboradores (2011).

Os VPH 16 e VPH 18 foram considerados co-fatores na carcinogênese oral, particularmente em pacientes do sexo masculino (Zhang e colaboradores, 2004).

Relativamente à infeção por VPH, alguns estudos verificaram maior número de casos no género masculino. Casos positivos para VPH foram ligeiramente mais frequentes em homens (25,81 %) do que em mulheres (13,33 %) (Alveiro e colaboradores, 2016). Dang e colaboradores (2016) encontraram diferenças significativas entre os géneros, verificando que os homens tiveram maior infeção por VPH16 ( $p < 0,001$ ). Também o estudo de Ritchie e colaboradores (2003) encontrou maior risco de infeção por VPH no sexo masculino.

Os casos de VPH considerados de alto risco foram significativamente maiores em indivíduos jovens. A taxa de VPH alto risco foi de 36% em indivíduos mais jovens e apenas de 13% no grupo de idade mais avançada (Smith e colaboradores, 2004). Uma associação significativa entre a presença de VPH e a idade foi encontrada por Cruz e colaboradores (2006), verificando-se menor prevalência em pacientes com mais de 60 anos em comparação com pacientes que tinham idade inferior à 60 anos.

O ADN de VPH foi detetado com menos frequência em fumadores. À medida que o consumo de tabaco aumentou, as probabilidades de deteção de VPH diminuíram. (Herrero e colaboradores, 2003; Ritchie e Colaboradores, 2003; Tachezy e colaboradores, 2005; Campisi e colaboradores, 2006).

Relativamente à história de comportamentos sexuais considerados de risco (contacto oro-genital), vários estudos verificaram a presença de VPH mais frequentemente entre indivíduos com este tipo de comportamento (Schwartz e colaboradores, 1998; Herrero e colaboradores, 2003; Ritchie e Colaboradores, 2003; Smith e colaboradores, 2004; Anaya e colaboradores, 2008). Outro comportamento sexual considerado de risco é o número de parceiros sexuais (Herrero e colaboradores, 2003).

As estirpes de VPH 16 e VPH 18 foram frequentemente encontradas. O VPH 16 foi o mais prevalente na maioria dos estudos (Herrero e colaboradores, 2003; Ritchie e colaboradores, 2003; Smith e colaboradores, 2004; Ibieta e colaboradores, 2005; Da Silva e colaboradores, 2007; Anaya e colaboradores, 2008; Mathew e colaboradores, 2011; Alveiro e colaboradores, 2016). Apenas nos estudos de Boy e colaboradores (2006) e Soares e colaboradores (2007) o VPH 18 foi o mais prevalente.

**Tabela 1: Principais características e resultados dos estudos incluídos na revisão.**

<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>País</b>	<b>Método de detecção HPV</b>	<b>Número de pacientes CPC</b>	<b>Idade</b>	<b>Principais resultados</b>
Herrero e colaboradores, 2003	Multicêntrico Caso controle	Canadá, Cuba, Espanha, Índia, Irlanda do Norte, Itália, Polónia, Austrália e Sudão	PCR	1670	≤44 - ≥65	ADN de VPH menos frequente em fumadores e mais frequente em indivíduos com mais de um parceiro sexual ou que praticavam sexo oral. O ADN de VPH16 identificado em 94,7% pacientes com VPH positivo.
Schwartz e colaboradores, 1998	Transversal	EUA	PCR Elisa	284	18-65	Associação entre comportamento sexual e risco de CPC para homens com VPH16 positivo e mais jovens.
Smith e colaboradores, 2004	Transversal	EUA	PCR sequenciação do DNA	193	HPV + <55 21(55.3%) >=55 17(44.7%)	O VPH 16 foi o tipo predominante nos infectados (87%). Os casos de VPH alto risco foram significativamente mais em jovens e apresentaram maior número médio de parceiros sexuais do que o grupo VPH negativo. Evidência de que as práticas sexuais de risco foram mais frequentes no grupo mais jovem. A taxa de VPH alto risco foi de 36% em indivíduos mais jovens e apenas 13% no grupo de idade mais avançada.
Tachezy e colaboradores, 2005	Transversal	República Checa	PCR sequenciação do DNA	68	40-77	A prevalência do ADN do VPH foi maior em pacientes não fumadores. Entre os tumores positivos para o ADN do VPH, 80% continham VPH16. A presença de DNA do VPH não estava relacionada com o género, idade, número de parceiros sexuais ao longo da vida ou prática de sexo oral-genital.
Gully e colaboradores, 2011	Retrospectivo multicêntrico	França	Teste INNOLiPA HPV Genotyping Extra	523	Idade Média 59	O VPH 16 foi o tipo mais prevalente e foi encontrado em 89,7% e 95,5% de casos de carcinoma de cavidade oral e orofaríngea respectivamente. Prevalência de VPH foi maior no género feminino.
Campisi e colaboradores, 2006	Transversal	Itália	PCR	63	32-93	Elevada presença de VPH 18 nos casos positivos para VPH. VPH positivo foi superior em não fumadores (41.9%).
Da Silva e colaboradores, 2007	Caso – controle	Brasil	PCR	50	>40	Identificação de VPH 16 em 69.2% e VPH18 em 28% dos casos de CPC. Presença de VPH oncogénico em 74% dos casos.
Zhang e colaboradores, 2004	Caso – controle	China	PCR	73	29-84 VPH+ <60 38 (82.6%) VPH+ ≥60 16 (59.2%)	Diferença significativa entre o CPC positivo para VPH 16/ 18 versus a mucosa oral normal (P = 0,040). VPH16/18 considerado um co-fator na carcinogénese oral, particularmente em pacientes do sexo masculino e menores de 60 anos. Associação não significativa entre ADN do VPH e tabaco.
Hansson e colaboradores, 2005	Caso – controle	Suécia	PCR	131	36-87	Forte associação entre infecção com tipos de alto risco de VPH e CPC oral e orofaríngeo, 36% de pacientes com CPC tiveram 1 ou mais serotipos de VPH de alto risco, dos quais 81% foram de VPH 16. A prevalência de infecção por VPH entre os pacientes do sexo masculino (43%) não diferiu significativamente da prevalência no sexo feminino (30%).

**Tabela 1: Principais características e resultados dos estudos incluídos na revisão (continuação).**

Smith e colaboradores, 2004	Caso – controlo	EUA	PCR sequenciação do DNA	201	18->70	O VPH 16 foi o mais frequente nos infectados. A infecção de células esfoliadas orais com tipos de VPH alto risco é um fator de risco para cancro de cabeça e pescoço, independente do consumo de álcool e tabaco, e atua de forma sinérgica com o consumo de álcool.
Cruz e colaboradores, 2006	Caso – controlo	Holanda	PCR	35	27-87 HPV+ <40 (3) 40-60 (11) >60 (5)	Associação significativa entre a presença de VPH e a idade foi encontrada: pacientes com mais de 60 anos apresentaram menor prevalência do vírus (29,4%) em comparação com pacientes abaixo dessa idade (77,8%). Na maioria dos casos positivos (78,9%) foi detetado o VPH tipo 16.
Anaya e colaboradores, 2008	Caso – controlo	México	PCR	62	31-83	O VPH 16 (55,6%) e 18 (18,5%) foram os tipos predominantes nos infectados. Associação da presença do VPH alto risco com comportamentos sexuais de risco e em pacientes jovens (p=0.019) e varios parceiros sexuais (0.033%).
Boy e colaboradores, 2006	Transversal	África do Sul	PCR e hibridização in situ	59	38-79	O ADN de VPH 18 foi detectado em sete casos usando PCR. Nenhuma positividade foi encontrada com a técnica hibridização in situ.
Pintos e colaboradores, 2008	Caso – controlo	Canadá	PCR	72	25-84	No grupo de casos foi identificado ADN VPH em 19,4%. Associação entre VPH e cancro oral independente da influência do tabaco e álcool.
Soares e colaboradores, 2007	Transversal	Brasil	PCR	75	30-93	Não foi observada associação significativa entre VPH e idade, sexo ou localização anatômica do tumor. O tipo viral mais prevalente foi o VPH 18 (77,8%). Possível participação do vírus no desenvolvimento e progressão de apenas um subgrupo desses tumores.
Luo e colaboradores, 2006	Caso – controlo	Taiwan	PCR	51	33-71	A prevalência de VPH alto risco foi significativamente maior na CPC oral do que em lesões de controle. Os VPH de alto risco são prevalentes no CPC e podem desempenhar um papel na sua progressão.
Reis e Colaboradores, 2009	Caso – controlo	Brasil	PCR	50	36-84	VPH identificado em 22% dos casos de CPC. VPH 16 identificado maiormente em cancros de orofarige. Não associação entre variáveis socio-demográficas e presença do vírus.
Alveiro e colaboradores, 2016	Transversal multicêntrico	Colômbia	PCR	46	>31	Taxa de prevalência baixa de VPH (21,74%). Casos positivos para VPH foram ligeiramente mais frequentes em homens (25,81%) do que em mulheres (13,33%). O tipo viral detectado com maior frequência foi VPH-16 (90%),
Mathew e colaboradores, 2011	Caso – controlo	Índia	PCR	45	32-85	A prevalência de VPH 16 (73,3%) foi maior do que VPH 18 (71,1%).

**Tabela 1: Principais características e resultados dos estudos incluídos na revisão (continuação).**

Ritchie e Colaboradores, 2003	Transversal	EUA	PCR	139	20-93	VPH foi detectado em 21% dos tumores; 83% foram VPH 16. Maior risco de infecção por VPH foi associado ao sexo masculino, história de contato oro-genital e cancro orofaríngeo. À medida que o consumo de tabaco aumentou, as probabilidades de detecção de VPH diminuíram.
Ryerson e colaboradores, 2008	Retrospectivo multicêntrico	EUA		44160	0-80+	Identificados 44.160 casos de cancro de orofaringe e cavidade oral potencialmente associadas ao VPH.
Demathe e colaboradores, 2011	Transversal	Brasil	PCR	30	<60->60	O ADN do VPH foi detectado em 43,33% dos 30 pacientes com CPC. Não houve significância estatística entre as características demográficas dos pacientes e a presença de ADN do VPH.
Ibieta e colaboradores, 2005	Transversal	México	PCR	50		Identificação de VPH em 42 % dos pacientes diagnosticados com CPC. O VPH 16 foi o tipo mais frequente (66.6%). VPH importante fator de risco independente do tabaco e álcool.
Dang e colaboradores, 2016	Transversal	EUA	PCR	115	Idade media 54	Homens tiveram maior infecção por VPH16 (p <0.001). Maior concentração de ADN de VPH16 em amostras de pacientes com CPC do que em pacientes sem CPC.

VPH 16 e 18 como fator de risco do carcinoma pavimento-celular.

## Discussão

A revisão efetuada revelou estudos com resultados bastante discrepantes, o que pode estar relacionado com várias razões: são utilizadas diferentes metodologias e as características das populações estudadas, nomeadamente a idade e sexo, são muito variadas.

As amostras dos estudos revisados diferiam relativamente ao tamanho, sendo a maioria de tamanho pequeno ou médio (menos que 100 participantes). A prevalência de infeção por VPH observada apresentou-se muito variável, com um mínimo de 11,9% (Boy e colaboradores, 2006) e um máximo de 74% (Zhang e colaboradores, 2004; Da Silva e colaboradores 2007). Termine e colaboradores (2008) consideraram que, em estudos com amostras mais pequenas, a prevalência varia sempre mais do que em estudos com amostras maiores. Esta pode ser uma das razões que pode explicar a grande variação na prevalência do VPH encontrada nesta revisão, pois foram analisados estudos com amostras muito pequenas (30 pacientes) em comparação com estudos que apresentavam amostras bastante maiores (44160 pacientes).

Por outro lado, nos vários estudos foram utilizadas diferentes técnicas de deteção de VPH. Com o avanço da tecnologia e de novas técnicas moleculares, a deteção de VPH tornou-se cada vez mais precisa, permitindo correlacionar o vírus ao desenvolvimento de alguns tipos de cancro, com maior ênfase para o CPC. O método de deteção do VPH maioritariamente utilizado nos estudos aqui apresentados foi o PCR, que é um método de alta sensibilidade (Luo e colaboradores, 2007). O método de hibridização *in situ*, menos sensível, foi aplicado conjuntamente com o PCR. Os diferentes estudos refletem resultados e conclusões divergentes devido as diferenças observadas na metodologia dos estudos para a identificação do VPH.

Em relação ao género, verificou-se que está descrita uma predominância maior da prevalência de CPC e de infeção por VPH no sexo masculino. O estudo de Dang e colaboradores (2016), mostrou uma diferença significativa entre os sexos, com o sexo masculino a ter quatro vezes mais probabilidades de ter infeção por VPH16. Alveiro e colaboradores (2016) também verificaram que os casos positivos para VPH foram superiores em homens. Numa meta-análise de Ndiaye e colaboradores (2014) obtiveram

uma prevalência de ADN de VPH aumentada, mas não significativa, em homens comparativamente com mulheres.

Existem várias razões descritas para explicar esta predominância de género. A primeira é o facto de os indivíduos do género masculino serem, por norma, maiores consumidores de tabaco e álcool do que as mulheres, sendo estes comportamentos considerados de risco para o desenvolvimento desta doença (Ritchie e colaboradores, 2003).

No entanto, também existem estudos a verificar a relação inversa, na qual se verificou uma prevalência maior em mulheres do que em homens (63,5% vs 42,2% em carcinomas orofaríngeos e 17,2% vs 8,0% em carcinomas da cavidade oral) (Guily e colaboradores, 2011). Também não foi observada associação significativa entre VPH e género no estudo de Soares e colaboradores (2007).

A idade é outro fator que pode estar associado à infeção por VPH. Ao analisarem a relação da idade com o VPH foram encontrados resultados significativos na prevalência do VPH em adultos mais jovens quando comparados com faixas etárias mais velhas (Cruz e colaboradores, 2006; Smith e colaboradores 2004; Zhang e colaboradores 2004) o que reforça a hipótese de que os carcinomas associados ao VPH surgem maioritariamente em adultos mais jovens.

Na investigação de Alveiro e colaboradores (2016), embora não se tenham encontrado diferenças estatisticamente significativas relativamente à idade e a infeção por VPH, verificou-se uma tendência para uma maior prevalência da infeção com VPH nas pessoas entre 31 e 40 anos. Alguns autores corroboram esta associação positiva entre a infeção e a idade de jovens adultos (Marur e colaboradores, 2010; Quintero e colaboradores, 2013).

Adicionalmente existem estudos que verificam uma associação negativa entre a infeção por VPH e o tabagismo. Tachezy e colaboradores (2005), observaram que a incidência do VPH foi maior em indivíduos não fumadores ou em ex-fumadores, do que em fumadores. Outros estudos apoiam esta associação inversa entre o tabagismo e a infeção por VPH (Anaya e colaboradores, 2008; Gillison e colaboradores, 2000; Quintero e colaboradores, 2013). Consequentemente, a menor proporção de pacientes fumadores com tumores da cavidade oral positivos para o ADN de VPH sugere que esses tumores

podem formar uma entidade epidemiológica distinta (Tachezy e colaboradores, 2005). Com isso, há indícios que o VPH seja um fator importante no desenvolvimento do cancro em pacientes não fumadores (Chang e colaboradores, 2003; Cruz e colaboradores, 2006), pois o fumo, normalmente, induz uma maior queratinização do epitélio, o que, por sua vez, torna as mucosas da cavidade bucal e orofaringe mais resistentes a traumas secundários, proporcionando um efeito protetor a infecção pelo VPH.

No entanto, existem outros estudos com resultados contraditórios, tal como o de Zhang e colaboradores (2004), que não obtiveram nenhuma relação relevante entre o consumo de tabaco e a presença de VPH. O trabalho de Smith e colaboradores (2004) apenas detetou que nos doentes consumidores de tabaco, de forma mais leve ou moderada, a possibilidade de se detetar VPH era superior do que naqueles que tinham um consumo maior de tabaco.

Também vários estudos têm associado os comportamentos sexuais de risco à presença de VPH. Alguns estudos assinalaram que o início mais precoce da atividade sexual, somado ao facto de ter um grande número de parceiros sexuais, está associado à infecção por genótipos de alto risco de VPH (Anaya e colaboradores, 2008). Adicionalmente, Smith e colaboradores (2004), concluíram que estes comportamentos poderiam ser responsáveis pela incidência de CPC relacionado com VPH em pessoas mais jovens. A probabilidade de infecção por VPH era 4 vezes maior em pacientes que tinham praticado sexo oral, segundo Ritchie e colaboradores (2003). Os casos positivos para VPH tiveram uma maior tendência a se apresentarem em pacientes com mais de dois parceiros sexuais (Alveiro e colaboradores 2016).

No ano 1995, a Agência Internacional para a Investigação sobre o Cancro (IARC) classificou os tipos de VPH 16 e 18, como agentes carcinogénicos humano devido às oncoproteínas codificadas no seu ADN, capazes de desregular o ciclo celular (Muñoz e colaboradores, 2003; IARC, 2007). Foi constatado que os genótipos de VPH mais associados ao CPC foram os de alto risco (VPH 16 e VPH 18), sendo o genótipo 16 o mais detetado e prevalente. No entanto, o genótipo 18 foi o mais representativo no estudo de Soares e colaboradores (2007) no Brasil e também num estudo realizado em África do Sul (Boy e colaboradores, 2006).

Tanto ao nível das células esfoliadas, como nas amostras de biópsia verifica-se uma maior associação da infeção por VPH com o cancro da orofaringe, sendo um aumento de cinco vezes de maior probabilidade de infeção do VPH em pacientes com cancro da orofaringe, em comparação com pacientes com cancro da cavidade oral (Herrero e colaboradores, 2003).

A infeção de células esfoliadas orais com tipos de VPH alto risco é um fator de risco para cancro de cabeça e pescoço, independente do consumo de álcool e de tabaco e que atua de forma sinérgica com o consumo de álcool (Smith e colaboradores, 2004). Outros estudos também encontraram uma associação entre VPH e o CPC, independente da influência do tabaco e álcool (Ibieta e colaboradores, 2005; Pintos e colaboradores, 2008). Soares e colaboradores (2007) concluíram que é possível a participação do VPH no desenvolvimento e progressão de apenas um dos subgrupos de CPC.

Também na revisão realizada por Kansy e colaboradores (2012), foi concluído que o VPH é um fator de risco para o CPC da cavidade oral, mas consideraram que não é muito provavelmente o mais importante para o desenvolvimento desta patologia. Também Syrjanen e colaboradores (2011) defendem que, apesar de terem detetado uma grande associação entre o VPH e o CPC, é preciso maior evidência científica para comprovar a infeção por VPH, como fator etiológico do CPC.

## **Conclusões**

Embora exista alguma evidência que o VPH-16 e o VPH-18 estejam associados ao desenvolvimento do carcinoma pavimento-celular da cavidade oral, esta relação carece de mais estudos, com um nível de evidência científica mais elevado, que esclareçam melhor o papel do VPH como agente etiológico independente destes tumores.

Os estudos publicados, reunidos neste trabalho, apresentam diferenças metodológicas no que respeita ao método de deteção do VPH, estratificação da amostra por grupos etários, e caracterização da população respeito aos hábitos tabágicos e comportamentos sexuais de risco. As investigações existentes nesta área contam com algumas limitações que dificultam a comparação dos trabalhos entre si. No entanto, os CPC associados ao VPH afetam sobretudo adultos jovens, do género masculino, o que pode estar associado a comportamentos sexuais de risco, mais prevalente nestas idades e género.

VPH 16 e 18 como fator de risco do carcinoma pavimento-celular.

## Referências bibliográficas

Alveiro E, Motta LA, Chala A, Moreno A, Gamboa F, García DA. Genotipificación, niveles de expresión y estado físico del virus del papiloma humano en pacientes colombianos con cáncer de células escamosas en la cavidad oral. *Revista Biomédica* vol.36 supl.2 Bogotá Aug. 2016.

Anaya G, Ramirez V, Irigoyen ME, Garcia CM, Guido M, Mendez R, et al. High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case-control study. *Archives of medical research*. 2008;39(2):189-97.

Boy S, Rensburg EJ, Engelbrecht S, Dreyer L, Heerden M, Heerden W. HPV detection in primary intra-oral squamous cell carcinomas--commensal, aetiological agent or contamination? *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2006;35(2):86-90.

Campisi G, Giovannelli L, Calvino F, Matranga D, Colella G, Di Liberto C, et al. HPV infection in relation to OSCC histological grading and TNM stage. Evaluation by traditional statistics and fuzzy logic model. *Oral oncology*. 2006;42(6):638-45.

Chang JY, Lin MC, Chiang CP. High-risk human papillomaviruses may have an important role in non-oral habits-associated oral squamous cell carcinomas in Taiwan. *Am J Clin Pathol* 2003;120(6):909-16.

Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011, 29:4294-4301.

Cruz IB, Snijders PJ, Steenbergen RD, Meijer CJ, Snow GB, Walboomers JM, et al. Age-dependence of human papillomavirus DNA presence in oral squamous cell carcinomas. *European journal of cancer Part B, Oral oncology*.2006;32b (1):55-62.

Da Silva CE, da Silva ID, Cerri A, Weckx LL. Prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2007;104(4):497-500.

Dang J, Feng Q. HPV16 infection in oral cavity and oropharyngeal cancer patients. *Journal of Oral Science*, Vol. 58, No. 2, 265-269, 2016.

Demathe A, Garcia JF, Mattar NJ, Simonato L.E, Miyahara GI, Detecção do papilomavírus humano (HPV) em carcinoma espinocelular de lábio: correlação com aspectos clínicos e fatores de risco. Rev.bras. epidemiol.vol.14no.1São Paulo,mar.2011

Ferlay J, Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh J. W. W, Comber H, Forman D, Bray, F. (2012). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.

Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2000; 92:709–20.

Guily JL, Jacquard AC, Pretet JL, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France. Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2011;51(2):100-4.

Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population based case-control study in southern Sweden. Acta oto-laryngologica. 2005;125(12):1337-44.

Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. Journal of the National Cancer Institute.2003;95(23):1772-83.

Huang B, Chen H, Fan M. A postulated role for human papillomavirus (HPV) in the transformation and proliferation of oral squamous cell carcinoma (OSCC). Medical hypotheses. 2008;70(5):1041-3

Ibieta BR, Lizano M, Frias MM, et al. Human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma in mexican population. Oral SurgOral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;99:311-5.22

Kademani D. Oral cancer. Mayo Clin Proc 2007;82:878-887. 3

Kansy K, Thiele O, Freier K. The role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma: myth and reality. Oral and maxillofacial surgery. 2012.

Konkimalla VB, Suhas VL, Chandra NR, Gebhart E, Efferth T. Diagnosis and therapy of oral squamous cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:317-329

Liang XH, Lewis J, Foote R, Smith D, Kademani D. Prevalence and significance of human papillomavirus in oral tongue cancer: the Mayo Clinic experience. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2008;66(9):1875-80.

Leto M, Santos Junior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2011;86(2):306-17.

Mano A, Bulhosa JF, Ribeiro de Melo P, Ferreira P. Intervenção precoce no cancro oral 2014. Available from: <https://www.ond.pt/noticias/2014/03/livrocancrooral.pdf>

Martin-Hernan F et al. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2013,1,18 439-44

Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV- associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010; 11:781-9

Massano J, Regateiro FS, Januario G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;102(1):67-76.

Mathew A, Mody RN, Patait MR, Razooki AA, Varghese NT, Saraf K. Prevalence and relationship of human papilloma virus type 16 and type 18 with oral squamous cell carcinoma and oral leukoplakia in fresh scrapings: a PCR study. *Indian journal of medical sciences*. 2011;65(5):212-21.

Monteiro L, Amaral J, Vizcaíno J, Lopes, C. (2014). A clinical-pathological and survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the north of Portugal, 19(2), 120–126.

Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, Bosch FX, Sanjosé S, Trottier H. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.*, 15 (12):1319-31, 2014.

Pinheiro PS, Tyczynski JE, Bray F, Amado J, Matos E, Miranda AC, Limbert E, Cancer in Portugal. IARC Technical Publication n° 38, Lyon, 2002

Petti S, Scully C. Oral cancer: The association between nation-based alcohol-drinking profiles and oral cancer mortality. *Oral Oncol* 2005;41,8,828-834

Pintos J, Black MJ, Sadeghi N, Ghadirian P, Zeitouni AG, Viscidi RP, et al. Human papillomavirus infection and oral cancer: a case-control study in Montreal, Canada. *Oral oncology*. 2008;44(3):242-50.

Quintero K, Giraldo GA, Uribe ML, Baena A, Lopez C, Alvarez E, Sanchez GI. Human papillomavirus types in cases of squamous cell carcinoma of head and neck in Colombia. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(3):375-81

Ramírez-Pérez FA. The role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma. *Plast Aesthet Res* 2016;3:132-41.

Rautava J, Syrjanen S. Human papillomavirus infections in the oral mucosa. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2011;142(8):905-14.

Reis, TA. Detecção do HPV (papiloma Vírus Humano) em carcinoma epidermoide bucal. Estudo caso-controle, Uberlândia SP.2009. Available from: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/16894/1/tais.pdf>

Rethman MP, Carpenter W, Cohen EE, Epstein, J, Evans CA, Flaitz CM, Graham FJ, Hujoel PP, Kalmar JR., Koch WM, Lambert PM, Lingen MW, et al. American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Screening for Oral Squamous Cell Carcinomas. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J. Am. Dent. Assoc.*, 141(5):509-20, 2010

Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang D, Klusmann JP, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *International journal of cancer*. 2003;104(3):336-44.

Ryerson AB, Peters ES, Coughlin SS, Chen VW, Gillison ML, Reichman ME, et al. Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998-2003. *Cancer*. 2008;113(10 Suppl):2901-9.

Saman Warnakulasuriya. Global Epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, 45 (2009) 309-316

Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of HPV infection. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1626–36.

Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klussmann JP, Lee JH, Wang D, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *International journal of cancer*. 2004;108(5):766-72.

Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang DH, Haugen TH, et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(6):449-5

Soares RC, Oliveira MC, Souza LB, Costa AL, Medeiros SR, Pinto LP. Human papillomavirus in oral squamous cells carcinoma in a population of Brazilian patients. *American journal of otolaryngology*. 2007;28(6):397-400.

Syrjanen S, Lodi G, Bultzingslowen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral diseases*. 2011;17 Suppl 1:58-72.

Tachezy R, Klozar J, Salakova M, Smith E, Turek L, Betka J, et al. HPV and other risk factors of oral cavity/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Oral diseases*. 2005;11(3):181-5.

Termine N, Panzarella V, Falaschini S, Russo A, Matranga D, Lo Muzio L, et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(10):1681-90.

Venturi BRM, Pamplona ACF, Cardoso, AS. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients and its increasing incidence: literature review. *Rev Bras Otorrin* 2004;70:679-686.

Villiers, E. M.; Fauquet, C. Broker, T. R.; Bernard, H. U. & zur Hausen, H. Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324 (1):17-27, 2004.

Zhang ZY, Sdek P, Cao J, Chen WT. Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;33(1):71-4.