

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CANCRO ORAL EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS

Trabalho submetido por

Margarida Lourenço Costa Grade Neves

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CANCRO ORAL EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS

Trabalho submetido por

Margarida Lourenço Costa Grade Neves

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutor Gonçalo Pereira

setembro de 2025

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Gonçalo Pereira, que me acompanhou nesta reta final do meu percurso académico. Agradeço profundamente o apoio, a disponibilidade e a atenção com que sempre me orientou.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, obrigada por cinco anos inesquecíveis, de crescimento académico e pessoal.

Aos Doutores António Mano Azul e Eduardo Guerreiro, pela orientação e exemplo na clínica, que tanto contribuíram para a minha formação e para me tornar melhor profissional.

Aos meus pais, aos meus avós, ao meu irmão e à Malu, obrigada pelo amor e apoio incondicional. Por acreditarem em mim, por me incentivarem a ser sempre a minha melhor versão e por me proporcionarem tudo o que esteve ao vosso alcance.

Às minhas melhores amigas, Beatriz, Bruna e Filipa, obrigada por serem família e casa todos os dias. Aos meus amigos, pela presença constante, por me aturarem e celebrarem comigo cada conquista. Sem vocês, nada disto teria sido possível.

Aos amigos que ganhei ao longo destes cinco anos, obrigada pelo apoio, pelas partilhas e por tornarem este percurso mais leve e especial.

E, por fim, à pessoa com quem partilhei estes últimos dois anos, a minha parceira de box. Obrigada por estares sempre presente para me ouvir, apoiar e dar a mão nos momentos mais difíceis (dias de endodontia). O número 52 terá para sempre um significado muito especial.

Resumo

O carcinoma pavimento-celular oral (CPCO) é a forma mais frequente de cancro da cavidade oral e está intimamente associado a fatores de risco modificáveis, como o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, cuja combinação exerce um efeito sinérgico na sua patogénese. Outros elementos contribuintes incluem infeções virais, nomeadamente pelo vírus do papiloma humano (HPV), más condições de saúde oral, deficiências nutricionais e infeções fúngicas crónicas como a candidíase. Apesar de ser considerado um cancro amplamente evitável, o CPCO pode também surgir em indivíduos fora dos grupos clássicos de risco, o que sublinha a importância do rastreio e do diagnóstico precoce.

A imunossupressão, seja decorrente de terapêuticas farmacológicas utilizadas em contexto de transplantes e doenças autoimunes, seja resultante de imunodeficiências primárias ou adquiridas, constitui um fator de risco significativo para o desenvolvimento de neoplasias. A redução da vigilância imunológica facilita a sobrevivência e proliferação de células com mutações genéticas, bem como a reativação de infeções virais oncogénicas. Evidência proveniente de recetores de transplante renal e de células hematopoiéticas confirma um aumento consistente no risco de tumores sólidos, incluindo carcinomas da cavidade oral, sobretudo em doentes expostos a regimes prolongados de imunossupressão e na presença de doença crónica do enxerto contra o hospedeiro.

A relação entre imunossupressão e cancro oral traduz-se numa maior suscetibilidade à transformação maligna de lesões potencialmente malignas e ao desenvolvimento de CPCO. Este efeito não decorre apenas da diminuição da vigilância tumoral, mas também da facilitação de coinfeções virais e fúngicas, como HPV e *Candida spp.*, que atuam como cofatores na carcinogénese. Assim, a imunossupressão prolongada deve ser entendida como um determinante central no desenvolvimento de cancro oral, reforçando a necessidade de estratégias de prevenção adaptadas e de uma vigilância clínica contínua em populações de risco.

PALAVRAS-CHAVE: *Imunossupressão, cancro oral, fatores de risco, HSCT*

Abstract

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most frequent form of cancer of the oral cavity and is strongly associated with modifiable risk factors such as tobacco use and excessive alcohol consumption, whose combination exerts a synergistic effect on its pathogenesis. Other contributing elements include viral infections, particularly human papillomavirus (HPV), poor oral health conditions, nutritional deficiencies, and chronic fungal infections such as candidiasis. Although OSCC is considered a largely preventable cancer, it can also occur in individuals outside the classical risk groups, highlighting the importance of screening and early diagnosis.

Immunosuppression, whether resulting from pharmacological therapies used in transplantation and autoimmune diseases or from primary or acquired immunodeficiencies, represents a significant risk factor for the development of neoplasms. The reduction of immune surveillance facilitates the survival and proliferation of genetically altered cells, as well as the reactivation of oncogenic viral infections. Evidence from kidney and hematopoietic cell transplant recipients confirms a consistent increase in the risk of solid tumors, including oral carcinomas, particularly in patients exposed to prolonged immunosuppressive regimens and in the presence of chronic graft-versus-host disease.

The relationship between immunosuppression and oral cancer translates into a greater susceptibility to the malignant transformation of potentially premalignant lesions and the development of OSCC. This effect arises not only from reduced tumor surveillance but also from the facilitation of viral and fungal coinfections, such as HPV and *Candida* spp., which act as cofactors in carcinogenesis. Thus, prolonged immunosuppression should be understood as a central determinant in the development of oral cancer, reinforcing the need for adapted preventive strategies and continuous clinical surveillance in at-risk populations.

KEYWORDS: *Immunosuppression, Oral Cancer, Risk factors, HSC*

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Lista de abreviaturas	7
1. Introdução	9
2. Desenvolvimento	11
2.1. Cancro Oral	11
2.1.1. Fatores de Risco	12
2.1.1.1. Tabaco	12
2.1.1.2. Álcool	13
2.1.1.3. Infecções virais	14
2.1.1.4. Infecções virais	17
2.1.1.5. Dieta e Nutrição	18
2.1.1.6. Imunosupressão	18
2.1.1.7. Riscos Ocupacionais	18
2.1.1.8. Fatores Dentários	19
2.1.1.9. Fatores Genéticos	19
2.1.2. Prevenção do cancro oral	20
2.2. Imunossupressão e Carcinogénese	20
2.2.1. Imunodeficiências primárias	22
2.2.2. Imunodeficiências secundárias	24
2.2.2.1. Malnutrição	25
2.2.2.2. Doenças metabólicas	26
2.2.2.3. Defeitos hereditários	26
2.2.2.4. Terapêutica	27
2.2.2.5. Condições ambientais	32
2.2.2.6. Doenças infecciosas	33
2.3. Imunossupressão e o risco de cancro oral	35
3. Conclusão	39
4. Bibliografia	41

Lista de abreviaturas

ADH – Álcool desidrogenase

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ALDH – Aldeído desidrogenase

AP-1 – Activator protein 1

APDS1 – Síndrome de PIK3CD ativado tipo 1

APDS2 – Síndrome de PIK3RI ativado tipo 2

CID – *Combined Immunodeficiency*

CPCO – Carcinoma pavimento celular oral

CVID – Deficiência comum variável

DSCR1 – *Down Syndrome Critical Region 1*

EBV – Vírus Epstein-Barr

GvHD – Doença do enxerto contra o hospedeiro

HCMV – Citomegalovírus

HPV – Vírus do papiloma humano

HSV – Vírus herpes simplex

IDPs – Imunodeficiências primárias

IL-1 – Interleucina 1

IL-2 – Interleucina 2

IL-6 – Interleucina 6

LMP1 – *Latent Membrane Protein 1*

LMP2 – *Latent Membrane Protein 2*

MDSCs – Células mieloides supressoras derivadas

NF- κ B – *Nuclear factor κ B*

NFAT – *Nuclear factor of activated T cells*

NKT – Células T *Natural Killer*

NNK – Nitrosometilamino-1-3-piridil-1-butanona

NNN – N'-nitrosonornicotina

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPMDs – Lesões orais potencialmente malignas

RNA – Ácido ribonucleico

SCID – *Severe Combined Immunodeficiency*

SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

Tregs – Linfócitos T reguladores

UV – Ultravioleta

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

1. Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS), coloca o cancro oral como o 16.º cancro mais prevalente no mundo, com uma taxa de incidência de 389.846 casos, e o 15.º com maior mortalidade (Bray et al., 2024). As regiões do Sul e Sudeste da Ásia apresentam as taxas mais elevadas, correspondendo a quase dois terços dos novos casos (Ekanayaka & Tilakaratne, 2025).

O carcinoma pavimento-celular oral (CPCO) é uma das formas mais prevalentes de cancro oral, frequentemente localizado no bordo lateral da língua, palato mole, palato duro, gengiva, mucosa e pavimento da cavidade oral (Tan et al., 2023).

O CPCO representa um problema de saúde pública significativo na Europa, destacando-se disparidades regionais, com taxas mais elevadas de incidência e mortalidade no Leste e Centro da Europa (Ghanem et al., 2024; O'Sullivan et al., 2022). Esta neoplasia constitui um desafio clínico e de saúde pública nos sistemas de saúde europeus, dada a sua complexidade e impacto na qualidade de vida dos pacientes (Tan et al., 2023).

Apesar de se observar uma tendência de declínio na incidência global do CPCO ao longo das últimas três décadas, estudos recentes sugerem um aumento da incidência desta doença em adultos jovens em todo o mundo. Além disso, tem sido reportado um aumento na incidência e na taxa de mortalidade entre adultos jovens com menos de 40 anos na União Europeia e nos Estados Unidos (Gupta et al., 2017).

Os principais fatores de risco associados ao CPCO incluem o consumo de tabaco e álcool, dieta e nutrição, vírus, radiação ionizante, predisposição familiar e genética, imunossupressão e riscos ocupacionais (Kumar et al., 2016). O diagnóstico precoce é crucial para melhorar o prognóstico, mas muitos casos são detetados em estadios avançados devido à falta de conscientização e atrasos no diagnóstico por parte dos médicos dentistas (Ghanem et al., 2024).

A imunossupressão é uma condição caracterizada pela diminuição da capacidade do sistema imunitário de responder de forma eficaz a antígenos, incluindo os que estão

presentes na superfície de células tumorais. Esta redução compromete a produção de anticorpos e a resposta mediada por células. Este estado imunológico desempenha um papel importante no desenvolvimento de neoplasias (Baan et al., 2019; Ograczyk et al., 2015; Woodruff, 1969).

Estudos demonstraram que indivíduos imunossuprimidos apresentam uma maior incidência de câncros, incluindo o CPCO, em comparação com a população geral (Kumar et al., 2016).

A maior suscetibilidade a infecções (por exemplo vírus do papiloma humano, *Candida spp*, *Helicobacter pylori*, entre outras) e a resposta imunológica reduzida a agentes patogénicos em indivíduos imunossuprimidos podem representar mecanismos adicionais que favorecem o aparecimento de neoplasias. A imunodeficiência pode ser causada por patologias inatas, doenças sistémicas (como doenças autoimunes, diabetes e infecções crónicas) ou terapias farmacológicas (como quimioterapia, imunossupressores e glicocorticoides) (Patini et al., 2023).

Neste contexto, esta dissertação tem como objetivo principal correlacionar a imunossupressão com o cancro oral, abordando temas como a definição de cancro oral e imunossupressão, as principais causas de imunossupressão, os fatores de risco associados ao cancro oral e a abordagem médico-dentária de pacientes imunossuprimidos. Pretende-se ainda destacar a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento médico-dentário adequado, visando melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

2. Desenvolvimento

2.1. Cancro Oral

O cancro oral é uma neoplasia maligna que se desenvolve nos lábios ou na cavidade oral, cuja entidade mais frequente é o carcinoma pavimento celular oral (Rivera, 2015).

O CPCO pode apresentar-se inicialmente como uma mancha vermelha e/ou branca, com uma superfície irregular e bordos bem definidos. No início, geralmente, não causa dor, mas à medida que evolui, pode provocar desconforto e apresentar sinais como úlceras e endurecimento. Para além disso, o CPCO pode provocar deformação, tal como dificuldades na deglutição, na fala e no paladar, o que tem um impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes (Tan et al., 2023).

O tratamento do CPCO baseia-se, geralmente, apenas em uma ou na combinação de quatro abordagens terapêuticas principais: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. A escolha do protocolo ou esquema terapêutico mais adequado depende não só da dimensão, localização e estadio do tumor primário, mas também das comorbilidades do paciente, do seu estado nutricional, da capacidade de tolerar o tratamento e das suas preferências pessoais (Huber & Tantiwongkosi, 2014). No entanto, o prognóstico varia com a idade, sexo e estadio do diagnóstico. Pacientes mais jovens tendem a ter uma expectativa de vida mais longa, embora o cancro possa ser mais agressivo nessa faixa etária. Além disso, a displasia epitelial oral e a presença de mutações no gene *Tp53* estão associadas a um maior risco de progressão da doença e resistência ao tratamento (Ghanem et al., 2024; Machiels et al., 2020).

A maior parte dos casos de CPCO é identificada em fases avançadas (estádios III ou IV) (Rivera, 2015). A taxa de sobrevivência a cinco anos atingiu 74,0% nos doentes diagnosticados em estágio I ou II, reduzindo significativamente para 36,2% nos casos identificados em estágio III ou IV (Kijowska et al., 2024). Nos casos de doença metastática não submetida a tratamento, a sobrevivência média ronda os 4 meses (Rivera, 2015).

2.1.1. Fatores de Risco

O carcinoma pavimento-celular oral (CPCO) é considerado um cancro amplamente evitável, dado que os principais fatores de risco — como os hábitos tabágicos e etanólicos — estão associados a comportamentos modificáveis (Abati et al., 2020). Quando combinados, estes agentes exercem um efeito sinérgico que aumenta significativamente o risco de desenvolvimento da doença (Abati et al., 2020). Para além destes, outros fatores de risco têm sido identificados, incluindo agentes biológicos como o vírus do papiloma humano (HPV), condições dentárias, carências nutricionais, candidíase crónica e outras infeções virais (Ram et al., 2011).

Ainda assim, apesar de a maioria dos fatores de risco poder ser eliminada, a ocorrência de cancro oral em indivíduos fora dos grupos de risco permanece possível (Abati et al., 2020).

2.1.1.1. Tabaco

O consumo de tabaco tem um efeito carcinogénico significativo na cavidade oral. Fumadores apresentam um risco até três vezes superior de desenvolver cancro oral em comparação com não fumadores, sendo que o fumo do cigarro também contribui para o enfraquecimento da imunidade local, favorecendo condições como gengivite, periodontite e, eventualmente, o desenvolvimento de neoplasias (Ram et al., 2011; Rivera, 2015).

O fumo do tabaco é composto por uma variedade de agentes carcinogénicos, que se podem classificar em três categorias principais: nitrosaminas, benzopirenos e aminas aromáticas (Rivera, 2015). Dentre estes, os mais relevantes são o hidrocarboneto aromático benzopireno e as nitrosaminas específicas do tabaco, como a 4-(nitrosometilamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) e a N'-nitrosonornicotina (NNN) (Kumar et al., 2016).

Os compostos carcinogénicos presentes no fumo do tabaco, designados como pré-carcinógenos, requerem ativação por enzimas oxidativas para se converterem em agentes reativos capazes de se ligar covalentemente ao ADN. Esta ligação resulta na formação de

adutos de ADN, estruturas que originam regiões mutadas e podem provocar alterações genéticas críticas durante a replicação do material genético (Kumar et al., 2016).

Estes adutos desempenham um papel central na carcinogénese oral. O metabolismo celular pode também gerar carcinógenos altamente reativos, como radicais livres, quer por vias enzimáticas quer não enzimáticas. Estes radicais, caracterizados por eletrões desemparelhados, possuem elevada reatividade e capacidade de induzir danos celulares por mecanismos complexos. A presença aumentada de radicais livres em lesões orais iniciais e em tecidos neoplásicos tem sido amplamente documentada, reforçando a sua implicação na progressão do carcinoma oral (Rivera, 2015).

2.1.1.2. Álcool

O etanol atua como um fator de risco local e sistémico na carcinogénese oral. A nível local, aumenta a permeabilidade da mucosa oral ao dissolver os lípidos da camada epitelial, o que facilita a penetração de carcinogénios e compromete a integridade da barreira mucosa. Esta alteração morfológica, caracterizada por atrofia epitelial, torna a mucosa mais vulnerável à ação de agentes carcinogénicos (Howie et al., 2001).

O principal metabolito do etanol é o acetaldeído, formado pela ação da enzima álcool desidrogenase (ADH), presente na microflora e na mucosa oral, e subsequentemente convertido em acetato pela aldeído desidrogenase (ALDH). O acetaldeído é genotóxico, causando danos ao ADN, incluindo a formação de adutos e quebras de dupla cadeia, interferindo nos mecanismos de síntese e reparação do ADN. Além disso, induz mutações específicas, inibindo enzimas reparadoras como a 6-metilguanina transferase, o que aumenta o risco de mutações persistentes que podem culminar em transformação neoplásica. A acumulação deste metabolito, seja pela maior produção devido a polimorfismos no gene ADH-3 ou pela diminuição da atividade da ALDH, tem sido associada a um risco aumentado de cancro oral (Kumar et al., 2016).

A nível sistémico, o consumo crónico de etanol prejudica a função hepática, comprometendo a desintoxicação de carcinogénios como a N-nitrosodietilamina e alterando o metabolismo de nutrientes essenciais. Estas alterações resultam em deficiências nutricionais e supressão do sistema imunitário, aumentando a vulnerabilidade a infeções e ao desenvolvimento de neoplasias (Kumar et al., 2016). A

redução do fluxo salivar provocada pelo álcool também compromete a defesa antimicrobiana da cavidade oral (Castellsagué et al., 2004).

Foi demonstrado ainda que o álcool potencia sinergicamente o efeito carcinogénico do tabaco, elevando significativamente o risco de cancro oral em indivíduos que consomem ambas as substâncias (Mello et al., 2019). Apesar disso, algumas evidências sugerem que o etanol puro pode não ser carcinogénico isoladamente, sendo o risco maior associado à combinação com outros fatores, sobretudo o tabaco (Ram et al., 2011).

2.1.1.3. Infecções virais

Os vírus possuem a capacidade de sequestrar a maquinaria celular do hospedeiro, induzindo modificações no ADN e nas estruturas cromossómicas que podem originar alterações proliferativas celulares e contribuir para o processo de carcinogénese (Ram et al., 2011). No âmbito da patogénese do cancro oral, têm sido implicados diversos agentes virais, entre os quais se destacam o vírus do papiloma humano (HPV), o vírus Herpes simplex (HSV) e o vírus Epstein-Barr (EBV) (Kumar et al., 2016; Ram et al., 2011). Estes agentes podem integrar o seu genoma no ADN da célula hospedeira, conduzindo à disrupção de mecanismos reguladores do ciclo celular e à promoção de alterações genéticas potencialmente malignas (Dong et al., 2024).

HPV

O vírus do papiloma humano (HPV) é o agente viral mais frequentemente associado à carcinogénese oral, em particular ao CPCO. Os genótipos 16 e 18 do HPV, considerados de alto risco, estão bem estabelecidos como oncogénicos e têm sido implicados no desenvolvimento de carcinomas de células escamosas da cavidade oral (Brandizzi et al., 2008).

A carcinogénese mediada pelo HPV está associada principalmente às oncoproteínas virais E6 e E7. A proteína E6 promove a degradação do gene supressor de tumor p53, enquanto a proteína E7 atua sobre o gene supressor de tumor pRb (proteína do retinoblastoma), resultando numa desregulação do ciclo celular e na sobre-expressão

do inibidor da quinase dependente de ciclina p16^{Ink4a} (Kumar et al., 2016; Rivera, 2015). Estas alterações levam à perda do controlo na replicação e reparação do ADN, bem como na apoptose celular, favorecendo a transformação maligna (Kumar et al., 2016).

Além do papel direto do HPV, evidências recentes indicam que este vírus pode interagir com o microbioma oral, potencialmente contribuindo para o processo carcinogénico (Zhang et al., 2022). Embora o HPV seja detetado em lesões benignas, displasias e até na mucosa oral normal, a sua presença é associada a lesões orais premalignas e CPCO, sobretudo em infeções por tipos de alto risco, como 16, 18, 31, 33, 35 e 39 (Kumar et al., 2016).

A predominância do HPV-16 em cancros orais, idêntica à observada em cancros genitais, sugere uma possível origem comum da infeção na cavidade oral (Kumar et al., 2016).

Atualmente, não existe evidência científica suficiente que comprove uma relação causal entre a infeção por HPV e o cancro oral, sendo necessários estudos longitudinais e metodologicamente robustos para clarificar esta associação (Kaur et al., 2024; Melo et al., 2021).

HSV

O vírus Herpes simplex, em particular o HSV-1, está geralmente associado a lesões peri-orais, como úlceras nos lábios e mucosa bucal, e tem sido sugerido como um possível agente envolvido na carcinogénese oral. Estudos têm demonstrado que pacientes com carcinoma oral apresentam elevados níveis de anticorpos contra o HSV, mas as evidências disponíveis não são suficientes e indicam que a reativação do vírus pode ocorrer devido a estados de imunossupressão, nomeadamente pela redução da atividade das células T Natural Killer (NKT) (Kumar et al., 2016; Ram et al., 2011).

Com base em estudos *in vitro*, o HSV pode contribuir para o processo carcinogénico ao favorecer a ativação, amplificação e sobre-expressão de oncogenes pré-existentes promovendo a transformação maligna (Kumar et al., 2016). Embora tenha sido

reportada uma associação oncogénica entre o HSV-1 e o CPCO esta relação ainda carece de confirmação conclusiva (Ram et al., 2011).

HIV

A infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) está associada a um aumento significativo do risco de desenvolvimento do CPCO e de neoplasias da cavidade oral e faringe, com uma probabilidade aproximadamente duas vezes superior em indivíduos infetados em comparação com a população geral (Ram et al., 2011).

O HIV, apesar de não infetar diretamente células epiteliais, contribui para a carcinogénese através da ação das suas proteínas que podem ser internalizadas por células vizinhas e alterar o seu funcionamento. Estas proteínas induzem stress oxidativo, comprometendo a estabilidade genómica e promovendo mutações, apresentam potencial oncogénico direto e modulam processos como o ciclo celular, diferenciação, motilidade e metabolismo, favorecendo a transformação maligna de células normais, a proliferação de células pré-malignas e a agressividade de tumores já existentes (Isagulians et al., 2021).

Podem também interagir sinergicamente com vírus como EBV e HPV, potenciando a carcinogénese. A inflamação crónica e a disfunção imunitária associadas ao HIV atuam como indutor indireto e como agente carcinogénico ativo (Isagulians et al., 2021).

EBV

O vírus Epstein-Barr (EBV) tem sido implicado no desenvolvimento de várias condições orais em indivíduos imunocomprometidos, nomeadamente a leucoplasia oral pilosa. Além disso, evidências científicas sugerem uma associação entre a presença deste vírus e um risco acrescido de desenvolvimento de carcinoma pavimento celular oral (De Lima et al., 2019; Kumar et al., 2016).

O vírus mantém-se ativo através da alteração das células B, assegurando a sua sobrevivência no centro germinativo através das proteínas LMP1 (Latent Membrane Protein 1) e LMP2 (Latent Membrane Protein 2), o que favorece a diferenciação e

contribui para a sua associação a linfoproliferação e risco neoplásico (Thorley-Lawson et al., 2013).

HCMV

O citomegalovírus também tem sido mencionado como um possível fator viral na carcinogênese oral (Brandizzi et al., 2008).

A patogênese do HCMV resulta da interação entre a capacidade do vírus de permanecer latente e evadir a imunidade, e a competência do hospedeiro em controlar essa replicação. Em imunocomprometidos, a perda desse equilíbrio permite replicação descontrolada, viremia e doença de órgão-alvo, com mecanismos de destruição lítica direta e imunopatologia (Griffiths & Reeves, 2021).

2.1.1.4. Infecções virais

As infecções fúngicas causadas por espécies do género *Candida*, em particular a *Candida albicans*, têm sido implicadas na patogênese de lesões orais potencialmente malignas (OPMDs) e na progressão para CPCO (Kumar et al., 2016; Ram et al., 2011; Tamai & Kiyoura, 2025). Estas leveduras, habitualmente comensais da cavidade oral, podem assumir carácter oportunista em contextos de imunossupressão — seja associada a doenças sistémicas ou induzida por terapêutica farmacológica —, bem como na presença de fatores de risco adicionais, como tabagismo e deficiência em ferro, que potenciam a infeção e sugerem um possível efeito sinérgico na promoção da carcinogênese (Kumar et al., 2016; Ram et al., 2011).

A presença de hifas de *C. albicans* é frequentemente observada sobreposta a leucoplasias, sobretudo na variante nodular, lesões com maior propensão a displasia e transformação maligna (Kumar et al., 2016; Ram et al., 2011).

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar esta associação, incluindo a produção de metabolitos carcinogénicos, como nitrosaminas e acetaldeído, a indução de inflamação, a modulação da resposta imunitária, a ativação de vias de sinalização oncogénica e a alteração da microbiota oral. A secreção de galectina-3, proteína associada a proliferação, invasão e metastização, tem sido relacionada com a infeção por *Candida*, reforçando o seu possível papel na progressão tumoral. Em contrapartida, componentes

fúngicos como o β -glucano demonstram propriedades antitumorais, modulando o microambiente tumoral, estimulando respostas imunitárias e potenciando a eficácia de terapias oncológicas (Tamai & Kiyoura, 2025).

2.1.1.5. Dieta e Nutrição

A baixa ingestão de frutas e vegetais está consistentemente associada a um aumento do risco de cancro da cavidade oral e da faringe, enquanto o consumo elevado destes alimentos, especialmente cenouras, tomates frescos, pimentos verdes e alimentos ricos em fibra, está correlacionado com um efeito protetor. Outros componentes dietéticos como peixe, azeite, óleo vegetal, leguminosas e carnes frescas também parecem conferir algum grau de proteção (Kumar et al., 2016; Ram et al., 2011).

Por outro lado, certos padrões alimentares têm sido implicados na elevação do risco de carcinogénese oral, incluindo o consumo frequente de carnes processadas, queijos, ovos, manteiga, polenta e arroz (Kumar et al., 2016).

A insuficiência nutricional, particularmente no que diz respeito à ingestão de alimentos de origem vegetal e vitamina D, tem sido apontada como um fator de risco adicional para o desenvolvimento de carcinomas orais (Tan et al., 2023).

2.1.1.6. Imunosupressão

Indivíduos imunossuprimidos apresentam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de cancros orais, principalmente devido à vigilância imunitária comprometida, alterações nos mecanismos de sinalização celular, apoptose deficiente e atividade reduzida das células do sistema imunitário (Jewett et al., 2006).

2.1.1.7. Riscos Ocupacionais

Riscos ocupacionais, nomeadamente a exposição excessiva à radiação solar/ultravioleta (UV), são reconhecidos como causadores de cancro do lábio. Os raios UV também provocam queilite actínica, uma lesão potencialmente maligna que pode evoluir para CPCO (Cruz et al., 2000).

A exposição ao dióxido de enxofre, amianto, pesticidas, névoas de ácidos inorgânicos fortes e à queima de combustíveis fósseis também tem sido associada ao desenvolvimento de câncros na região posterior da cavidade oral, faringe e laringe (Cruz et al., 2000).

2.1.1.8.Fatores Dentários

A higiene oral deficiente e o comprometimento da integridade dentária, tal como dentes fraturados ou com arestas vivas devido a cáries ou trauma, e a presença de ulceração crónica provocada por próteses mal ajustadas têm sido identificados como fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de neoplasias orais, especialmente quando associados a outros fatores de risco (Kumar et al., 2016). A irritação prolongada causada por dentes com bordos cortantes ou próteses desadaptadas pode também promover lesões potencialmente malignas, tornando essencial uma monitorização cuidadosa dos pacientes com fatores de risco conhecidos (Kumar et al., 2016; Ram et al., 2011).

A úlcera traumática crónica de origem dentária ou protética tem sido considerada uma lesão potencialmente pré-maligna, com o potencial de evoluir para um carcinoma oral em condições favoráveis à carcinogénese (Brandizzi et al., 2008).

2.1.1.9.Fatores Genéticos

A predisposição genética tem sido reconhecida como um fator de risco relevante no desenvolvimento do CPCO. Estima-se que cerca de 10% de todos os câncros apresentem um forte componente hereditário, sendo o cancro oral incluído nesse grupo, como sugerido por estudos que evidenciam agregação familiar (Ram et al., 2011). Determinados indivíduos podem herdar uma suscetibilidade aumentada, associada à incapacidade de metabolizar eficazmente carcinogénios ou procarcinogénios, bem como uma capacidade reduzida para reparar danos no ADN. Neste contexto, os polimorfismos genéticos em genes que codificam enzimas metabolizadoras de xenobióticos, como as do sistema do citocromo P450, têm sido implicados na maior vulnerabilidade ao cancro oral, especialmente quando associado à exposição ao tabaco (Kumar et al., 2016).

Além disso, a inativação do gene supressor tumoral *Tp53* representa uma das alterações genéticas mais frequentemente observadas nos cancros humanos, incluindo o CPCO (Ram et al., 2011).

2.1.2. Prevenção do cancro oral

A prevenção primária centra-se na educação para a limitação de comportamentos de risco, como o consumo de tabaco e álcool, e na promoção da vacinação contra o HPV. Após o início do processo carcinogénico, a prevenção secundária baseia-se no rastreio e no tratamento precoce de lesões orais potencialmente malignas e de carcinomas em estágio inicial (Abati et al., 2020).

Apesar dos avanços na consciencialização pública, a proporção de pacientes que procuram cuidados médicos apenas em fases avançadas da doença permanece inalterada (Abati et al., 2020). Programas de rastreio direcionados a grupos de alto risco, como fumadores, consumidores excessivos de álcool e indivíduos com antecedentes de neoplasias fora da região da cabeça e pescoço são importantes na prevenção secundária (Van Der Waal et al., 2011). Em contextos onde o acesso regular a consultas de medicina dentária é uma realidade, o rastreio oportunista de lesões da mucosa oral durante exames de rotina pode ser relevante para reduzir o atraso diagnóstico e melhorar o prognóstico (Lim et al., 2003).

2.2. Imunossupressão e Carcinogénese

A carcinogénese oral é um processo multifatorial e complexo que começa com a transformação de um número restrito de queratinócitos normais devido a alterações citogenéticas e epigenéticas que afetam mecanismos fundamentais como a regulação do ciclo celular, reparação do ADN, diferenciação e apoptose (Rivera, 2015).

Essas alterações podem surgir de forma aleatória, por exposição a carcinogénios, infeção por vírus oncogénicos ou falhas na reparação do ADN, originando queratinócitos instáveis que formam um “campo de pré-cancerização” transmissível às células clonais. Pressões seletivas no microambiente oral favorecem a expansão de células com vantagens adaptativas, promovendo características como replicação ilimitada, autossuficiência em

sinais de crescimento, resistência a sinais antiproliferativos, evasão da apoptose, aumento da angiogénese, invasão tecidular e metastização, fenómenos também influenciados por fatores bioquímicos e biofísicos da matriz extracelular tumoral (Rivera, 2015).

O sistema imunitário desempenha um papel central na vigilância contra o desenvolvimento tumoral, monitorizando e eliminando células neoplásicas emergentes. A teoria da vigilância imunológica defende que a imunidade pode suprimir tumores incipientes, micrometástases e neoplasias avançadas; contudo, tumores sólidos bem estabelecidos escapam frequentemente à deteção ou modulam a resposta imune, inibindo a ação citotóxica eficaz (Hanahan, 2022; Hanahan & Weinberg, 2011).

Fatores como imunossupressão, infeções virais, suscetibilidade genética, envelhecimento e exposições carcinogénicas — como tabaco e radiação solar — influenciam o risco oncológico (Hanahan, 2022; Hanahan & Weinberg, 2011).

O fenómeno da imunoedição descreve como um sistema imunitário funcional elimina células tumorais altamente imunogénicas, restando variantes pouco imunogénicas com maior capacidade de evasão e adaptação (Hanahan, 2022; Hanahan & Weinberg, 2011).

Em doentes imunossuprimidos, como os infetados por VIH ou sob terapêutica imunossupressora, há deficiência marcada nos compartimentos T e B, mas preserva-se alguma imunidade inata, nomeadamente via células NK. As células tumorais podem escapar à vigilância imunitária por mecanismos como secreção de citocinas imunossupressoras, inibição direta de células T citotóxicas e NK, e recrutamento de linfócitos T reguladores (Tregs) e células mieloides supressoras derivadas (MDSCs) (Hanahan, 2022; Hanahan & Weinberg, 2011).

A imunossupressão é definida como uma condição de comprometimento, temporário ou permanente, do sistema imunológico, resultante de interferências negativas na resposta imune. Essa disfunção acarreta uma redução da capacidade de defesa do organismo, tornando-o mais suscetível a infeções e menos eficiente na eliminação de agentes patogénicos. Em muitos casos, a imunossupressão está associada à inflamação das células imunitárias, cuja atividade se encontra diminuída, o que compromete a resposta imune tanto a patógenos primários quanto secundários (Hussain & Khan, 2022).

Classifica-se a imunossupressão em primária, quando resulta de alterações genéticas ou defeitos congénitos (como nas imunodeficiências primárias), e em secundária, quando tem origem em fatores adquiridos, como infeções como o HIV ou tratamentos farmacológicos, incluindo quimioterapia e uso prolongado de imunossupressores. Esta condição favorece o surgimento de infeções recorrentes e mais graves, que tendem a manifestar-se de forma persistente e prolongada (Patini et al., 2023).

Além das infeções, a imunossupressão representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias, incluindo o cancro oral. Indivíduos portadores de infeções latentes por vírus oncogénicos, como o vírus do papiloma humano (HPV), apresentam maior risco de desenvolver tumores associados a esses agentes quando o sistema imunitário está comprometido (Baan et al., 2019). Nesses casos, células com potencial neoplásico — quer surjam espontaneamente, quer sejam induzidas por agentes carcinogénicos — podem escapar à vigilância imunológica. A consequência é a facilitação da proliferação e sobrevivência dessas células, promovendo a progressão tumoral (Baan et al., 2019).

A imunossupressão persistente intensifica ainda mais esse risco. Em indivíduos com infeções latentes por vírus oncogénicos, o risco de desenvolvimento de neoplasias associadas a esses vírus aumenta significativamente quando há imunossupressão contínua (Baan et al., 2019).

2.2.1. Imunodeficiências primárias

As imunodeficiências primárias (IDPs) representam um conjunto diverso de doenças genéticas que comprometem o desenvolvimento e/ou a função do sistema imunológico. Tradicionalmente, foram associadas a uma maior suscetibilidade a infeções, mas atualmente reconhece-se um espectro clínico muito mais amplo, incluindo autoimunidade, autoinflamação, linfoproliferação e predisposição a neoplasias malignas (Amaya-Uribe et al., 2019; Leonardi et al., 2020; Meyts et al., 2021; Notarangelo et al., 2020).

Embora muitas IDPs se manifestem por infecções recorrentes, é evidente que a autoimunidade e a desregulação imunitária podem ser manifestações iniciais ou predominantes. Pacientes com IDPs têm até 10 vezes mais risco de desenvolver doenças autoimunes ou inflamatórias, especialmente aqueles com deficiência de células T e imunodeficiência comum variável (CVID) (Leonardi et al., 2020).

O desenvolvimento dos linfócitos T e B é um processo altamente regulado que depende da ação coordenada de vários genes. As enzimas RAG1 e RAG2 são essenciais para a recombinação dos recetores de antígenos. Mutações graves nesses genes resultam em SCID T⁻B⁻NK⁺, enquanto mutações hipomórficas permitem algum grau de desenvolvimento linfocitário, embora com risco elevado de autoimunidade, linfoproliferação e citopenias, sendo frequentemente associadas a formas atípicas ou tardias de SCID/CID (Leonardi et al., 2020).

A hiperativação linfocitária também é um mecanismo central em várias IDPs. Mutações ativadoras (*gain-of-function*) em PIK3CD e PIK3R1 causam as síndromes APDS1 e APDS2, respetivamente. Estas doenças ocorrem com hiperproliferação de células T efectoras, depleção de T *naïve*, disfunção de células B e manifestações clínicas como infecções respiratórias recorrentes, infecções por herpes vírus, citopenias autoimunes, linfoproliferação e risco aumentado de linfomas (Leonardi et al., 2020).

Em diversas imunodeficiências primárias (IDPs), as manifestações imunológicas complexas resultam da interseção entre a falha de mecanismos centrais de tolerância, como a timopoiese, a disfunção da tolerância periférica, envolvendo células T reguladoras (Tregs) e apoptose, e a desregulação das vias de sinalização imunológica. Essa interação fundamenta a atual classificação das IDPs em imunodeficiências monogénicas, causadas por mutações em genes que também regulam a tolerância imunológica, e imunodeficiências poligénicas, que apresentam fenótipos mais variáveis e maior complexidade molecular (Amaya-Uribe et al., 2019).

Atualmente, o reconhecimento dos mecanismos moleculares específicos envolvidos em cada subtipo de IDP tem permitido o desenvolvimento de abordagens terapêuticas dirigidas, melhorando significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes (Leonardi et al., 2020).

2.2.2. Imunodeficiências secundárias

A imunossupressão secundária, também conhecida como imunodeficiência adquirida, ocorre em indivíduos cujo sistema imunológico é, inicialmente, funcionalmente normal, mas que se torna comprometido em resposta a fatores externos. Entre os principais desencadeantes encontram-se agentes infecciosos, determinados fármacos, doenças metabólicas e fatores ambientais, todos capazes de enfraquecer a resposta imunitária e aumentar a suscetibilidade a diversas patologias (Chinen & Shearer, 2010). Clinicamente, estas deficiências imunológicas manifestam-se frequentemente através de infeções recorrentes ou de complicações incomuns em infeções comuns, podendo ainda incluir infeções oportunistas, como observado em casos de VIH (Chinen & Shearer, 2010).

A imunossupressão pode ser induzida por diferentes mecanismos. Certos medicamentos, como imunossuppressores usados em contextos terapêuticos, radiações ionizantes e ultravioletas, bem como infeções por agentes específicos — como o vírus da imunodeficiência humana ou parasitas da malária — são exemplos de causas frequentes (Baan et al., 2019).

No caso das radiações, a imunossupressão é mais intensa quando a exposição é corporal total e está diretamente relacionada com a dose e duração. Normalmente, os efeitos induzidos por fármacos ou radiação são transitórios e reversíveis após a cessação da exposição. No entanto, infeções persistentes, como as causadas por HIV, resultam numa imunodeficiência progressiva, a menos que a infeção seja adequadamente controlada (Baan et al., 2019).

A imunossupressão farmacológica é amplamente utilizada no tratamento de doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistémico e a artrite reumatoide. Em doses mais elevadas, é essencial para prevenir a rejeição de órgãos transplantados, como rins ou corações. A eficácia deste processo depende da compatibilidade antigénica entre o dador e o recetor, sendo a rejeição inevitável na ausência de uma imunossupressão adequada. Quando bem gerida, a imunossupressão permite preservar a função do órgão transplantado por longos períodos, ou até por toda a vida do recetor (Baan et al., 2019).

Apesar da sua utilidade terapêutica, a imunossupressão prolongada aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasias primárias. Um efeito adverso raro, mas clínico relevante, é a possibilidade de células tumorais ocultas ou metastáticas presentes no órgão doado sobreviverem e proliferarem no hospedeiro imunossuprimido. Esse risco é particularmente elevado em casos de melanoma metastático oculto. Curiosamente, a interrupção da imunossupressão pode levar à regressão espontânea do tumor transplantado, evidenciando o papel fundamental da imunidade na vigilância tumoral (Baan et al., 2019).

A restauração da função imunitária nas imunodeficiências secundárias depende, em grande parte, do tratamento da causa subjacente ou da eliminação do agente responsável. Estes défices ocorrem em vários contextos clínicos, sendo a infecção por VIH um dos exemplos mais marcantes, dada a sua capacidade de provocar uma imunodeficiência profunda e progressiva (Chinen & Shearer, 2010).

2.2.2.1. Malnutrição

A malnutrição proteico-calórica é uma das causas mais comuns de imunodeficiência. Esta condição pode decorrer de um acesso limitado a alimentos ou de doenças crónicas debilitantes, como as neoplasias, que induzem caquexia. A função e produção dos linfócitos T reduzem-se proporcionalmente ao grau de hipoproteïnemia. Apesar disso, indivíduos malnutridos podem manter títulos de anticorpos específicos e respostas a vacinas durante algum tempo, embora estas respostas imunitárias se atenuem progressivamente caso a malnutrição persista. A deficiência de micronutrientes, como o zinco e a vitamina C, também desempenha um papel relevante na imunossupressão, enfraquecendo as barreiras mucosas e facilitando a penetração de agentes patogénicos (Chinen & Shearer, 2010).

Além disso, nutrientes específicos apresentam funções imunológicas particulares; por exemplo, a vitamina D é considerada fundamental para a atividade dos macrófagos contra patógenos intracelulares, como o *Mycobacterium tuberculosis*. A reposição adequada destes nutrientes tende a restaurar a competência imunológica comprometida. No entanto, a imunodeficiência mais comum a nível mundial resulta de malnutrição grave, afetando tanto a imunidade inata como a adaptativa (Chinen & Shearer, 2010).

2.2.2.2. Doenças metabólicas

Diversas patologias originadas por disfunções metabólicas interferem com o funcionamento das células do sistema imunitário. Entre essas condições, destacam-se a diabetes mellitus e a urémia associada a doenças renais ou hepáticas. De forma geral, o controlo eficaz da disfunção metabólica está associado a uma melhoria substancial da função imunitária (Chinen & Shearer, 2010).

Em indivíduos com diabetes mellitus, observa-se um conjunto de disfunções imunitárias que incluem uma fagocitose e quimiotaxia dos macrófagos deficientes em estudos *in vitro*, anergia dos linfócitos T evidenciada por testes cutâneos de hipersensibilidade tardia, e uma resposta linfoproliferativa reduzida a mitogénios. Estas alterações devem-se, em grande parte, à exposição crónica à hiperglicemia. Além disso, fatores como o metabolismo da glicose comprometido, a má perfusão tecidual e a neuropatia periférica contribuem para a maior vulnerabilidade dos doentes diabéticos a infeções. Clinicamente, esta suscetibilidade manifesta-se com maior frequência sob a forma de úlceras cutâneas, infeções bacterianas e fúngicas do trato respiratório, bem como doenças virais de carácter sistémico (Chinen & Shearer, 2010).

Doentes urémicos apresentam uma incidência e gravidade de infeções significativamente superiores às da população geral. Procedimentos relacionados com a diálise, bem como a utilização de dispositivos vasculares, constituem fatores de risco independentes para o desenvolvimento de infeções invasivas (Chinen & Shearer, 2010).

2.2.2.3. Defeitos hereditários

Algumas doenças genéticas, embora não afetem diretamente o sistema imunitário, podem comprometer a resposta imune devido a disfunções metabólicas e celulares, como defeitos nas vias de reparação do ADN ou na expressão de moléculas de adesão. Em geral, apenas um subconjunto de doentes com síndromes genéticas apresenta défices imunológicos clinicamente significativos (Chinen & Shearer, 2010).

A síndrome de Down é um exemplo comum, associando-se a uma maior frequência de infeções, como abscessos cutâneos, periodontite e infeções respiratórias,

geralmente não graves. Nestes doentes, observam-se alterações variáveis na função dos linfócitos T e B, e defeitos na quimiotaxia e fagocitose dos neutrófilos, possivelmente relacionados com a sobre-expressão do gene *DSCR1* (Chinen & Shearer, 2010).

Na síndrome de Turner, pode haver aumento de infecções respiratórias e, ocasionalmente, hipogamaglobulinémia, embora o déficit imunitário não seja sempre evidente, e os mecanismos genéticos associados permaneçam indefinidos (Chinen & Shearer, 2010).

Na fibrose quística, a suscetibilidade a infecções respiratórias resulta da depuração mucociliar ineficaz devido ao aumento da viscosidade do muco. Isto favorece infecções recorrentes por *Pseudomonas*, sendo recomendada a terapêutica antibiótica precoce e, em casos recorrentes, a profilaxia antibiótica (Chinen & Shearer, 2010).

2.2.2.4. Terapêutica

A utilização de fármacos para suprimir respostas imunitárias indesejadas, em particular devido à crescente prevalência de doenças inflamatórias. Entre as principais indicações para esta abordagem terapêutica encontram-se as doenças autoimunes, as reações alérgicas, a rejeição de órgãos transplantados e a doença do enxerto contra o hospedeiro (GvHD) (Chinen & Shearer, 2010).

Nestes contextos, a terapêutica imunossupressora tem como objetivo suprimir a resposta imune patológica, promovendo a tolerância imunológica e prevenindo danos teciduais (Chinen & Shearer, 2010).

No caso dos transplantes de órgãos, a imunossupressão terapêutica é essencial para a preservação do enxerto. Esta é geralmente realizada através da combinação de diversos fármacos, como a ciclosporina e a azatioprina, que atuam sinergicamente para evitar a rejeição do órgão transplantado (Baan et al., 2019). Contudo, este tipo de intervenção exige um equilíbrio cuidadoso, pois o enfraquecimento da resposta imunitária aumenta o risco de infecções, especialmente por agentes oportunistas como fungos e vírus (Chinen & Shearer, 2010).

Os agentes imunossupressores podem ser classificados em três grandes categorias: químicos, biológicos e físicos. Os agentes químicos são os mais utilizados na prática clínica e, embora eficazes na inibição da proliferação de linfócitos, não apresentam especificidade para a resposta imunitária associada à patologia em questão (Chinen & Shearer, 2010). Já os imunossupressores biológicos foram desenvolvidos com o objetivo de oferecer maior especificidade, atuando seletivamente sobre componentes da resposta imune, como determinadas citocinas ou subpopulações de linfócitos. Por sua vez, os agentes físicos, como a radiação ionizante ou a luz ultravioleta, também podem ser utilizados para eliminar respostas imunológicas específicas (Chinen & Shearer, 2010).

A maioria das moléculas com ação imunossupressora pode ser agrupada, de acordo com sua estrutura e mecanismo de ação, em três classes principais: corticosteroides, inibidores da calcineurina e agentes citotóxicos. Um efeito adverso comum a estes fármacos é a imunodeficiência induzida, que depende sobretudo da dose administrada, mas também pode ser influenciada por condições patológicas concomitantes (Chinen & Shearer, 2010).

Corticosteroides

Os corticoesteroides mais especificamente glucocorticoides responsáveis pela sua potente ação anti-inflamatória, são amplamente utilizados na medicina geral e nas especialidades, com o objetivo de reduzir os danos tecidulares causados por respostas inflamatórias excessivas. Apresentam diferentes potências e vias de administração, adaptadas a distintas indicações clínicas (Chinen & Shearer, 2010).

O seu mecanismo de ação baseia-se na ligação a recetores citosólicos, que migram para o núcleo celular e atuam como fatores de transcrição, regulando a expressão genética. Este complexo modula vias de sinalização que envolvem fatores como o *nuclear factor κ B* (NF- κ B), *nuclear factor of activated T cells* (NFAT) e *activator protein 1* (AP-1). Além disso, em doses muito elevadas, como na pulsoterapia podem interagir diretamente com membranas celulares, potenciando os efeitos terapêuticos (Chinen & Shearer, 2010).

Do ponto de vista imunológico, os glucocorticoides reduzem a produção de citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α), comprometem a quimiotaxia, a adesão celular, a fagocitose e induzem anergia linfocitária. Causam linfopenia por inibição da

proliferação mediada por IL-2 e por efeitos proapoptóticos. Em doses elevadas, suprimem também respostas de hipersensibilidade tardia e a produção de anticorpos, embora de forma reversível (Chinen & Shearer, 2010).

Estes efeitos imunossupressores aumentam a suscetibilidade a infecções, cujo risco varia consoante a dose e a via de administração. Exemplos clínicos incluem candidíase oral associada ao uso de corticosteroides inalados e herpes zoster em doentes sob tratamento sistémico prolongado (Chinen & Shearer, 2010).

Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina ligam-se às proteínas citoplasmáticas da família das imunofilinas, bloqueando a interação com a enzima calcineurina. Esta enzima é fundamental para a ativação da transcrição da interleucina-2 (IL-2), um passo essencial na ativação e proliferação dos linfócitos T. Em comparação com os corticosteroides e os agentes citotóxicos, um dos principais benefícios desta classe de fármacos é a preservação da função de macrófagos e neutrófilos, o que contribui para uma menor suscetibilidade a infecções oportunistas (Chinen & Shearer, 2010).

No entanto, a terapêutica com inibidores da calcineurina está associada a um aumento da incidência de infeções virais, particularmente do trato respiratório e da pele. Entre os efeitos adversos mais comuns destacam-se a hipertensão e a disfunção renal. Em casos mais raros, podem surgir complicações graves, como distúrbios linfoproliferativos e neoplasias cutâneas (Chinen & Shearer, 2010).

A ciclosporina é um inibidor da calcineurina amplamente utilizada na prevenção da rejeição de órgãos transplantados, no tratamento GvHD e em doenças autoimunes resistentes a corticosteroides. Outros imunossupressores com mecanismos de ação semelhantes incluem o tacrolimus, frequentemente utilizado como alternativa à ciclosporina, e o pimecrolimus, especificamente formulado para aplicação tópica em casos de dermatite atópica severa (Chinen & Shearer, 2010).

Ciclosporina

A ciclosporina foi o primeiro inibidor da calcineurina a ser desenvolvido e continua a ser amplamente utilizada na prática clínica como um potente imunossupressor. Este undecapeptídeo cíclico e lipofílico atua através da inibição da calcineurina, bloqueando a transcrição da IL-2 e, consequentemente, a ativação dos linfócitos T. (Baan et al., 2019; Chinen & Shearer, 2010).

A ciclosporina apresenta como principal vantagem o facto de não ser mielotóxica; no entanto, é maioritariamente nefrotóxica. É usada em transplantes de medula óssea, rim, fígado, pâncreas, coração, pulmão e coração-pulmão (Chinen & Shearer, 2010).

Apesar da sua eficácia, o uso prolongado da ciclosporina está associado a um risco aumentado de neoplasias, sobretudo devido à supressão da vigilância imunitária. Este risco é mais evidente para cancros relacionados com infeções virais, como o linfoma não Hodgkin associado ao EBV e o carcinoma do colo do útero relacionado com o HPV.

Além disso, há uma maior incidência de tumores de células escamosas da pele em doentes tratados com ciclosporina, o que pode estar relacionado não apenas com a imunossupressão, mas também com a geração de espécies reativas de oxigénio pelo próprio fármaco, contribuindo para a sua carcinogenicidade (Baan et al., 2019).

Agentes citotóxicos

Os agentes citotóxicos, inicialmente concebidos para combater células neoplásicas e preparar doentes para transplantes hematopoiéticos, passaram a ser amplamente utilizados como imunossupressores devido à sua eficácia na inibição da proliferação de células T e B. São aplicados no tratamento de doenças autoimunes, inflamatórias, na rejeição de transplantes e na GvHD. Entre os principais fármacos estão a ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato, azatioprina e 6-mercaptopurina. Outros, como a sulfassalazina, hidroxicloroquina e leflunomida, são mais comuns em doenças autoimunes (Chinen & Shearer, 2010).

Estes fármacos interferem com a síntese de ADN, induzindo apoptose e bloqueando respostas imunitárias. Contudo, apresentam toxicidade significativa,

causando citopenias e lesões em tecidos de renovação rápida, o que contribui para imunodeficiência secundária e maior suscetibilidade a infecções (Chinen & Shearer, 2010).

Apesar de muitos agentes citotóxicos serem também carcinogénicos, acredita-se que a sua capacidade de induzir cancro resulta principalmente de danos genéticos diretos, e não da imunossupressão em si (Baan et al., 2019).

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente antineoplásico com potente ação imunossupressora, classificado como carcinogénico para humanos. Além da sua utilização em quimioterapia, é amplamente empregada no tratamento de doenças autoimunes graves, como o lúpus eritematoso sistémico. Para exercer o seu efeito alquilante, a ciclofosfamida necessita de ativação metabólica no organismo. O seu uso prolongado está associado ao desenvolvimento de leucemia mieloide aguda e carcinoma da bexiga urinária, especialmente em contextos oncológicos (Baan et al., 2019).

Clorambucilo

O clorambucilo é um agente alquilante bifuncional com propriedades antineoplásicas, classificado como carcinogénico para humanos. É utilizado clinicamente como imunossupressor no tratamento de doenças autoimunes, como a síndrome nefrótica infantil e a artrite reumatoide, e também em diversas neoplasias, incluindo policitemia vera, leucemia linfocítica crónica e outros cancros, isoladamente ou em combinação com outros fármacos. Tal como outros agentes alquilantes, pode induzir leucemia mieloide aguda por um mecanismo genotóxico, especialmente após uso prolongado em quimioterapia (Baan et al., 2019)

Azatioprina

A azatioprina, um derivado da 6-mercaptopurina, é um agente imunossupressor utilizado principalmente na prevenção da rejeição de alotransplantes renais e no tratamento de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide. Geralmente é administrada em combinação com corticosteroides, radioterapia local e outros agentes citotóxicos

(Baan et al., 2019). A sua ação imunossupressora está associada a um risco aumentado de neoplasias, atuando por dois mecanismos principais: a promoção de distúrbios linfoproliferativos, frequentemente relacionados com infeções virais, e a acumulação de 6-tioguanina no ADN, que induz danos genéticos e potencia o desenvolvimento de cancro (Baan et al., 2019).

2.2.2.5. Condições ambientais

A evidência científica tem vindo a demonstrar os efeitos imunológicos adversos resultantes da exposição prolongada a condições ambientais extremas, como o frio intenso, a altitude elevada e a radiação. A luz solar, embora associada a um maior risco de malignidades cutâneas, exerce também efeitos imunomoduladores benéficos em doenças inflamatórias da pele, como a psoríase. Esses efeitos devem-se à radiação UV, que induz apoptose de células T, modula a atividade de células apresentadoras de antígenos e promove a diferenciação de células Tregs, sendo por isso utilizada no tratamento de eczemas e manifestações cutâneas de doenças autoimunes (Chinen & Shearer, 2010).

A radiação ionizante possui ação imunossupressora significativa, afetando todas as linhagens celulares hematopoiéticas ao induzir destruição da medula óssea e citopenias, embora a resposta humoral e a fagocítica apresentem alguma resistência. Com exposição contínua, no entanto, observa-se um enfraquecimento global da função imunitária (Chinen & Shearer, 2010).

Adicionalmente, fatores como hipóxia crónica, isolamento social, privação de sono e stress físico e psicológico — frequentemente presentes em ambientes como o espaço ou regiões de grande altitude — alteram a regulação eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, elevando os níveis de cortisol e afetando negativamente a resposta imune (Chinen & Shearer, 2010).

2.2.2.6. Doenças infecciosas

As infecções virais podem causar períodos transitórios de imunossupressão (Chinen & Shearer, 2010).

Alguns microrganismos ou os seus produtos — como toxinas ou metabolitos — podem desencadear uma ativação excessiva do sistema imunitário, levando a estados de não-responsividade imunológica, como a anergia das células T observada após síndrome de choque tóxico causada por superantígenos estafilocócicos (Chinen & Shearer, 2010).

A destruição tecidual, seja por ação direta dos agentes infecciosos ou pela resposta inflamatória exacerbada, pode comprometer as barreiras naturais do organismo e favorecer o aparecimento de infecções secundárias (Chinen & Shearer, 2010).

Vírus como o do sarampo, CMV e o vírus da gripe também são capazes de induzir linfopenia e anergia das células T. Contudo, esses efeitos são geralmente temporários e menos severos do que os observados em imunodeficiências persistentes, como na SIDA (síndrome de imunodeficiência adquirida) (Chinen & Shearer, 2010).

Adicionalmente, certos agentes infecciosos podem afetar diretamente a medula óssea, resultando em neutropenia ou pancitopenia — uma condição mais frequente e grave em indivíduos já imunocomprometidos (Chinen & Shearer, 2010).

Infeção por HIV

O HIV é um retrovírus de RNA de cadeia simples envelopado, pertencente ao grupo do lentivírus, com tropismo por células humanas que expressam CD4, como linfócitos T e macrófagos. Foram identificados dois tipos: o HIV-1, mais prevalente e agressivo, responsável pela maioria dos casos no mundo, e o HIV-2, mais comum na África Ocidental, associado a uma progressão mais lenta para imunodeficiência (Chinen & Shearer, 2010).

Sem tratamento com medicamentos antirretrovirais, a infeção pelo VIH evolui quase inevitavelmente para a SIDA, marcada por linfopenia profunda e elevada suscetibilidade a infeções oportunistas. Esta deficiência imunológica resulta não só da depleção de linfócitos T CD4+, mas também da perda significativa de células B de

memória. A SIDA é a imunodeficiência secundária mais conhecida a nível mundial, pela sua prevalência e mortalidade elevada em casos não tratados (Chinen & Shearer, 2010).

Para além das infeções, a SIDA está associada ao aumento da incidência de vários tipos de cancro. Entre os tumores mais frequentes encontram-se o sarcoma de Kaposi, o linfoma não Hodgkin e o carcinoma do colo do útero. Este último está fortemente associado à coinfeção por HPV e representa a terceira neoplasia maligna mais comum em indivíduos com HIV-1. A coinfeção por hepatite B e hepatite C também é comum nestes doentes, aumentando o risco de carcinoma hepatocelular (Baan et al., 2019).

A transmissão do HIV ocorre maioritariamente por via sexual, mas também por via parenteral entre utilizadores de drogas intravenosas, e por via vertical — da mãe para o filho durante a gestação, parto ou amamentação (Chinen & Shearer, 2010).

Graças ao uso generalizado de antirretrovirais potentes e a campanhas de educação, as epidemias na América do Norte e Europa têm mostrado uma tendência decrescente. Recentemente, tem-se verificado um aumento de casos de resistência viral a múltiplos medicamentos, bem como de complicações clínicas associadas ao uso crónico da terapia antirretroviral (Chinen & Shearer, 2010).

A vigilância imunitária comprometida, resultante de contagens baixas de células imunitárias ou da sobre-expressão de pontos de controlo imunitário, tem sido associada ao desenvolvimento e progressão do cancro oral. Estudos prévios demonstraram que a incidência de cancro da cavidade oral é até cinco vezes superior em populações imunossuprimidas, incluindo recetores de transplante e indivíduos infetados com HIV. O mesmo estudo demonstrou que a imunossupressão está associada a piores desfechos de recorrência e mortalidade no carcinoma pavimento celular oral (Chang et al., 2021).

2.3. Imunossupressão e o risco de cancro oral

Estudos de longa duração em recetores de transplante de órgão sólido e de células hematopoiéticas confirmam e ampliam que existe uma relação entre a imunossupressão e o risco de cancro oral (Gallagher et al., 2010). Gallagher et al. (2010), num ensaio randomizado com 481 recetores de transplante renal acompanhados durante uma mediana de 20,6 anos, observaram que 226 doentes (47 %) desenvolveram pelo menos um cancro, dos quais 171 foram cutâneos e 95 não cutâneos. O risco anual médio foi de cerca de 2,5 % para cancros cutâneos e 1,25 % para não cutâneos. Importa destacar que diferentes regimes de imunossupressão — azatioprina com prednisolona, ciclosporina em monoterapia ou terapêutica combinada — apresentaram riscos equivalentes para o desenvolvimento de cancro a longo prazo. Este resultado sugere que o risco carcinogénico não depende tanto do fármaco específico utilizado, mas sim da carga global de imunossupressão a que o doente está exposto ao longo do tempo (Gallagher et al., 2010).

Em transplantes alogénicos de células hematopoiéticas também existe o risco de neoplasias sólidas (Atsuta et al., 2014). Atsuta et al. (2014), ao analisarem mais de 17 000 adultos transplantados no Japão, observaram que a incidência cumulativa de tumores sólidos atingiu 1,7 % aos 10 anos, com risco duas vezes superior ao da população geral. O risco de carcinoma oral foi particularmente elevado, sobretudo em doentes com cGVHD, onde o risco relativo para carcinoma oral atingiu 2,9 (Atsuta et al., 2014). Resultados semelhantes foram reportados por Rizzo et al. (2009), que estudaram quase 29 000 recetores e confirmaram um risco duas vezes superior de tumores sólidos pós-transplante, atingindo até três vezes mais em doentes com mais de 15 anos de seguimento. Além disso, fatores como a irradiação corporal total em idades jovens, o sexo masculino e a presença de cGVHD foram identificados como determinantes adicionais no aumento do risco (Rizzo et al., 2009).

Nos transplantes renais, estudos mais recentes estudaram a influência de fatores individuais sobre o risco oncológico associado a fármacos imunossupressores (Sapir-Pichhadze et al., 2024). Sapir-Pichhadze et al. (2024) demonstraram que o tacrolimus está associado a maior risco de malignidade, sobretudo em doentes mais jovens e com maior tempo de exposição, enquanto o micofenolato apresentou maior impacto em mulheres. Estes resultados sugerem que, para além da carga global de imunossupressão, o perfil individual do paciente — incluindo idade e sexo — pode modular a suscetibilidade ao

cancro, destacando a importância de personalizar os regimes de imunossupressão a longo prazo (Sapir-Pichhadze et al., 2024).

Öhman et al. (2015) relataram incidências significativamente superiores de carcinoma oral e labial em recetores de transplante de órgão sólido, com prognóstico mais desfavorável comparativamente a doentes não transplantados com tumores semelhantes. Bensing et al. (2008) demonstraram que doentes com insuficiência adrenocortical primária autoimune também apresentam risco acrescido de neoplasias, incluindo da cavidade oral, sobretudo quando associados a síndromes poliglandulares autoimunes. De forma semelhante, Robsahm et al. (2014) mostraram que sobreviventes de cancros cutâneos apresentam risco aumentado de desenvolver novos tumores, incluindo orais, sugerindo uma interação complexa entre imunossupressão, predisposição genética e fatores ambientais.

Por outro lado, estudos realizados em populações não transplantadas, expostas a imunossupressão farmacológica de curta duração, apresentaram resultados distintos (Buchanich et al., 2023; Kempen et al., 2023). Buchanich et al. (2023), numa coorte de mais de 10 000 doentes com doenças inflamatórias não infecciosas, não encontraram aumento global significativo do risco de cancro associado ao uso de inibidores do TNF, antimetabólitos, inibidores da calcineurina ou agentes alquilantes. Resultados semelhantes foram obtidos por Kempen et al. (2023), em doentes com doenças oculares inflamatórias tratados com imunossupressores, onde não se observou aumento significativo nem da mortalidade global, nem da mortalidade por cancro. Estes estudos sugerem que a intensidade e a cronicidade da imunossupressão são determinantes centrais na carcinogénese, e que terapias de curta duração ou em doses moderadas podem não ter impacto oncológico relevante (Buchanich et al., 2023; Kempen et al., 2023).

Em conjunto, estas evidências reforçam as conclusões de Patini et al. (2023): a imunossupressão sistémica prolongada, sobretudo em contexto de transplante ou imunodeficiências graves, constitui um fator de risco consistente e mensurável para o desenvolvimento de cancro oral. A meta-análise deste estudo, que incluiu 44 artigos de qualidade moderada a elevada — entre os quais se encontram vários dos estudos aqui discutidos, como os de Gallagher et al. (2010), Rizzo et al. (2009), Atsuta et al. (2014), Öhman et al. (2015), Bensing et al. (2008) e Robsahm et al. (2014) — demonstrou que a imunossupressão aumenta significativamente o risco de cancro oral, com valores

estimados entre 0,2 % e 1 % (IC95 %: 0,2–1,4 %). Apesar de aparentemente baixos, estes números adquirem grande relevância clínica em populações vulneráveis, confirmando a necessidade de vigilância rigorosa e contínua para detecção precoce de lesões com potencial de transformação maligna da cavidade oral (Patini et al., 2023).

As alterações genéticas e epigenéticas desempenham um papel central no desenvolvimento do cancro, através da ativação de oncogenes e da inativação de genes supressores tumorais, como *ras* e *TP53* (Delft et al., 1998). Neste contexto, a detecção precoce de alterações moleculares constitui uma estratégia fundamental no diagnóstico do carcinoma pavimento celular oral, sendo os biomarcadores uma ferramenta promissora (Balapure et al., 2024). Estes podem ter origem molecular, celular ou fisiológica e encontram-se presentes em tecidos ou fluidos corporais, refletindo a atividade tumoral ou a resposta do organismo ao tumor (Sarhadi & Armengol, 2022). A análise de biomarcadores, incluindo mutações genéticas, proteínas sobreexpressas e microRNAs, permite não só identificar a presença da doença, mas também avaliar o prognóstico, orientar escolhas terapêuticas e monitorizar a evolução clínica (Das et al., 2023).

Os biomarcadores podem ser classificados segundo a sua natureza — genómicos, transcriptómicos, proteómicos, epigenéticos e circulantes — ou de acordo com a sua função clínica, como prognósticos e preditivos (Das et al., 2023). Para além dos métodos convencionais de diagnóstico imagiológico, a detecção laboratorial de biomarcadores em amostras biológicas tem vindo a ganhar destaque, sobretudo com a introdução da biópsia líquida, que analisa elementos como exossomas, DNA livre circulante e células tumorais circulantes de forma minimamente invasiva (Das et al., 2023). Esta abordagem não só contribui para a detecção precoce e monitorização da progressão tumoral, como também permite identificar alvos terapêuticos específicos, reforçando a importância da medicina personalizada no tratamento do cancro (Das et al., 2023; Sarhadi & Armengol, 2022).

3. Conclusão

O carcinoma pavimento-celular oral (CPCO) é uma das neoplasias mais frequentes da região da cabeça e pescoço e representa um importante desafio de saúde pública devido à sua elevada morbidade e mortalidade. Apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento, as taxas de sobrevivência registaram apenas melhorias discretas, em grande parte porque muitos casos continuam a ser diagnosticados em fases avançadas. A identificação precoce de indivíduos em maior risco e a implementação de estratégias de prevenção revelam-se, por isso, essenciais para reduzir o impacto desta doença.

A etiologia do CPCO é multifatorial, com fatores de risco bem estabelecidos como o tabagismo, o consumo excessivo de álcool e a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Outros elementos, como más condições de saúde oral, carências nutricionais e infecções fúngicas crônicas, nomeadamente a candidíase, também têm sido implicados na sua patogénese. Entre estes fatores, a imunossupressão assume um papel relevante, uma vez que compromete a vigilância imunológica, facilita a persistência de infecções oncogénicas e contribui para a transformação maligna de células epiteliais.

A relação entre imunossupressão e cancro oral traduz-se, assim, numa maior suscetibilidade ao desenvolvimento e progressão de lesões malignas. Estados prolongados de imunossupressão, como os observados após transplantes de órgãos sólidos ou de células estaminais hematopoiéticas, estão associados a taxas significativamente mais elevadas de CPCO, particularmente em doentes com doença do enxerto contra o hospedeiro. Além disso, a imunossupressão pode potenciar a ação de outros fatores de risco, incluindo infecções virais e fúngicas, intensificando os mecanismos carcinogénicos. Este cenário evidencia a necessidade de vigilância clínica contínua, de estratégias de deteção precoce e de medidas preventivas direcionadas às populações imunossuprimidas.

Neste contexto, o médico dentista tem um papel fundamental na prevenção e no diagnóstico precoce do CPCO. Através de rastreios regulares e da identificação de lesões suspeitas, pode contribuir para reduzir a morbidade e melhorar a sobrevivência destes doentes.

4. Bibliografia

- Abati, S., Bramati, C., Bondi, S., Lissoni, A., & Trimarchi, M. (2020). Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24), 9160. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249160>
- Amaya-Urbe, L., Rojas, M., Azizi, G., Anaya, J.-M., & Gershwin, M. E. (2019). Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 99, 52–72. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.011>
- Atsuta, Y., Suzuki, R., Yamashita, T., Fukuda, T., Miyamura, K., Taniguchi, S., Iida, H., Uchida, T., Ikegame, K., Takahashi, S., Kato, K., Kawa, K., Nagamura-Inoue, T., Morishima, Y., Sakamaki, H., & Kodaera, Y. (2014). Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Annals of Oncology*, 25(2), 435–441. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt558>
- Baan, R. A., Stewart, B. W., & Straif, K. (Eds.). (2019). *Tumour site concordance and mechanisms of carcinogenesis*. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
- Balapure, A., Dubey, S. K., Javed, A., Chattopadhyay, S., & Goel, S. (2024). A review: Early detection of oral cancer biomarkers using microfluidic colorimetric point-of-care devices. *Analytical Methods*, 16(36), 6098–6118. <https://doi.org/10.1039/D4AY01030B>
- Bensing, S., Brandt, L., Tabaroj, F., Sjöberg, O., Nilsson, B., Ekbom, A., Blomqvist, P., & Kämpe, O. (2008). Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical

insufficiency. *Clinical Endocrinology*, 69(5), 697–704.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03340.x>

Brandizzi, D., Gandolfo, M., Velazco, M. L., Cabrini, R. L., & Lanfranchi, H. E.

(2008). Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., &

Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263.

<https://doi.org/10.3322/caac.21834>

Buchanich, J. M., Newcomb, C. W., Washington, T. L., Foster, C. S., Sobrin, L.,

Thorne, J. E., Jabs, D. A., Suhler, E. B., Rosenbaum, J. T., Sen, H. N., Levy-Clarke, G. A., Nussenblatt, R. B., Bhatt, N. P., Lowder, C. Y., Goldstein, D. A., Leiderman, Y. I., Acharya, N. R., Holland, G. N., Read, R. W., ... Kempen, J. H. (2023). Use of immunosuppression and subsequent cancer incidence: Cohort study. *BMJ Oncology*, 2(1), e000037. <https://doi.org/10.1136/bmjonc-2023-000037>

Castellsagué, X., Quintana, M. J., Martínez, M. C., Nieto, A., Sánchez, M. J., Juan, A.,

Monner, A., Carrera, M., Agudo, A., Quer, M., Muñoz, N., Herrero, R., Franceschi, S., & Bosch, F. X. (2004). The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *International Journal of Cancer*, 108(5), 741–749. <https://doi.org/10.1002/ijc.11627>

Chang, J., Sunwoo, J. B., Shah, J. L., Hara, W., Hong, J., Colevas, A. D., & Divi, V.

(2021). Association Between Immunosuppression and Outcomes in Oral Cavity

- Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 164(5), 1044–1051. <https://doi.org/10.1177/0194599820960146>
- Chinen, J., & Shearer, W. T. (2010). Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S195–S203. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.040>
- Cruz, I., Van Den Brule, A. J. C., Brink, A. A. T. P., Snijders, P. J. F., Walboomers, J. M. M., Van Der Waal, I., & Meijer, C. J. L. M. (2000). No direct role for Epstein-Barr virus in oral carcinogenesis: A study at the DNA, RNA and protein levels. *International Journal of Cancer*, 86(3), 356–361. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000501\)86:3%253C356::AID-IJC9%253E3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000501)86:3%253C356::AID-IJC9%253E3.0.CO;2-W)
- Das, S., Dey, M. K., Devireddy, R., & Gartia, M. R. (2023). Biomarkers in Cancer Detection, Diagnosis, and Prognosis. *Sensors*, 24(1), 37. <https://doi.org/10.3390/s24010037>
- De Lima, M. A. P., Teodoro, I. P. P., Galiza, L. E. D., Filho, P. H. B. M., Marques, F. D. M., Pinheiro, R. F. F., Macedo, G. E. C., Facundo, H. T., Da Silva, C. G. L., & Lima, M. V. A. (2019). Association between Epstein-Barr Virus and Oral Carcinoma: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Critical ReviewsTM in Oncogenesis*, 24(4), 349–368. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2019031897>
- Delft, J. H. M. V., Baan, R. A., & Roza, L. (1998). Biological Effect Markers for Exposure to Carcinogenic Compound and Their Relevance for Risk Assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, 28(5), 477–510. <https://doi.org/10.1080/10408449891344254>

- Dong, W., Wang, H., Li, M., Li, P., & Ji, S. (2024). Virus-induced host genomic remodeling dysregulates gene expression, triggering tumorigenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *14*, 1359766.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1359766>
- Ekanayaka, R. P., & Tilakaratne, W. M. (2025). Impact of histopathological parameters in prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Oral Diseases*, *31*(5), 1420–1438.
<https://doi.org/10.1111/odi.15035>
- Gallagher, M. P., Kelly, P. J., Jardine, M., Perkovic, V., Cass, A., Craig, J. C., Eris, J., & Webster, A. C. (2010). Long-Term Cancer Risk of Immunosuppressive Regimens after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, *21*(5), 852–858. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009101043>
- Ghanem, A. S., Memon, H. A., & Nagy, A. C. (2024). Evolving trends in oral cancer burden in Europe: A systematic review. *Frontiers in Oncology*, *14*, 1444326.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1444326>
- Griffiths, P., & Reeves, M. (2021). Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(12), 759–773.
<https://doi.org/10.1038/s41579-021-00582-z>
- Gupta, N., Gupta, R., Acharya, A. K., Patthi, B., Goud, V., Reddy, S., Garg, A., & Singla, A. (2017). Changing Trends in oral cancer – a global scenario. *Nepal Journal of Epidemiology*, *6*(4), 613–619. <https://doi.org/10.3126/nje.v6i4.17255>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, *12*(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1059>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, *144*(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

- Howie, N., Trigkas, T., Cruchley, A., Wertz, P., Squier, C., & Williams, D. (2001). Short-term exposure to alcohol increases the permeability of human oral mucosa. *Oral Diseases*, 7(6), 349–354. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2001.00731.x>
- Hussain, Y., & Khan, H. (2022). Immunosuppressive Drugs. Em *Encyclopedia of Infection and Immunity* (pp. 726–740). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00068-9>
- Isaguliantis, M., Bayurova, E., Avdoshina, D., Kondrashova, A., Chiodi, F., & Palefsky, J. (2021). Oncogenic Effects of HIV-1 Proteins, Mechanisms Behind. *Cancers*, 13(2), 305. <https://doi.org/10.3390/cancers13020305>
- Jewett, A., Head, C., & Cacalano, N. A. (2006). Emerging Mechanisms of Immunosuppression in Oral Cancers. *Journal of Dental Research*, 85(12), 1061–1073. <https://doi.org/10.1177/154405910608501201>
- Kaur, G., Yap, T., Ramani, R., McCullough, M., & Singh, A. (2024). Assessing bias in the causal role of HPV in oral cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 30(8), 5379–5387. <https://doi.org/10.1111/odi.15062>
- Kempen, J. H., Newcomb, C. W., Washington, T. L., Foster, C. S., Sobrin, L., Thorne, J. E., Jabs, D. A., Suhler, E. B., Rosenbaum, J. T., Sen, H. N., Levy-Clarke, G. A., Nussenblatt, R. B., Bhatt, N. P., Lowder, C. Y., Goldstein, D. A., Leiderman, Y. I., Acharya, N. R., Holland, G. N., Read, R. W., ... Buchanich, J. M. (2023). Use of Immunosuppression and the Risk of Subsequent Overall or Cancer Mortality. *Ophthalmology*, 130(12), 1258–1268. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2023.07.023>

Kijowska, J., Grzegorzczak, J., Gliwa, K., Jędras, A., & Sitarz, M. (2024).

Epidemiology, Diagnostics, and Therapy of Oral Cancer—Update Review.

Cancers, 16(18), 3156. <https://doi.org/10.3390/cancers16183156>

Kumar, M., Nanavati, R., Modi, T., & Dobariya, C. (2016). Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), 458. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.186696>

Leonardi, L., Rivalta, B., Cancrini, C., Chiappini, E., Cravidi, C., Caffarelli, C., Manti, S., Calvani, M., Martelli, A., Miraglia del Giudice, M., Duse, M., Marseglia, G. L., & Cardinale, F. (2020). Update in Primary Immunodeficiencies. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, 91(11-S), e2020010. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10314>

Lim, K., Moles, D. R., Downer, M. C., & Speight, P. M. (2003). Opportunistic screening for oral cancer and precancer in general dental practice: Results of a demonstration study. *British Dental Journal*, 194(9), 497–502. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4810069>

Machiels, J.-P., René Leemans, C., Golusinski, W., Grau, C., Licitra, L., & Gregoire, V. (2020). Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(11), 1462–1475. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>

Mello, F. W., Melo, G., Pasetto, J. J., Silva, C. A. B., Warnakulasuriya, S., & Rivero, E. R. C. (2019). The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 23(7), 2849–2859. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02958-1>

- Melo, B. A. D. C., Vilar, L. G., Oliveira, N. R. D., Lima, P. O. D., Pinheiro, M. D. B., Domingueti, C. P., & Pereira, M. C. (2021). Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma—A systematic review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 87(3), 346–352.
<https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.10.017>
- Meyts, I., Bousfiha, A., Duff, C., Singh, S., Lau, Y. L., Condino-Neto, A., Bezrodnik, L., Ali, A., Adeli, M., & Drabwell, J. (2021). Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future. *Frontiers in Immunology*, 11, 625753. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.625753>
- Notarangelo, L. D., Bacchetta, R., Casanova, J.-L., & Su, H. C. (2020). Human inborn errors of immunity: An expanding universe. *Science Immunology*, 5(49), eabb1662. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb1662>
- Ograczyk, E., Kowalewicz-Kulbat, M., Wawrocki, S., & Fol, M. (2015). Immunosuppression – tough ally in torrid time. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 69, 1299–1312. <https://doi.org/10.5604/17322693.1184554>
- Öhman, J., Rexius, H., Mjörnstedt, L., Gonzalez, H., Holmberg, E., Dellgren, G., & Hasséus, B. (2015). Oral and lip cancer in solid organ transplant patients – A cohort study from a Swedish Transplant Centre. *Oral Oncology*, 51(2), 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.11.007>
- O’Sullivan, A., Kabir, Z., & Harding, M. (2022). Lip, Oral Cavity and Pharyngeal Cancer Burden in the European Union from 1990–2019 Using the 2019 Global Burden of Disease Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(11), 6532. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116532>
- Patini, R., Cordaro, M., Marchesini, D., Scilla, F., Gioco, G., Rupe, C., D’Agostino, M. A., & Lajolo, C. (2023). Is Systemic Immunosuppression a Risk Factor for Oral

- Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 15(12), 3077.
<https://doi.org/10.3390/cancers15123077>
- Ram, H., Sarkar, J., Kumar, H., Konwar, R., Bhatt, M. L. B., & Mohammad, S. (2011). Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 10(2), 132–137. <https://doi.org/10.1007/s12663-011-0195-z>
- Rivera, C. (2015). Essentials of oral cancer. *Oral Cancer*.
- Rizzo, J. D., Curtis, R. E., Travis, L. B., Travis, W. D., Flowers, M. E. D., Friedman, D. L., Horowitz, M. M., Wingard, J. R., & Deeg, H. J. (sem data). Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *January 2009*.
- Robsahm, T. E., Karagas, M. R., Rees, J. R., & Syse, A. (2014). New malignancies after squamous cell carcinoma and melanomas: A population-based study from Norway. *BMC Cancer*, 14(1), 210. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-210>
- Sapir-Pichhadze, R., Laprise, C., Beauchamp, M., Kaouache, M., Zhang, X., Della Vecchia, A., Azoulay, L., Franco, E. L., Abrahamowicz, M., & Nicolau, B. (2024). Immunosuppression and cancer risk in kidney transplant recipients: A retrospective cohort study. *International Journal of Cancer*, 154(12), 2043–2053. <https://doi.org/10.1002/ijc.34875>
- Sarhadi, V. K., & Armengol, G. (2022). Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules*, 12(8), 1021. <https://doi.org/10.3390/biom12081021>
- Tamai, R., & Kiyoura, Y. (2025). Candida Infections: The Role of Saliva in Oral Health—A Narrative Review. *Microorganisms*, 13(4), 717.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms13040717>
- Tan, Y., Wang, Z., Xu, M., Li, B., Huang, Z., Qin, S., Nice, E. C., Tang, J., & Huang, C. (2023). Oral squamous cell carcinomas: State of the field and emerging

- directions. *International Journal of Oral Science*, 15(1), 44.
<https://doi.org/10.1038/s41368-023-00249-w>
- Thorley-Lawson, D. A., Hawkins, J. B., Tracy, S. I., & Shapiro, M. (2013). The pathogenesis of Epstein–Barr virus persistent infection. *Current Opinion in Virology*, 3(3), 227–232. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.04.005>
- Van Der Waal, I., De Bree, R., Brakenhoff, R., & Coebergh, Jw. (2011). Early diagnosis in primary oral cancer: Is it possible? *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e300–e305. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e300>
- Woodruff, M. (1969). Immunosuppression and its Complications. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 62(4), 411–416.
<https://doi.org/10.1177/003591576906200454>
- Zhang, Y., D’Souza, G., Fakhry, C., Bigelow, E. O., Usyk, M., Burk, R. D., & Zhao, N. (2022). Oral Human Papillomavirus Associated With Differences in Oral Microbiota Beta Diversity and Microbiota Abundance. *The Journal of Infectious Diseases*, 226(6), 1098–1108. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac010>