



Instituto Universitário de Ciências da Saúde
Mestrado Integrado em Medicina Dentária
Relatório Final de Estágio 2019

“PREVALÊNCIA DO VIRUS DO PAPILOMA HUMANO NO CANCRO ORAL E NA OROFARINGE”

Autora: Laura Frade Fontan
Orientador: Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE:

Laura Frade Fontan, estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste Relatório de Estágio intitulado: "Prevalência do papilomavírus humano no cancro oral e na orofaringe".

Confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele).

Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciados ou redigidos com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Relatório apresentado no Instituto Universitário de Ciências da Saúde.

Orientador: Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral.

A Aluna

ACEITAÇÃO DO ORIENTADOR:

Eu, José Manuel Barbas do Amaral, com categoria de profissional de Professor Auxiliar Convidado do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador do Relatório Final de Estágio titulado PREVALÊNCIA DO VIRUS DO PAPILOMA HUMANO NO CANCRO ORAL E NA OROFARINGE, do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Laura Frade Fontan, declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes, á obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 16 de maio de 2019

O orientador

AGRADECIMENTOS:

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral, por toda a disponibilidade e pelo auxílio na realização deste trabalho.

Aos meus colegas e amigos que me acompanharam nesta etapa. Obrigada pela ajuda neste longo percurso, companheirismo e sobretudo por toda a amizade. São amigos que levo comigo, sem dúvida, para sempre.

Tendo consciência de que sozinha nada disto seria possível, dirijo um agradecimento especial aos meus pais e meu irmão por serem modelos de coragem, inspiração de força, pelo apoio incondicional, e paciência demonstrados, e, sobretudo, por acreditarem em mim e nunca me deixarem desistir de nada. A eles dedico este trabalho.

INDICE:

CAPITULO I – DESENVOLVIMENTO DA FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. MATERIAIS E MÉTODOS	
2.1. Objetivo.....	1
2.3. Metodología	2
3. RESULTADOS	
3.1. Virus do papiloma humano.....	2
3.1.1. Etiología.....	2
3.1.2. Tipos de virus.....	4
3.1.3. Prevalência do VPH e cancro oral e orofaringe.....	6
3.1.4. Vacinas para prevenir a infeção.....	7
3.1.5. Gravidade do cancro como problema de Saúde Pública.....	8
3.2. Deteção da infeção do virus do papiloma humano.....	10
3.2.1. Deteção do ADN viral.....	10
3.3. Riscos de cancro na cavidade oral e orofaringe.....	11
4. DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	13
5. CONCLUSÕES.....	14
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

CAPITULO II – RELATÓRIO DAS ATIVIDADES PRÁTICAS DAS DISCIPLINAS DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO

1. ESTÁGIO EM CLÍNICA GERAL DENTÁRIA.....	21
2. ESTÁGIO EM CLÍNICA HOSPITALAR.....	22
3. ESTAGIO EM SAÚDE GERAL E COMUNITÁRIA.....	23
4. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	23

INDICE DE TABELAS:

CAPITULO I: DESENVOLVIMENTO DA FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

- Tabela 1: Características dos subtipos de cancro orofaríngeo baseada na positividade ou negatividade do VPH.....4
- Tabela 2: Sobrevivência de doentes com carcinoma orofaríngeo VPHp16+ e VPHp16- levando em consideração número de pacotes/ano, tamanho do tumor e acometimento dos ganglios linfáticos12

CAPITULO II: RELATÓRIO DAS ATIVIDADES PRÁTICAS DAS DISCIPLINAS DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO

- Tabela : Numero de atos clínicos realizados como operador e como assistente durante o Estágio em Clinica Geral dentária.....21
- Tabela : Numero de atos clínicos realizados como operador e como assistente durante o Estágio Hospitalar.....22

ABREVIATURAS:

VPH- Virus Papiloma do Humano

ADN- Ácido Desoxirribonucleico

E- Genes precoces do genoma do Papilomavirus Humano

L- Genes tardios do genoma do Papilomavirus Humano

P53- Proteína supressora de tumores p53

Rb- Proteína supressora de tumores Retinoblastoma

VPHp16+- Carcinoma de orofaringe positivo para o p16 do Virus Papiloma do Humano

VPHp16- - Carcinoma de orofaringe negativo para o p16 do Virus Papiloma do Humano

H - Homens

M - Mulheres

T- Tamanho do tumor

N- Afectação ganglionar

NIC- Lesões intraepiteliaes cervicais

LSIL- Lesões escamosa de baixo grau

HSIL- Lesões escamosa de alto grau

UMA- Unidade maço ano

RESUMO

O VPH é uma abreviação utilizada para identificar o Vírus do Papiloma Humano. Os Vírus do Papiloma Humano pertencem a uma grande família de vírus, os papovaviridae. É formado por um capsídeo que possui 72 capsômeros de estruturas icosaédricas, sem envelope lipoprotéico em um único duplex de molécula circular de DNA2-5. As infecções causadas por Vírus do Papiloma Humano (VPH) são disseminadas e estão em todo o mundo.

Os VPH infectam as membranas mucosas e podem induzir a formação de tumores epiteliais benignos e malignos.

Objetivo:

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre a prevalência do Vírus do Papilloma Humano na cavidade oral, na orofaringe e sua relação com o cancro oral.

Materiais e metodos:

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados medica online: biblioteca eletrónica "SciELO" e "PubMed" utiizando as palavras-chave: Oropharyngeal Cancer, Epidermoid Carcinoma, Human Papilomavirus, p16 +, Infection, Human Papilloma Virus, VPH, Oral mucosa, Oral manifestations, Oral Cavity.

Resultados:

Foram obtidos no total 75 artigos, dos quais 29 foram selecionados, respeitando os critérios de inclusão e exclusão, que respondiam de forma correta aos objetivos desta revisão.

Conclusão:

O VPH tornou-se a principal causa etiológica do cancro orofaríngeo. Medidas preventivas como educação sobre práticas sexuais e outros fatores de risco, juntamente com vacinas contra o VPH, devem ser consideradas. Novas abordagens terapêuticas também estão a ser exploradas, tais como imunomoduladores que podem melhorar os

resultados terapêuticos. A vigilância por parte dos colegas médicos e médicos é essencial, assim como deve ser sempre sublinhado que a melhor cura contra o cancro é a prevenção.

Palabras clave: Cancro Orofaringe, Carcinoma Epidermoide, p16+, Papiloma vírus humano, VPH, Mucosa Oral, Manifestações orais, Cavidade Oral.

Abstract

HPV is an abbreviation used to identify the Human Papilloma Virus. Human Papilloma Viruses belong to a large family of viruses, the papovaviridae. It is formed by a capsule that has 72 capsometers of icosahedral structures, without lipoprotein envelope in a single duplex of circular molecule of DNA2-5. Infections caused by Human Papilloma Virus (HPV) are widespread and are found all over the world.

HPV infect mucous membranes and can induce the formation of benign and malignant epithelial tumors.

Objective:

The objective of this study is to carry out a literature review on the prevalence of the Human Papilloma Virus in the oral cavity, the oropharynx and its relationship with oral cancer.

Materials and methods:

For the elaboration of this bibliographic review, a search was performed in the online medical databases: electronic library "SciELO" and "PubMed" using the keywords: Oropharyngeal Cancer, Epidermoid Carcinoma, Human Papilomavirus, p16 +, Infection, Human Papilloma Virus, VPH, Oral mucosa, Oral manifestations, Oral Cavity.

Results:

A total of 75 articles were obtained, of which 29 were selected, respecting the inclusion and exclusion criteria, which correctly answered the objectives of this review.

Conclusion:

HPV became the main etiological cause of oropharyngeal cancer. Preventive measures such as education on sexual practices and other risk factors, together with vaccines against HPV, should be considered. New therapeutic approaches are also being explored, such as immunomodulators that can improve therapeutic outcomes. Vigilance by

fellow physicians and physicians is essential, as well as it should always be stressed that the best cure against cancer is prevention.

Keywords: Oropharynx cancer, Epidermoid carcinoma, p16+, Human papilloma virus, HPV, Oral mucosa, Oral manifestations, Oral cavity.

**CAPITULO I: PREVALÊNCIA DO VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO
NO CANCRO ORAL E NA OROFARINGE**

1. INTRODUÇÃO

Os câncros de cabeça e pescoço incluem todos os câncros que afetam a cavidade oral, a orofaringe, a hipofaringe, a laringe, o trato respiratório e a nasofaringe^{1,2}. Eles apresentam um grave problema de saúde, ocupando a sexta posição mundial dos câncros mais frequentes, com uma incidência anual estimada de aproximadamente 650.555 casos e perto de 300.000 mortes. Cerca de 90% destes câncros são carcinomas de células escamosas^{1,2}.

Os dois fatores de risco mais importantes para o cancro de cabeça e pescoço são o tabaco e o álcool^{1,2,3} e, quando associados, apresentam um efeito sinérgico⁴. Mas foi observado que aproximadamente 15-20% dos doentes com cancro de cabeça e pescoço não são fumadores, o que leva a pensar em outros possíveis fatores etiológicos^{2,3}. A infecção pelo vírus Epstein-Barr está frequentemente associada ao cancro de nasofaringe⁵ e ao vírus do papiloma humano (VPH), que tem sido estudado por mais de 20 anos como um possível fator de risco. Tem sido relacionado a um aumento da incidência de carcinomas da orofaringe^{1,3,6}. Há evidências que sugerem que a dieta pode ter influência no aparecimento de cancro de cabeça e pescoço, principalmente naquelas pessoas que consomem menos vegetais e frutas¹.

Vários estudos mostram que a incidência de câncros de cabeça e pescoço diminuiu, devido à diminuição do consumo de tabaco e álcool^{1,7,8}, porém a incidência de carcinoma da orofaringe associado ao VPH tende a aumentar no últimos anos^{1,7,8}.

2. OBJETIVOS E METODOLOGIA

2.1 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre a prevalência do Vírus do Papiloma Humano, sua etiologia, tipos, detecção e métodos de prevenção e sua relação com o cancro oral e orofaringe nos últimos 10 anos.

2.3 METODOLOGIA

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados medica online: biblioteca eletrônica "SciELO" e "PubMed" utilizando as palavras-chave: Oropharyngeal Cancer, Epidermoid Carcinoma, Human Papilomavirus, p16 +, Infection, Human Papilloma Virus, VPH, Oral mucosa, Oral manifestations, Oral Cavity. Foram obtidos no total 75 artigos, dos quais 29 foram selecionados, respeitando os critérios de inclusão e exclusão, que respondiam de forma correta aos objetivos desta revisão.

Critérios de inclusão: artigos dos últimos 10 anos (2008-2018) que estavam disponíveis na íntegra.

Critérios de exclusão: artigos científicos anteriores a 2008, artigos cujo título não correspondia ao tema de revisão ou cujo resumo não cumpria com os objetivos desta revisão bibliográfica.

3.RESULTADOS:

3.1 VIRUS DO PAPILOMA HUMANO:

3.1.1 ETIOLOGIA

O VPH é um vírus-ADN da família *Papilomaviridae* e do gênero *Papillomavirus*, que apresenta tropismo pelas células basais do epitélio das membranas mucosas e da pele³.

O genoma do VPH consiste em aproximadamente 8.000 pares de bases e os seus genes são classificados em genes precoces (E), genes tardios (L) e uma região não codificadora que contém os elementos reguladores⁹.

As proteínas E1 a E7 são expressas no início do ciclo de crescimento e são necessárias para a replicação viral e transformação celular. E6 e E7 são oncoproteínas responsáveis pela transformação maligna e moléculas alvo que regulam o ciclo celular humano, afetando e degradando respectivamente a p53 e a pRb (proteínas supressoras de tumores), resultando na imortalização e evolução das células cancerosas⁴.

Os genes L1 e L2 codificam as proteínas maiores e menores do capsídeo viral, respectivamente⁴.

Mais de 125 serotipos de VPH foram identificados de acordo com a sequência do gene L1 e foram agrupados, de acordo com as áreas que infectam, em mucosos ou cutâneos⁹.

O fenótipo oncogénico do vírus é estratificado em alto ou baixo risco, de acordo com as variações genótípicas da sequência de DNA de E6 e E7. Os principais genótipos de alto risco são o VPH 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70 e 73 e estão associados à transformação maligna das células normais que o vírus infecta, ou seja, são carcinogénicas em humanos, os genótipos de baixo risco são, por exemplo, 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81 que estão associados a transformações benignas^{1,3}.

A infecção por VPH ocorre com a sua penetração no epitélio, afetando as células da camada basal. A maioria dessas infecções, 65-80%, é eliminada pelo sistema imunológico, sem doença clínica, mas quando o sistema imunológico é incapaz de impedir a invasão, o vírus penetra nas células do hospedeiro e liberta o seu ácido nucleico que é subsequentemente replicado por meio da transcrição dos genes E. Os genes L transcritos formam o capsídeo viral e quando as partículas virais estão maduras, são libertadas nas camadas mais superficiais do epitélio podendo assim infectar outros tecidos³.

Em resumo, a maioria das neoplasias malignas relacionadas com o VPH apresentam ADN viral de alto risco integrado no genoma das células hospedeiras. Os VPH de alto risco expressam os genes virais E6 e E7 que codificam as oncoproteínas capazes de imortalizar as células afetadas^{1,3}.

Embora a infecção pelo VPH na orofaringe não esteja perfeitamente estabelecida, há dados que sugerem semelhanças histológicas entre o tecido mucoso da orofaringe e do colo uterino, ambos originários do endoderma^{1,3}. Por outro lado, a existência das criptas epiteliais na base da língua e nas amígdalas tornam essas regiões mais suscetíveis à infecção, devido ao fácil acesso às células da camada epitelial basal. Além disso, as criptas podem atuar como potenciais reservatórios para o VPH^{1,4,7,10,11}.

O palato mole, as paredes lateral e posterior da faringe, a base da língua (1/3 posterior) e as amígdalas são as mais afetadas, sendo que cerca de 80% dos casos correspondem ao envolvimento dos dois últimos^{12,13}.

3.1.2 TIPOS DE VIRUS

Os cancros da orofaringe podem ser subdivididos em VPHp16 + e VPHp16-. (*Tabela 1*) Tem sido demonstrado que os cancros VPHp16 + têm características únicas relacionadas com a sua epidemiologia, etiologia, fatores de risco, características biológicas e localização anatômica, imagem radiológica, estágio inicial, resposta ao tratamento e prognóstico¹⁴.

	VPHp16+	VPHp16-
Idade	Mais jovens	Menos jovens
Local anatómico	Base de língua e amígdalas	Qualquer área da orofaringe
Cofactores	Imunodepressão, marijuana	Dieta, Higiene
H:M	3:1	3:1
Genética	P53 degradado, p16+	P53mutado, p16-
Histologia	Pobremente diferenciado	Moderado e bem diferenciado
Incidência	Elevada	Baixa
Afetação ganglionar	N mais elevado	N menos elevado
Factores de risco	Comportamentos sexuais	Álcool, Tabaco
Estatus socioeconómico	Elevado	Baixo
Prognóstico	Melhor	Pior

Tabela 1- Características dos subtipos de cancro orofaríngeo baseada na positividade ou negatividade do VPH (adaptada de⁹)

De acordo com os estudos, os doentes com cancro de orofaringe VPHp16+ tendem a ser doentes mais jovens, com menor exposição ao tabaco/ álcool e com alto nível socioeconômico e educacional^{1,4,5,14}. Consideram a idade no diagnóstico como um fator importante na diferenciação VPHp16+ do VPHp16- e, de acordo com um estudo sueco,

verificou-se que a idade média no diagnóstico de câncros VPHp16+ é de 59 com um intervalo de 42-78 em comparação com câncros VPHp16-⁴.

Há alguma controvérsia em relação à associação da positividade do VPH com a raça. Alguns estudos como o de *Kathleen Settle* dizem que é menos frequente na raça negra^{1,9,15}, enquanto outros *Chaturvedi et al* afirmam ser mais frequentes^{4,16}, mas concordam que a incidência é maior em homens que em mulheres numa proporção de 3:1^{1,4,9}.

O cancro VPHp16+ afeta preferencialmente a base da língua e as amígdalas e os câncros do VPHp16- não têm predileção por nenhuma região específica^{4,9,17}.

Estudos genéticos confirmaram que o cancro de amígdala VPHp16+ tem um número menor de alterações cromossômicas comparativamente ao cancro VPHp16-^{1,4}. Em relação às mutações do p53, aproximadamente 86% dos doentes com carcinoma da orofaringe VPHp16- os tiveram, em comparação com 3% dos carcinomas VPHp16+⁴. As oncoproteínas E6 e E7 ligam o p53 e pRb respectivamente, levando à sua degradação e à ativação de fatores de transcrição que permitem a entrada de células malignas na fase G1 do ciclo celular^{17,18}.

Em relação ao estágio clínico, os câncros VPHp16+ geralmente apresentam estágio T1-T2 com estágio N mais avançado, mas o aparecimento de metástases à distância é menor do que em doentes com carcinomas VPHp16-. Histologicamente, as células tumorais são pobremente diferenciadas com aspecto basalóide com ausência de queratinização e, além disso, esses câncros apresentam menor risco de mortalidade e menor risco de recidiva^{1,3,4,19}.

3.3.3 PREVALÊNCIA DE VPH, CANCRO ORAL E OROFARINGE

O carcinoma da orofaringe representa aproximadamente 10 a 15% dos câncros malignos da cabeça e pescoço e a maioria, cerca de 90%, são carcinomas escamosos com diferentes graus de diferenciação¹.

A maioria dos estudos mostra que os principais fatores de risco para o carcinoma de orofaringe são o tabaco e o álcool, mas nos últimos 15 a 20 anos, a infecção pelo VPH tem sido associada ao cancro de orofaringe¹, sendo, o VPHp16+, reconhecido em 2007 pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro como um forte fator de risco^{4,6}.

Hoje podemos dividir os câncros da orofaringe em VPHp16+ e VPHp16-¹. Entre os anos de 1988-2004, nos EUA, a incidência de carcinomas da orofaringe VPHp16- diminuiu em aproximadamente 50% acompanhada por uma diminuição no tabagismo, ao mesmo tempo em que a incidência de carcinomas VPHp16+ aumentou em 25%, devido a mudanças nos comportamentos sexuais comprovados em algumas regiões demográficas^{14,20}.

Para ter uma ideia da gravidade do problema, diferentes estudos sugerem que os casos anuais de cancro de orofaringe associados ao VPH superará a incidência de cancro invasivo do colo do útero nos EUA no ano de 2020¹.

O aumento da incidência de cancro da orofaringe, associado ao VPH, deve-se principalmente às práticas sexuais, sendo o VPH um vírus que é transmitido por contato direto durante o mesmo^{4,6,13,21}. O início de práticas sexuais em idades mais jovens, o número de contatos e parceiros sexuais, orais e vaginais aumentam o risco de infecção pelo VPH^{3,7,13,14,21}. O contato oral-oral, a auto-inoculação e a transmissão do VPH ao nascimento também podem levar à infecção pelo HPV, mas menos provável^{7,9,13,20,21}.

Um estudo de caso-controle realizado no *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, no departamento de cirurgia de cabeça e pescoço, Nova York, EUA, com 240 doentes com cancro de cabeça e pescoço e 332 controles, verificou a associação entre VPHp16+ tumores

e comportamentos sexuais. O alto número de parceiras sexuais vaginais e orais, participação em sexo casual, o uso infrecuente de métodos de barreira (como preservativos), durante o sexo oral e vaginal, e o fato de ter tido uma doença sexualmente transmissível foi associado com tumores VPH16+⁴.

Também foi demonstrado, em outro estudo de caso-controle, que ter mais de 26 parceiros sexuais ou mais de 6 parceiros sexuais orais foi um fator de risco independente para HPV16+ o cancro da orofaringe⁴.

Aproximadamente 5% de todos os cancros no mundo são devidos à infecção por VPH, sendo o VPH16+ responsável em homens pelo aparecimento de cancro da orofaringe, peniano e anal, no sexo feminino devido ao cancro do colo do útero, orofaríngeo, vaginal, vulvar e anal⁹. Mundialmente, a infecção oral por VPH afeta aproximadamente 5-8% dos adultos⁹, mas a prevalência do VPH no cancro da orofaringe varia muito, dependendo da região demográfica^{5,11}, com uma prevalência maior na América do Norte e na Ásia e menor prevalência na Europa, embora exista uma prevalência de 80% em Estocolmo, 50% em Colónia e 24% em Amesterdão¹¹.

3.1.4 VACINAS PARA PREVENIR A INFEÇÃO

A prevenção de uma doença maligna de transmissão viral pode dividir-se em prevenção primária e secundária. Os métodos de prevenção primária são uma intervenção que previnem a infecção por VPH persistente e lesões pré-cancerosas em desenvolvimento. Na prevenção secundária descrevem-se métodos de deteção em etapas iniciais das lesões pré-cancerosas ou cancros enquanto está localizado e por tanto mais suscetível o tratamento curativo²².

Quanto aos carcinomas VPH16+, o uso de métodos de barreira permitem diminuir a transmissão sexual (vaginal e oral) do vírus. A vacina contra o vírus VPH em idades jovens e em ambos sexos permite uma maior prevenção contra estes cancros^{4,12}.

A vacina profilática contra o VPH consiste na autoembalagem da proteína principal da capsídeo L1. As vacinas geram anticorpos neutralizantes contra os alvos imunológicos^{4,21}.

A elevada proporção dos câncros relacionados com o VPH não cervicais devido a infeção por VPH16- (63% a 95%) mostra o potencial para a prevenção da maioria dos câncros da orofaringe através da vacinação profiláctica contra o VPH. Em 2006, uma vacina preventiva foi aprovada contra o cancro de colo uterino. No mesmo ano, foi aprovada uma vacina tetravalente (*Gardasil tm, Merck Sharp e Dohme*) contra o VPH-6, VPH-11, VPH-16 e VPH-18. Um ano mais tarde, em 2007, uma vacina bivalente (*Cervarix, GlaxoSmithKline Biologicals*) impedia contrair o VPH-16 e VPH-18. Uma vacina 9-valente poderia ter o potencial para prevenir praticamente todos os câncros da orofaringe (<97%)^{9,21}.

Entre os homens, a eficácia da vacina tetravalente foi ineficaz na prevenção das lesões genitais externas contra o VPH-18 e a neoplasia intraepitelial anal entre homens²¹.

3.1.5 GRAVIDADE DO CANCRO COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Todos os doentes com sinais e sintomas inespecíficos da área da cabeça e pescoço com mais de 2-4 semanas de duração devem ser submetidos a um exame otorrinolaringológico completo²³.

No caso das lesões na cabeça e no pescoço inicialmente tratadas com antibióticos, que não apresentam resolução num curto período de tempo, uma avaliação diagnóstica mais detalhada deve ser iniciada para não falhar no diagnóstico precoce de qualquer malignidade²³.

O exame físico deve incluir a inspeção de todas as superfícies mucosas visíveis, bem como a palpação do pavimento da boca, língua, pescoço e todas as cadeias ganglionares²³.

A doença pode ser observada na forma de tumefação, ulceração da mucosa oral ou na forma de lesões potencialmente malignas como leucoplasias e eritroplasias (manchas

brancas e vermelhas) que representam hiperplasia, displasia ou carcinomas in situ que requerem biópsia²³.

Os tumores localizados na base da língua ou na orofaringe podem manifestar-se com alterações no nível da fonação, bem como na diminuição da mobilidade da língua; porém, na maioria das vezes, esses tumores não causam sintomas precoces. Os casos mais avançados geralmente causam odinofagia, otalgias, obstrução do trato respiratório, trismo, perda de peso e disfagia²³.

Especificamente em tumores relacionados com o VPH, frequentemente apresentam linfadenopatias cervicais, unilateral ou bilateralmente, como primeira manifestação²³.

É importante dizer que aproximadamente 13% de todos os carcinomas da cabeça e pescoço apresentam tumores primários de origem desconhecida associados a nódulos linfáticos cervicais óbvios. Destes, em cerca de 2-9% dos doentes, o tumor primário não foi encontrado apesar do estudo de biópsia, sendo 27% destes tumores VPHp16+^{20,24}.

As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network recomendam detectar a presença do VPH nesses tumores primários ocultos com ganglios afetados. Os tumores que são VPHp16+ sugerem fortemente que o tumor primário oculto está localizado na orofaringe^{20,24}.

3.2 DETEÇÃO DA INFEÇÃO DO VIRUS DO PAPILOMA HUMANO

3.2.1 DETEÇÃO DO ADN VIRAL

O P16 é uma proteína inibidora da quinase dependente de ciclina que controla a divisão celular, impedindo a progressão descontrolada das células no ciclo celular, ou seja, é um supressor tumoral²⁵.

Como já dissemos em tumores VPHp16+, a integração do vírus no genoma do hospedeiro leva à produção das oncoproteínas E6 e E7. A E6 degrada o p53, impedindo a

entrada da célula em apoptose e o E7 inativa o Rb, impedindo que ele se ligue ao fator de transcrição E2F, o que, por sua vez, leva a um aumento do p16^{26,27}.

Esta ligação de E7 à pRb, que a sua vez impede a ligação de Rb a E2F, resulta na entrada das células na fase S do ciclo celular, o que induz a transformação maligna das células^{18,27}.

A importância da superexpressão de p16 em tumores VPHp16+ ainda não está clara, mas sabe-se que os tumores HPVp16+, devido a essa superexpressão, mostram melhores resultados clínicos e prognóstico²⁷. O p16 em tumores VPHp16+, tem sido utilizado como um marcador imuno-histoquímico para a detecção de VPH em câncros de cabeça e pescoço^{18,24,28}.

A sensibilidade do p16, como marcador imuno-histoquímico para a detecção de tumores VPHp16+, tem sido excelente, enquanto a especificidade é moderada, devido ao fato de que a expressão de p16 pode existir em outros tumores^{26,28}. *Laco et al.* verificaram que a sensibilidade analítica do p16 como marcador diagnóstico de VPH nos tumores da orofaringe foi de 85-100%, enquanto a especificidade foi de 74-81%¹⁸.

Portanto, The College of American Pathologist, recomenda fazer um teste de confirmação do vírus por PCR²⁴.

A concordância de 99,3% na positividade desses dois testes tem sido verificada quando os tumores são da orofaringe, por isso alguns autores sugerem que a detecção de p16 por imuno-histoquímica seja utilizada como screening inicial de tumores da orofaringe²⁶.

3.3 RISCOS DE CANCRO NA CAVIDADE ORAL E NA OROFARINGE

Existem vários fatores de risco para carcinomas de cabeça e pescoço e, para reduzir sua incidência, eles devem ser eliminados da vida do paciente. A cessação do tabaco e do álcool, bem como a manutenção de uma dieta saudável e de uma boa saúde bucal reduz a incidência destes câncros⁴.

Quando comparamos os carcinomas VPHp16- com VPHp16+ quanto ao prognóstico, percebemos que os carcinomas VPHp16+ têm melhor sobrevida, o que pode ser explicado por alterações genéticas (que são menores do que no VPHp16-), pela alta radiosensibilidade do tumor e pelas características do doente, como, por exemplo, idade mais jovem e existência de menos comorbidades^{1,18}.

Chau et al classificaram os carcinomas orofaríngeos em três grupos de risco (baixo, intermediário e alto) com base em quatro fatores: positividade ou negatividade do VPH, número de UMA/ano, tamanho do tumor (T) e envolvimento linfonodal (N)^{4,9}.

Doentes de baixo risco incluíram os tumores VPHp16+ que fumavam menos de 10 maços/ano e aqueles que fumavam mais de 10 UMA, mas com envolvimento nodal N0-N2a⁴.

Os de risco intermediário foram formados por doentes com VPHp16+ fumando mais de 10 UMA com envolvimento nodal N2b-N3 e doentes com VPHp16- fumando menos de 10 UMA e com tumores T2-T3⁴.

O alto risco foi constituído por doentes com tumores VPHp16- que fumavam menos de 10 UMA, mas com tumores estágio T4 ou aqueles VPHp16- que fumavam mais de 10 UMA⁴.

Tres anos depois do diagnóstico, cada grupo foi associado a uma taxa média de sobrevida, sendo 93% clasificados de baixo risco, 71% de risco intermediário e 46% de alto risco⁴.

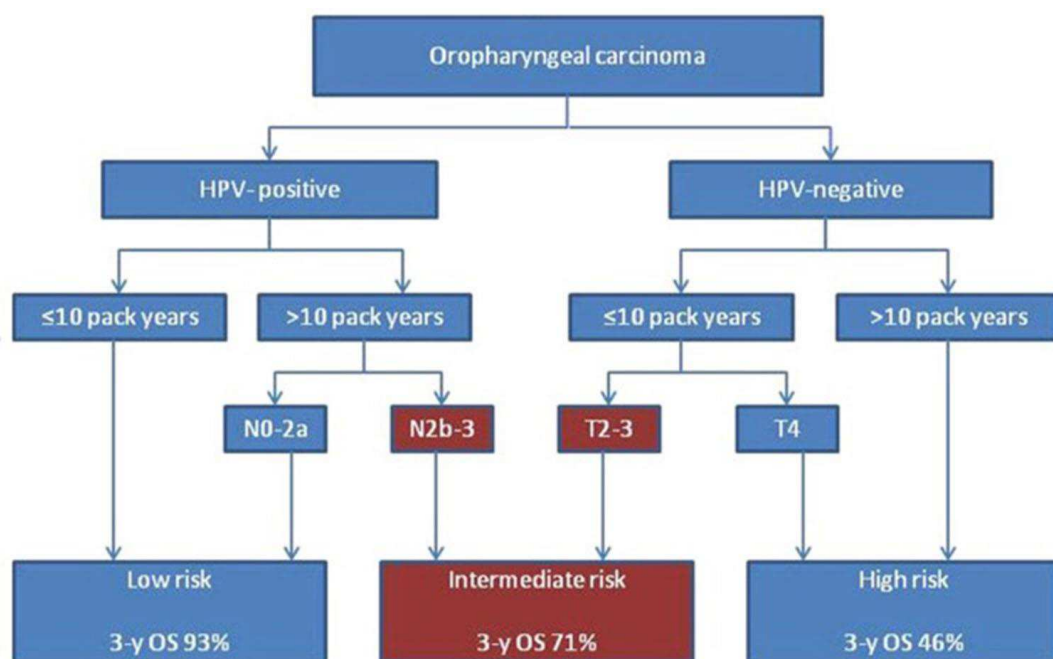


TABELA 2. Sobrevida de doentes com carcinoma orofaríngeo VPHp16+ e VPHp16- levando em consideração número de pacotes/ano, tamanho do tumor e acometimento dos ganglios linfáticos⁴.

Verifica-se no mesmo estudo, com a análise do gráfico (Tabela 2), que, ter um cancro HPVp16+, não fumar ou fumar menos de 10 UMA e ter uma afetação ganglionar entre N0-N2a indica um melhor prognóstico que os doentes com cancro VPHp16-, que fumam mais de 10 UMA, com afetação ganglionar N2b-N3 e tumores T2/T3/T4.

A maioria dos doentes VPHp16+ são não fumadores ou fumadores leves, mas há um grupo de doentes que são fumadores regulares e esta informação é importante porque os doentes VPHp16+ que são não fumadores ou fumadores leves têm melhor sobrevida e menor risco de aparecimento de um segundo tumor em comparação com os fumadores regulares^{4,14}.

Num estudo realizado por *Ang et al.*, concluíram que doentes com cancro da orofaringe VPHp16+ apresentaram melhor sobrevida aos 3 anos em relação ao VPHp16- e apresentaram redução no risco de morte de aproximadamente 58%^{4,9}.

Em resumo, o carcinoma orofaríngeo VPHp16+ tem um comportamento menos agressivo que o VPHp16-, os doentes têm bom prognóstico e maior sobrevida após o tratamento³.

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS:

De acordo com a literatura, a maioria (90%) dos carcinomas de cabeça e pescoço são carcinomas escamosos, com diferentes graus de diferenciação^{1,2}, e são mais frequentes no sexo masculino do que feminino nos dois grupos^{1,4,9}.

De acordo com a literatura, os carcinomas orofaríngeos VPHp16+ tendem a aparecer em idades mais jovens e os carcinomas VPHp16- em idades menos jovens^{1,4,5,14}.

A maioria dos doentes com carcinoma orofaríngeo VPHp16+ tem menor exposição aos fatores de risco do álcool e do tabaco^{1,4,5,14}; doentes com VPHp16+ tiveram maior escolaridade e rendimentos⁶.

A principal localização dos tumores do VPHp16+ são as amígdalas e a base da língua, por serem áreas de maior suscetibilidade à infecção^{1,4,7,10,11}.

Os tumores relacionados com o VPH têm frequentemente linfadenopatias ao nível cervical como principal manifestação clínica²³.

Os carcinomas VPHp16+ são menos propensos a metástases à distância do que o VPHp16-, embora nenhuma significância estatística tenha sido encontrada para essa diferença^{1,3,4,19}.

Segundo a literatura, as recidivas locorregionais dos tumores de cabeça e pescoço VPHp16- são de 20% nos dois primeiros anos, sendo esta recidiva a causa de morte em aproximadamente 50% dos doentes²⁹.

Foi encontrada significância estatística ($p < 0,05$) para o aumento da sobrevida dos doentes com carcinoma VPHp16+ em relação aos doentes com tumores VPHp16-, coincidindo com os achados relatados até o momento na literatura.

Como seria de esperar, a taxa de recorrência em doentes com carcinoma orofaríngeo VPHp16- é maior do que em doentes com carcinoma VPHp16+, concordando com outros autores e sugerindo pior prognóstico desses tumores.

Seria interessante poder associar doentes com tumores VPHp16+ com seus fatores socioeconômicos e educacionais, com a sua etnia ou com seu comportamento sexual (idade de início das relações sexuais, número de parceiros sexuais, relações protegidas ou desprotegidas ou o tipo de relações sexuais)^{1,3,18}.

6. CONCLUSÃO:

O VPH tornou-se a principal causa etiológica do cancro orofaríngeo. As diferenças entre os tumores causados pelo VPH e aqueles relacionados ao uso de tabaco e álcool estão bem documentadas.

Doentes com carcinoma VPHp16+ apresentam melhor resposta ao tratamento, menor taxa de mortalidade e, portanto, maior taxa de sobrevida. Esses doentes tendem a ser mais saudáveis com menor exposição ao tabaco e ao álcool, mas apresentam fatores de risco relacionados com o comportamento sexual.

Doentes com carcinoma VPHp16- apresentam maior taxa de recorrência, o que implica pior prognóstico da doença.

Medidas preventivas como educação sobre práticas sexuais e outros fatores de risco, juntamente com vacinas contra o VPH, devem ser consideradas. Novas abordagens terapêuticas também estão a ser exploradas, tais como imunomoduladores que podem melhorar os resultados terapêuticos.

Até que a educação, a triagem e a vacinação tenham um impacto significativo na incidência do cancro associado ao VPH orofaríngeo, assim como o cancro do colo do útero, a vigilância por parte dos colegas médicos e médicos dentistas permanecerá essencial, assim como deve ser sempre sublinhado que a melhor cura contra o cancro é a prevenção.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. S. Elrefaey, M.A. Massaro, S. Chiocca, F. Chiesa, M. Ansarin. HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014 Oct; 34(5):299-309;
2. Sritippho T, Chotjumlong P, Iamaroon A. Roles of Human Papillomaviruses and p16 in Oral Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(15):6193-200;
3. de Abreu PM, C6 ACG, Azevedo PL, do Valle IB, de Oliveira KG, Gouvea SA, Cordeiro-Silva MF, Louro ID, de Podest6 JRV, Lenzi J, Sena A, Mendon6a EF, von Zeidler SLV. Frequency of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2018 Mar 27;18(1):324. doi: 10.1186/s12885-018-4247-3. PubMed PMID: 29580212; PubMed Central PMCID: PMC5870524.
4. Hay A, Ganly I. Targeted Therapy in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: The Implications of HPV for Therapy. *Rare Cancers Ther.* 2015;3:89-117. Review;
5. Polz-Gruszka D¹, Morshed K², Stec A¹, Polz-Dacewicz M. Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV) in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in south-eastern Poland. *Infect Agent Cancer.* 2015 Oct 12;10:37. doi: 10.1186/s13027-015-0031-z. eCollection 2015.
6. Odone A, Visciarelli S, Lalic T, Pezzetti F, Spagnoli F, Pasquarella C, Ferrari G, Signorelli C. Human Papillomavirus associated cancers: a survey on otorhinolaryngologists' knowledge and attitudes on prevention. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015 Dec; 35 (6): 379-85. Doi:10.14639/0392-100X-621;
7. Naghavi AO, Strom TJ, Ahmed KA, Echevarria MI, Abuodeh YA, Venkat PS, Frakes JM, Harrison LB, Trotti AM, Caudell JJ. Management of Oropharyngeal Cancer in the HPV Era. *Cancer Control.* 2016 Jul;23(3):197-207. Review.
8. Dufour X, B-DA, Agius G., Lacau St Guily. HPV and head and neck cancer. *Eur Ann of Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012;129(1):26-31;

9. Vlantis AC. Human Papilloma Virus and Oropharyngeal Carcinoma - Lessons from History. *Chin J Dent Res.* 2016 Mar;19(1):9-16. doi: 10.3290/j.cjdr.a35692;
10. Dang J, Feng Q. HPV16 infection in oral cavity and oropharyngeal cancer patients. *J Oral Sci.* 2016;58(2):265-9. doi: 10.2334/josnusd.15-0629; bien
11. Melchers LJ, Mastik MF, Samaniego Cameron B, van Dijk BA, de Bock GH, van der Laan BF, van der Vegt B, Speel EJ, Roodenburg JL, Witjes MJ, Schuurin E. Detection of HPV-associated oropharyngeal tumours in a 16 year cohort: more than meets the eye. *Br J Cancer.* 2015 Apr 14;112(8):1349-57. doi: 10.1038/bjc.2015.99. Epub 2015 Mar 17.
12. Avnstorp MB¹, Jensen RG, Garnæs E, Therkildsen MH, Norrild B, Specht L, von Buchwald C. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer in Greenland in 1994-2010. *Int J Circumpolar Health.* 2013 Nov 6;72:22386. doi: 10.3402/ijch.v72i0.22386. eCollection 2013.
13. Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy (Review). *Int J Oncol.* 2014 Jun;44(6):1799-805. doi: 10.3892/ijo.2014.2355. Epub 2014 Mar 21.
14. Dahlstrom KR¹, Bell D², Hanby D³, Li G⁴, Wang LE⁵, Wei Q⁶, Williams MD², Sturgis EM⁴. Socioeconomic characteristics of patients with oropharyngeal carcinoma according to tumor HPV status, patient smoking status and sexual behavior. *Oral Oncol.* 2015 Sep; 51(9):832-8. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.06.005. Epub 2015 Jun 26;
15. Settle K, Posner MR, Schumaker LM, Tan M, Suntharalingam M, Goloubeva O, Strome SE, Haddad RI, Patel SS, Cambell EV 3rd, Sarlis N, Lorch J, Cullen KJ. Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009 Sep;2(9):776-81. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0149. Epub 2009 Jul 29. PubMed PMID: 19641042; PubMed Central PMCID: PMC4459126.

16. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):612-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1713. PubMed PMID: 18235120.
17. Swiecicki PL, Malloy KM, Worden FP. Advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: Pathogenesis, treatment, and novel therapeutic approaches. *World J Clin Oncol*. 2016 Feb 10;7(1):15-26. doi: 10.5306/wjco.v7.i1.15. Review.
18. Sritippho T, Pongsiriwet S, Lertprasertsuke N, Buddhachat K, Sastraruji T, Iamaroon A. p-16 a possible Surrogate Marker for High-Risk Human Papillomaviruses in Oral Cancer? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(8):4049-57.
19. Hong AM, Martin A, Armstrong BK, Lee CS, Jones D, Chatfield MD, Zhang M, Harnett G, Clark J, Elliott M, Milross C, Smee R, Corry J, Liu C, Porceddu S, Vaska K, Veness M, Morgan G, Fogarty G, Veivers D, Rees G, Rose B. Human papillomavirus modifies the prognostic significance of T stage and possibly N stage in tonsillar cancer. *Ann Oncol*. 2013 Jan
20. Goodman MT, Saraiya M, Thompson TD, Steinau M, Hernandez BY, Lynch CF, Lyu CW, Wilkinson EJ, Tucker T, Copeland G, Peters ES, Altekruse S, Unger ER. Human papillomavirus genotype and oropharynx cancer survival in the United States of America. *Eur J Cancer*. 2015 Dec;51(18):2759-67. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.005. Epub 2015 Nov 18.
21. Kreimer AR. Prospects for prevention of HPV- driven oropharynx cancer. *Oral Oncol*. 2014 Jun;50(6):555-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.06.007. Epub 2013 Jul 19.
22. Steinau M, Saraiya M, Goodman MT, Peters ES, Watson M, Cleveland JL, Lynch CF, Wilkinson EJ, Hernandez BY, Copeland G, Saber MS, Hopenhayn C, Huang Y, Cozen W, Lyu C, Unger ER; HPV Typing of Cancers Workgroup. Human papillomavirus prevalence in oropharyngeal cancer before vaccine introduction, United States. *Emerg Infect Dis*. 2014 May;20(5):822-8. doi: 10.3201/eid2005.131311.

23. Mehanna H, Evans M, Beasley M, Chatterjee S, Dilkes M, Homer J, O'Hara J, Robinson M, Shaw R, Sloan P Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S90-S96.
24. Xu B¹, Ghossein R¹, Lane J¹, Lin O¹, Katabi N² The utility of p16 immunostaining in fine needle aspiration in p16- positive head and neck squamous cell carcinoma *Hum Pathol.* 2016 Aug;54:193-200. doi: 10.1016/j.humpath.2016.04.002. Epub 2016 Apr 19.
25. Nakao Y¹, Yang X, Yokoyama M, Ferenczy A, Tang SC, Pater MM, Pater A. Induction of p16 during immortalization by HPV 16 and 18 and not during malignant transformation. *Br J Cancer.* 1997;75(10):1410-6.
26. Mahajan A. Practical issues in the application of p16 immunohistochemistry in diagnostic pathology. *Hum Pathol.* 2016 May;51:64-74. doi: 10.1016/j.humpath.2015.12.021. Epub 2016 Jan 19
27. Singh V^{1,2}, Husain N¹, Akhtar N³, Khan MY², Sonkar AA⁴, Kumar V³. p16 and p53 in HPV positive versus HPV negative oral squamous cell carcinoma: do pathways differ? *J Oral Pathol Med.* 2017 Feb 10. doi: 10.1111/jop.12562.
28. Jouhi L, Hagström J, Atula T, Mäkitie A. Is p16 an adequate surrogate for human papillomavirus status determination? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Apr;25(2):108-112. doi: 10.1097/M00.0000000000000341
29. Nieto CS. *Oncología de Cabeza y Cuello.* 1ª Ed. Barcelona: Ars Medica, 2002

**CAPÍTULO II: RELATÓRIO DAS ATIVIDADES PRÁTICAS DAS
DISCIPLINAS DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO**

1. Estágio em Clínica Geral dentária:

O Estágio em Clínica Geral Dentária foi realizado na Clínica Nova Saúde, no Instituto Universitário Ciências da Saúde em Gandra - Paredes, num período compreendido entre Setembro de 2018 e Agosto de 2019, perfazendo um total horário de 180h.

Este estágio foi supervisionado pela Prof. Doutora Filomena Salazar (Regente U.C.), Prof. Doutora Maria do Pranto, Prof. Doutora Cristina Coelho, Dra. Paula Malheiro, Dr. João Batista, e pelo Dr. Luís Santos.

Este estágio revelou-se uma mais valia, pois permitiu a aplicação prática de todos os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, proporcionando-me a aquisição de competências médico-dentárias necessárias para o exercício da profissão. Os atos clínicos realizados neste estágio encontram-se na tabela 3.

ATO CLINICO	OPERADOR	ASSISTENTE	TOTAL
Dentisteria	5	4	9
Exodontia	4	2	6
Periodontologia	4	2	6
Endodontia	1	4	5
Outros	4	8	12
TOTAL	18	20	38

2. Estágio em Clínica Hospitalar:

O Estágio em Clínica Hospitalar foi realizado no Hospital de Peñafiel, num período entre Setembro de 2018 a Junho de 2019, com uma carga semanal de 4 horas compreendidas entre as 09:00h e as 13.00h, sob a supervisão do Dr. Rui Alexandre Bezerra, excepcionando as últimas tres semanas que a carga horaria era de 20 horas semanais, sob a supervisão do Dr. Thiago Resende e o Dr. Adriano Costa.

A possibilidade de atuação em pacientes com necessidades mais complexas, tais como: pacientes com limitações cognitivas e /ou motoras, patologias orais, doentes muito medicados, portadores de doenças sistémicas, entre outros, revelou-se a grande riqueza deste estágio.

Desta forma, este estágio assumiu-se como uma componente fundamental sob o ponto de vista da formação Médico-Dentária do aluno, desafiando as suas competências adquiridas e preparando-o para agir perante as mais diversas situações clínicas. Os atos clínicos realizados neste estágio encontram-se na tabela 4.

Tabela 4: Numero de atos clínicos realizados como operador e como assistente durante o Estágio Hospitalar			
ATO CLINICO	OPERADOR	ASSISTENTE	TOTAL
Dentisteria	38	36	74
Exodontia	34	24	58
Periodontologia	19	28	47
Endodontia	5	5	10
Outros	2	10	12
TOTAL	98	103	201

3. Estágio em Saúde Oral e Comunitária:

A unidade de ESOC contou com uma carga horária semanal de 5 horas, compreendidas entre as 09.00h até 14.00h, entre Setembro 2018 até Junho 2019, excepcionando as últimas tres semanas que a carga horaria era de 25 horas semanais sob a supervisão do Professor Doutor Paulo Rompante.

Foi desenvolvido um plano de atividades que visaram alcançar a motivação para à higiene oral, o aumento da auto-percepção da saúde oral, bem como o dissipar de dúvidas e mitos acerca das doenças e problemas referentes à cavidade oral.

4. Considerações finais:

O Estágio em Medicina Dentária permitiu-me aplicar, aprimorar e aperfeiçoar todos os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo deste meu percurso, assim como me proporcionou a possibilidade de obter experiência clínica nas várias áreas da Medicina.

Agora espero ao fim deste caminho, seja o inicio de uma importante carreira profissional, onde poda dedicar uma grande parte de minha vida.